



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

---

---



Ústav tělovýchovného lékařství

**Jana Šlajsová**

**Vliv redukce váhy na ukazatele syndromu  
polycystických ovarií u obézních jedinců**

*Influence of weight reduction on indicators of polycystic  
ovary syndrome with overweight individuals*

*Bakalářská práce*

Praha, květen 2007

Autor práce: Jana Šlajsová

Studijní program: Veřejné zdravotnictví

Bakalářský studijní obor: Specializace ve zdravotnictví

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Vladimír Štich, Ph.D**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav tělovýchovného lékařství 3. LF**

Datum a rok obhajoby: 26.6. 2007

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval/a samostatně a použil/a jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 30.května 2007

Jana Šlajsová

# Obsah

ÚVOD.....	8
INTRODUCTION.....	9
1. METABOLICKÝ SYNDROM.....	10
1.1 Definice.....	10
1.2 Výskyt.....	11
1.3 Genetika.....	12
1.4 Inzulinová rezistence.....	13
1.4.1 Definice.....	13
1.4.2 Mechanismus.....	13
1.4.3 Metabolické změny.....	14
1.4.4 Vyšetření inzulinové senzitivity.....	14
1.5 Přehled složek metabolického syndromu.....	16
1.6 Hlavní skupiny složek.....	16
1.6.1 Obezita.....	16
1.6.1.1 Definice.....	16
1.6.1.2 Etiopatogeneze.....	17
1.6.1.2.1 Genetické vlivy.....	17
1.6.1.2.2 Hormonální vlivy.....	17
1.6.1.2.3 Metabolické vlivy.....	18
1.6.1.2.4 Psychologické a zevní vlivy.....	18
1.6.1.2.5 Léky a jejich vliv na obezitu.....	18
1.6.1.3 Vyšetření v obezitologii.....	18
1.6.1.3.1 Nutriční anamnéza.....	18

1.6.1.3.2	Laboratorní vyšetření.....	19
1.6.1.3.3	Antropometrická vyšetření.....	19
1.6.1.4	Zdravotní komplikace.....	21
1.6.1.5	Metabolické změny.....	22
1.6.1.5.1	Změny v metabolismu lipidů.....	22
1.6.1.5.2	Změny v metabolismu sacharidů.....	22
1.6.1.6	Terapie.....	23
1.6.1.6.1	Dietoterapie.....	23
1.6.1.6.1.1	Hypokalorické jídelníčky.....	23
1.6.1.6.1.2	Diety omezující jednu z živin.....	24
1.6.1.6.1.3	Tekuté diety.....	24
1.6.1.6.1.4	Doporučení pro obézní.....	24
1.6.1.6.2	Pohybová aktivita.....	25
1.6.1.6.2.1	Účinek pohybové aktivity.....	25
1.6.1.6.3	Psychoterapie.....	26
1.6.1.6.4	Farmakoterapie.....	26
1.6.1.6.5	Chirurgická léčba.....	27
1.6.1.7	Závěr.....	27
1.6.2	Metabolický syndrom a DM II. typu.....	27
1.6.2.1	Vznik DM II. typu.....	28

1.6.2.2	Charakteristické změny.....	28
1.6.2.3	Diagnóza DM II. typu.....	29
1.6.2.4	Postupy v léčbě DM.....	29
1.6.2.4.1	Perorální diabetika.....	29
1.6.3	Dyslipidémie a Metabolický syndrom.....	30
1.6.3.1	Princip léčby.....	30
1.6.3.1.1	Nefarmakologická léčba.....	30
1.6.3.1.2	Farmakologická – kombináční léčba.....	30
1.6.4	Hypertenze.....	31
1.6.4.1	Patogeneze.....	31
1.6.4.2	Principy léčby.....	33
1.6.4.2.1	Nefarmakologická léčba.....	33
1.6.4.2.2	Farmakologická léčba.....	33
1.6.5	Poruchy koagulace a zánět.....	34
1.6.5.1	Zánět a dysfunkce endotelu.....	34
1.6.5.1.1	Principy léčby.....	35
1.6.5.2	Poruchy koagulace.....	35
1.6.5.2.1	Principy léčby.....	36
1.6.6	Další složky Metabolického syndromu.....	36

1.6.6.1	Hyperurikémie.....	36
1.6.6.2	Ferritin.....	36
1.6.6.3	Proinzulin.....	37
1.6.6.4	Syndrom polycystických ovaríí.....	37
1.6.6.4.1	Úvod.....	37
1.6.6.4.2	Definice.....	37
1.6.6.4.3	Klinická manifestace.....	38
1.6.6.4.4	Patogeneze.....	38
1.6.6.4.5	Vztah PCOS k IR.....	39
1.6.6.4.6	Sterilita a Metabolický syndrom.....	40
1.6.6.4.7	Rizika PCOS.....	40
1.6.6.4.8	Principy léčby. ....	40
1.6.6.4.8.1	Dietoterapie.....	41
1.6.6.4.8.2	Farmakologická léčba.....	41
1.6.6.4.8.3	Chirurgická léčba.....	41
	<b>HYPOTÉZA.....</b>	<b>42</b>
	<b>METODIKA.....</b>	<b>43</b>
	<b>VÝSLEDKY.....</b>	<b>45</b>
	<b>DISKUSE.....</b>	<b>62</b>
	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>63</b>
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>64</b>
	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>	<b>66</b>

## Úvod

Téma mé bakalářské práce „Vliv redukce váhy na ukazatele syndromu polycystických ovaríí“ jsem si vybrala proto, že je v dnešní době velmi aktuální. Vzrůstá počet žen, které trpí obezitou a s ní spojenými nemocemi, jako jsou vysoký krevní tlak, zvýšená hladina krevních tuků, diabetes, kardiovaskulární onemocnění, ale také syndrom polycystických ovaríí.

Syndrom postihuje zejména ženy v reprodukčním věku a jeho rizika, jako jsou infertilita, rizikové těhotenství, karcinom endometria, poruchy glycidového metabolismu a kardiovaskulární onemocnění mají velký dopad na psychiku ženy a i ta může otěhotnění ovlivnit.

Ne mnoho obézních žen, kterým se otěhotnět nedaří, si připouští, že za jejich problémem stojí i jejich nadváha, ale opak je pravdou.

Plodnost s tělesnou hmotností velmi souvisí. Pokud bude tělo v podvýživě, nebude moci zabezpečit zdravý vývoj plodu a takto se otěhotnění brání. Stejně tak je tomu i v případě nadbytku energie.

Klíčovou úlohu v patogenezi metabolických a reprodukčních poruch hraje inzulinová rezistence, která je pro Metabolický syndrom charakteristická. Přesto u některých žen s PCOS chybí.

Cílem této práce je zjistit, jak ovlivňuje redukce hmotnosti obézních žen inzulinovou rezistenci a tím i plodnost žen.



## **Introduction**

My reason for choosing the topic for my degree work called „Influence of weight reduction on indicators of syndrome of ovarian polycystic“ was that of its topicality nowadays. There is an increase of number of women who are overweight and are unsatisfied with their weight and diseases, such as high blood pressure, increased level of blood fat, diabetes, cardiovascular illness, but also syndrome of ovarian polycystic“.

The syndrome afflicts mostly women in reproduction age and its risks, such as infertility, high-risk pregnancy, carcinoma endometrial, dysfunctions of glycid metabolism and cardiovascular illnesses have great impact on a woman's psychic and it can even affect the pregnancy.

Only a few overweight women, who can not get pregnant, admit to themselves that the problem is also their weight, but the opposite is true.

Fertility is very closely linked with body weight. If the body is malnourished, it will not be able to guarantee a healthy development of fetus and prevents the body from getting pregnant in this way. The same case is with too much energy.

Key role in pathogenicity of metabolic and reproduction dysfunctions plays resistance to insulin, which is characteristic for metabolic syndrome. However, some women lack PCOS.

The aim of this work is to find out, how the weight reduction of overweight women influences the resistance to insulin and also the woman's fertility.

Teoretická část:

## **METABOLICKÝ SYNDROM**

### 1.1 DEFINICE

Koncepce společné patogeneze obezity, diabetu mellitu 2. typu a hypertenze je známa jako tzv. Reawenův metabolický syndrom. Používají se také pojmy Syndrom X, Hyperplastický syndrom nebo Syndrom inzulínové rezistence, aj.

Reawen v roce 1988 zahrnul pod pojem Metabolický syndrom X tyto složky:

- ◆ Inzulínorezistenci
- ◆ Poruchu glukózové tolerance
- ◆ Hyperinzulinizmus
- ◆ Zvýšené lipoproteiny VLDL
- ◆ Snížený HDL cholesterol
- ◆ Esenciální hypertenzi

V Reawenově definici nebyla přítomna obezita. V 80. letech nebyla ještě tolik pokládána za nemoc a neexistovala její účinná léčba.(1)

V nejnovější definici Metabolického syndromu z roku 2005 je abdominální obezita základní podmínkou diagnózy MS X.

Přítomnost alespoň 2 složek:

- ◆ Obvod pasu u žen nad 80cm, u mužů nad 94cm
- ◆ Triglyceridy nad 1,7 mmol / l
- ◆ Hypertenze, krevní tlak nad 130/85 Torr
- ◆ Glykémie nad 5,6 mmol / l nebo oGTT 2 hod 7,8-11 mmol / l
- ◆ HDL-cholesterol pod 1,1 mmol / l pro ženy a pod 0,9 mmol / l pro muže

Nová definice je přísnější a ukazuje velký význam na abdominálně uložený tuk, ale stále více užívaná je definice ATP III amerického národního cholesterolového programu z r 2001.

Pacient by měl splnit alespoň 3 z pěti složek:

- ◆ Obvod pasu u žen nad 88cm, u mužů nad 102cm
- ◆ Krevní tlak nad 130/85 Torr
- ◆ Glykémie nad 6,0 mmol / l
- ◆ Triglyceridy nad 1,7 mmol/l
- ◆ HDL-cholesterol pod 1,25 mmol / l u žen a pod 1,0 mmol / l u mužů(2)

Na Metabolický syndrom je dnes vázáno více než 50 nemocí a příznaků, které můžeme rozdělit na:

- 1) Glykoregulační poruchy
- 2) Esenciální hypertenzi
- 3) Hyper/dyslipoproteinémii
- 4) Koagulační poruchy
- 5) Hormonální poruchy
- 6) Antropometrické změny
- 7) Psychické změny(1)

## 1.2 VÝSKYT

Metabolický syndrom je onemocnění s velmi vysokým výskytem. V našich podmínkách postihuje 30% dospělé populace, pokud použijeme novou definici.

Pro posuzování změn výskytu v jednotlivých populacích je klíčové poznání, nakolik je onemocnění vyvoláno geneticky a nakolik prostředím. Genetické založení je předpokladem, ale vliv prostředí hlavním faktorem vedoucí ke stoupajícímu výskytu metabolického syndromu. Mezi vlivy prostředí, mající význam pro vznik Metabolického syndromu, řadíme absenci pohybu, nadměrnou výživu a kouření, psychosociální podmínky, stres, aj. Bylo prokázáno, že určitý

podíl také nese přítomnost malnutrice v intrauterinním vývoji a nižší porodní váha.(2)

### 1.3 GENETIKA

Naše poznatky o genetice a molekulární genetice jednotlivých složek MS X jsou zatím neúplné.(1) Nejsou detekovány žádné geny, které by vedly k projevu více složek Metabolického syndromu najednou. Je to tedy směs heterogenních geneticky podmíněných onemocnění, která se projeví při působení vnějšího prostředí.(2)

V patogenezi obezity může být dědičně ovlivněna kterákoliv složka např. klidový energetický výdej, citlivost na inzulín, schopnost postprandiální termogeneze, schopnost spalovat tuky, typ fyzické aktivity i chuťové preference.(1)

Diabetes mellitus 2. typu je geneticky podmíněn. U potomků dvou diabetiků pod určitý věk je výskyt 100%, u potomků jednoho rodiče diabetika přesahuje 50%. Obezita je ovlivněna z 50% vlivy prostředí a 50% geneticky. Metabolický syndrom je v určité části svého výskytu prostředím indukován z 1/3, geneticky ze 2/3. V případě obezity, MS X a DM II. typu klesá vliv prostředí a stoupá vliv genetiky.(2)

Stále není prokázán specifický gen či defekt pro DM II. typu. Existují potenciální kandidátní geny diabetu např. mutace adrenergních receptorů mutace Trp64Argbeta-3. Genetické faktory rezistence na inzulín souvisejí s geny IRS, s geny pro glykogen syntetázu, s geny pro proteinfosfatázu, s geny pro  $\beta$ -3 receptory a tzv. geny HNF1- $\alpha$ .

Proteiny IRS (inzulinového receptorového substrátu) mají úlohu v celé řadě dějů za inzulínovým receptorem. Jsou hlavním substrátem pro inzulínovou receptorovou tyrozin kinázu. IRS1 nemá enzymatickou aktivitu, ale funguje jako vazebný protein pro vazbu dalších molekul převádějících signál za inzulínovým receptorem. Změny IRS proteinů a jejich blokování mají vliv na inzulínovou rezistenci.(1)

Neméně důležité jsou přenašeče glukózy zjm. GLUT4. Tyto přenašeče jsou obsaženy v cytoplazmatických vezikulech a jejich transport je aktivován

inzulinovým receptorem, ale i fyzickou aktivitou. U diabetu 2. typu a obezity je významný pokles GLUT4 v tukové tkáni.

Mutace genu PPAR-g2, což je transkripční faktor podílející se na diferenciaci adipocytů, může vést k obezitě. Při stimulaci inzulinem a růstovými faktory dochází k fosforylaci receptoru PPAR, nižší inzulinové rezistenci a nižší diferenciaci adipocytů.(2)

Kandidátní geny pro hyperlipoproteinémii jsou geny pro alipoproteiny, enzymy lipoproteinového metabolismu. Např. z genů pro apo E – alely E2, E3. Alipoproteinový gen B 100.

Genetická výbava interaguje dále s fetální malnutricí, obezitou, fyzickou inaktivitou, počtem těhotenství a podáváním léků (např. steroidů). Výsledkem je inzulinová rezistence na úrovni tukové tkáně, svalu i jater.(1)

## **1.4. INZULINOVÁ REZISTENCE**

### **1.4.1 DEFINICE**

Je prvotní příčinou vzniku Metabolického syndromu. Inzulinová rezistence je stav, kdy buňky nereagují na zvýšené množství inzulinu produkovaného slinivkou břišní ve snaze udržet normální hospodaření s glukózou.

### **1.4.2 MECHANISMUS**

Sval je rezistentní k účinkům inzulinu a proto je i nižší utilizace glukózy, která se tak „šetří“ pro centrální nervovou soustavu. Současně hyperinzulinémie zachovává ostatní účinky na svaly a to zvýšené vychytávání aminokyselin, zvýšení proteosyntézy a snížení proteolýzy. Tím se zachová svalový protein pro jednotlivce.(1)

### 1.4.3 METABOLICKÉ ZMĚNY

Metabolické změny jsou u všech orgánů a tkání, zejména u kosterního svalu, tukové tkáně a jater. Kosterní sval trpí poruchou vstupu glukózy do buněk. V tukové tkáni je mírně inhibována lipolýza (k větší inhibici dochází při vyšších hladinách inzulínu). Dochází k uvolňování volných mastných kyselin, které zhoršují IR. Játra vlivem IR produkují více glukózy.

Je zde klasický Randlův cyklus. Triglyceridy se tvoří v tukové tkáni z glukózy a mastných kyselin. Skladované triglyceridy jsou hydrolyzovány na mastné kyseliny glycerol hormon-senzitivní lipázou, která je inhibována inzulinem.

U obezity a diabetu je zvýšená lipolýza a tím vyšší cirkulace mastných kyselin. Ty se využívají v kosterním svaly a v myokardu. Při oxidaci mastných kyselin dochází k inhibici oxidace glukózy a glykolýzy. K tomuto dochází při snížení aktivity fosfofruktokinázy, hexokinázy a pyruvát dehydrogenázy.

3 klíčové děje:

- ♦ Extrémě citlivá lipolýza
- ♦ Endogenní produkce
- ♦ Mizení glukózy v oběhu

U obezity dochází k mizení glukózy z oběhu a u diabetu je zvýšená endogenní produkce glukózy, kdy jsou tkáně velmi rezistentní na inzulin, který má významný vliv na glukoneogenezi.(2)

### 1.4.4 VYŠETŘENÍ INZULINOVÉ SENZITIVITY

Orientační: inzulinémie na lačno

test s podáním inzulínu a výpočtem ukazatele poklesu glykémie KITT

testy s kombinací infuzí glukózy a inzulínu

výpočty založené na inzulinémii a glykémii

Přesná: metoda glykemického clampu  
intravenózní glukózový toleranční test

Metodou glykemického clampu je podání kontinuální infuze inzulinem, kdy je snaha udržet glykémii konstantní po dobu 90 minut. Měřítka citlivosti na inzulín je spotřeba glukózy (mg Glc/ 1 kg / min ).

Dobrý marker inzulínové senzitivity je vyšetřování SHBG, kdy pacienti s inzulínovou rezistencí mají hodnoty SHBG nižší.

Při inzulínové rezistenci je zaznamenána:

- ◆ vyšší autofosforylace
- ◆ vyšší na inzulín nezávislá serinová fosforylace
- ◆ snížení SHBG u obézních pacientů

Při stimulaci inzulínového receptoru se signál přenáší fosforylacemi. Receptory pro růstové faktory selektivně váží autofosforylační místa s SH2 proteiny (inzulínový receptor je této vazby schopen omezeně). Hlavní reakce je umožněna IRS proteiny, které ukotvují enzymy umožňující převod signálu. Interakce s IRS proteiny ( TNF- $\alpha$  ; hladiny TNF- $\alpha$  jsou u DM vyšší) je vysvětlitelné k IR.

IR může být - protilátkového

- receptorového
- postreceptorového typu – ten je u MS (2)

## 1.5 PŘEHLED SLOŽEK METABOLICKÉHO SYNDROMU

Tabulka č.1 – Složky Metabolického syndromu

Inzulínová rezistence	Fetální malnutrice
Hyperinzulinémie	Androidní obezita
Porucha dynamiky sekrece inzulínu	Intraabdominální tuk
Esenciální hypertenze	Vyšší PAI-1 , faktor VII., VIII.
Hyperglykémie	Nižší bazální energetický výdej
Porucha glukózové tolerance	Postreceptorové poruchy inzulínu
Hypertriacylglycerolémie	Poruchy přenašeče Glc
Malá denzní LDL	IRS proteiny
Nižší HDL	Steatóza jaterní, svalová
Hyperurikémie	Syndrom spánkové apnoe

## 1.6 HLAVNÍ SKUPINY SLOŽEK MS X

1. obezita
2. diabetes mellitus 2. typu
3. dyslipidémie
4. hypertenze
5. poruchy koagulace a systémový zánět(1)

### 1.6.1 OBEZITA

#### 1.6.1.1 DEFINICE

Obezita je multifaktoriální onemocnění, které se projevuje při pozitivní energetické bilanci v důsledku nerovnoměrného příjmu a výdeje energie, při kterém dochází k nadměrnému hromadění rezervního tuku v organismu.(4)



Zvýšené ukládání tuku je dáno zvětšením počtu adipocytů, jejich přeplněním nebo kombinací obou těchto faktorů.(3)

Podíl tuku: Ženy 25-30%

Muži 15-20%

Obezita se stala problémem našeho století. Změnil se životní styl, vzrostla konzumace tuků a snížila se fyzická aktivita.(4)

#### 1.6.1.2. ETIOPATOGENEZE

Ke vzniku obezity přispívají vlivy genetické, hormonální, metabolické, psychologické, zevní, ale vždy jde o nepoměr mezi příjmem a výdejem energie.

##### 1.6.1.2.1 Genetické vlivy

U dětí obézních rodičů je pravděpodobnost vzniku obezity 3-8x vyšší. Pokud jsou oba štíhlí riziko je 10%, pokud jeden z rodičů je obézní riziko se zvyšuje na 40% a pokud jsou oba, riziko je až 80%.

##### 1.6.1.2.2 Hormonální vlivy:

Hormonální vlivy jsou často prisuzovány k jedné z příčin obezity, ale případů se na něm účastní méně než 1%. Jde například o hypotyreózu, Cushingův syndrom, hypogonadismus u mužů při hypotalamických poruchách (jako důsledek nádoru, traumatu nebo infekce), kdy dochází k rozvoji otylosti.

#### 1.6.1.2.3 Metabolické vlivy:

Energetickou náročnost určuje tělesná hmotnost, pohlaví, stupeň fyzické aktivity, aj. Jedinci s nízkou energetickou přeměnou mají několikrát vyšší riziko nárstu hmotnosti.

#### 1.6.1.2.4 Psychologické a zevní vlivy:

Příjem potravy je zvýšen v závislosti na zevních signálech a na emoční situaci. Například je to reakce na osamělost, deprese, frustrace, napětí, stres. Důležité jsou i rodinné vlivy a výchovné metody k rozvoji jídelních zvyklostí.

#### 1.6.1.2.5 Léky a jejich vliv na obezitu:

Některá psychofarmaka mohou zvyšovat chuť k jídlu, nebo měnit energetickou bilanci. Jsou to zejména antidepressiva, neuroleptika, glukokortikoidy, gestageny, aj. (7)

### 1.6.1.3 VYŠETŘENÍ V OBEZITOLOGII

#### 1.6.1.3.1 Nutriční anamnéza

Začíná anamnézou se zaměřením na specifické problémy související s obezitou. Například výskyt obezity v rodině, vývoj hmotnosti, váhové výkyvy. Dále se zjišťují informace o jídelních zvyklostech a fyzické aktivitě a stanoví se motivace (zdravotní, estetická).

#### 1.6.1.3.2 Laboratorní vyšetření

Dále se stanoví laboratorní vyšetření ve vztahu ke komplikacím obezity. TC, HDL, TG, LDL, glykémie nalačno, postprandiální glkémie, kyselina močová, ALT, AST, GMT, urea, moč chemicky + sediment, TSH,...

#### 1.6.1.3.3. Antropometrická vyšetření

K posouzení hmotnosti ve vztahu ke zdravotním rizikům dále diagnostikujeme obezitu, stanovením hmotnostního indexu a přesněji pak obsahu a rozložení tuku v těle. Prakticky se opustilo stanovení tzv. Brocova indexu (hmotnost v kg/(výška v cm – 100), který je nevhodný, protože koreluje s výškou a nehodí se univerzálně pro malé i velké jedince. Proto byl zaveden hmotnostní index.(1)

Klasifikace kvantitativní

Hmotnostní index:

Nebo-li Queteletův index tělesné hmotnosti (Body Mass Index = BMI) vypočítáme pomocí jednoduchého vzorce:

$$\text{BMI} = \text{váha (kg)} / \text{výška (m)}^2$$

Tabulka č.2 - Klasifikace hmotnosti dle BMI

Podvýživa	do 18,5
Normální hmotnost	18,5-25
Nadváha	25-30
Obezita I. Stupně	30-35
Obezita II. Stupně	35-40
Obezita III. Stupně	nad 40

Jako normální hmotnost je uváděna hodnota BMI 18,5 až 25 kg/m<sup>2</sup>. Pod tuto úroveň je onemocnění klasifikováno jako podvýživa. Nadváha je definována jako předstupeň obezity, kdy od čísla BMI 25 riziko zdravotních komplikací stoupá a od hodnoty 27 ostře stoupá. Morbidní obezita je pak závažným onemocněním, kdy tyto lidé nedožijí více než 60 let. Optimální životní prognózu mívají jedinci s BMI 20 až 22.

BMI tedy slouží nejen jako měřítko pro stanovení obezity, ale také jako ukazatel životní prognózy a rizika komplikací obezity.(2)

Obsah tuku:

Obsah tuku v těle měříme antropometrickým měřením. K orientačnímu vyšetření postačují 2 kožní řasy. Subskapulární a nad tricepsem. Poměr mezi nimi se nazývá index centrality. Nevýhodou je, že neměří podíl intraabdominálního tuku.

Dále se používají metody založené na vodivosti těla tzv. bioelektrická impedance. Měří složení těla, stanovením odporu těla při průchodu proudem o nízké intenzitě a vysoké frekvenci. Přístroje se liší dle lokalizace elektrod. Výhodou je, že nezatěžuje pacienta a není časově náročná. Nevýhodou pak je závislost na hydrataci a na anatomických poměrech.

Nejstarší metodou je hydrodensitometrie. Podstatou je měření hmotnosti těla pod vodou a na vzduchu, kdy je rozdílná hodnota denzity, která se mění s obsahem tuku.(1)

Klasifikace kvalitativní

Z hlediska rizik vzniku komplikací metabolických a oběhových je důležité určení rozložení tuku, kdy používáme antropometrické metody.

Rozložení tuku v těle:

Obvod pasu měříme v polovině vzdálenosti mezi spodním okrajem dolního žebra a crista iliaca v horizontální rovině.

		Zvýšené riziko	Vysoké riziko
Hraniční hodnoty:	muži	94cm	102cm
	ženy	80cm	88cm

#### WHR:

Poměr pas / boky (waist to hip ratio; WHR) měříme ve výši maximálního vyklenutí kyčlí v horizontální rovině. U obezity androidní je tuk uložen hlavně v oblasti břicha, u gynoidní v oblasti hýždí a stehen.

Hraniční hodnoty androidní obezity: muži > 1,0  
ženy > 0,85

Rizikovější je obezita androidní, kdy již při mírném zvýšení roste riziko poruch látkové přeměny a KVO. Toto riziko je úměrné obvodu pasu.(2)

Dále je nutno zjistit energetický obsah přijímané potravy a energetický výdej.(1)

#### 1.6.1.4 ZDRAVOTNÍ KOMPLIKACE

Důležité je sledování míst, kde dochází k ukládání tuku. Pokud se hromadí v oblasti břicha je to spojeno především s diabetem II. typu a arteriální hypertenzí. Rozvíjí se ateroskleróza, zvyšuje se riziko vzniku infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. U gynoidního typu tento účinek nebývá. Může ale být příčinou osteoartrózy nosných kloubů.

Ke komplikacím patří také hypoventilační (Pickwickův) syndrom, který je provázen chronickou spánkovou deprivací v noci (při spánkových apnoích) a somnolencí přes den. Intermitentní obstrukce horních dýchacích cest může vést k hypoventilaci, hyperkapnii i k srdečním arytmiím. Někdy se může rozvinout i polycytémie, plicní hypertenze, cor pulmonale.

Běžná je steatóza jater, cholecystolithiáza, varixy doních končetin, častější tromboembolické komplikace, břišní kýly i karcinomy (prsu, endometria, prostaty).

U žen jsou běžné poruchy menstruačního cyklu (meno-, metroragie, amenorea, PCOS). Bývají i kožní komplikace, hyperurikémie může vyústit ve dnu. Obezita může být příčinou depresí, pocitů méněcennosti apod. (4)

#### 1.6.1.5 METABOLICKÉ ZMĚNY

##### 1.6.1.5.1 Změny v metabolismu lipidů:

Stoupá hladina LDL, je zvýšen metabolický obrat cholesterolu, který je zvýšeně vylučován do žluči. Proto se tak snadno tvoří cholesterolové kameny. Při hyperinzulinémii stoupá produkce VLDL v játrech. Často je zvýšeno vylučování 17-hydroxykortikosteroidů i plazmatického kortizolu. Stoupá oběh volných MK, což vede k hypertriacylglycerolémii. Volné MK mají lipotoxický efekt pro  $\beta$ -buňky pankreatu.(4)

##### 1.6.1.5.2 Změny v metabolismu sacharidů:

V důsledku hyperinzulinémie dochází k downregulaci počtu inzulinových receptorů. Obézní pacienti mají nižší tkáňovou odpověď na inzulin než neobézní. To hraje důležitou roli při rozvoji inzulinové rezistence.(2) Je přítomna postrecepční porucha – defekt v kapacitě metabolismu glukózy.(4) Dále se snižuje oxidace glukózy.

Pacienti s androidní distribucí tuku mají tkáň rezistentnější na inzulin než pacienti s gynoidním typem obezity. Bylo prokázáno, že redukce hmotnosti zlepšuje inzulinovou senzitivitu.(2)

#### 1.6.1.6 TERAPIE

Základem terapie je kalorická restrikce, vytvoření negativní energetické situace. Deficit 32,000 kJ by mělo vést ke ztrátě 1kg tuku. Kombinuje se obvykle několik postupů:

### 1.6.1.6.1 DIETOTERAPIE

#### 1.6.1.6.1.1 Hypokalorické jídelníčky

Je to vyvážená skladba pokrmů, která může organismu dodávat vhodné dávky bílkovin, sacharidů a tuků. Je ale nutná suplementace minerálních látek a vitamínů. Důležité je dietu sestavit co nejpestřeji a chutně ji upravit. Doporučení závisí na příjmu energie před zahájením redukce.(7)

Tabulka č. 3 - Optimální dieta pro obezitu (1)

Pacienti s vysokým příjmem energie před léčbou, s vysokým výdejem energie  energie 8000kJ	Osoby s nízkým příjmem energie před léčbou, s nízkým výdejem energie  energie 6000kJ
bílkoviny 15% více bílkovin rybích a rostlinných	bílkoviny 20%
sacharidy 55% zelenina, ovoce, luštěniny, potraviny obsahující škrob s nízkým GI 30% potraviny obsahující škrob s vysokým GI 20-25%	sacharidy 50-55%
tuky 25-30% mononenasycené 15 a více % polynenasycené n-6/n-3 / 4-5/1 nasyčené do 6-7%	tuky 25-30%
cholesterol do 300mg/den alkohol do 30g/den sůl do 4-6g/den	cholesterol do 300mg/den alkohol výjimečně sůl do 4-6g/den

#### 1.6.1.6.1.2 Diety omezující jednu z živin:

Diety se sníženým obsahem tuku jsou diety s vysokým obsahem polysacharidů. Diety se změnou složení tuku jsou diety se sníženým obsahem SFA a zvýšeným obsahem MUFA a PUFA. Bez sacharidové diety se skládají převážně z bílkovin a tuků mají ketogenní účinek zvyšující riziko hyperlipidémie.

#### 1.6.1.6.1.3 Tekuté diety:

Modifikované hladovění, VLCD (very low calorie diet)

Patří mezi náhrady potravy, kde je definován obsah energie do 3200kJ, bílkovin, sacharidů, tuků. Ty jsou převážně ve formě PUFA. Mají specifický způsob indikace, např. BMI nad 35, před chirurgickými výkony. Nevýhodou je, že pacienta nenaučí správným stravovacím návykům.(1)

#### 1.6.1.6.1.4 Doporučení pro obézní jedince

- ◆ Snížit množství potravy s vysokou energetickou denzitou
- ◆ Snížit příjem nasycených tuků a zvýšit obsah MUFA a PUFA (poměr n-6/n-3 = 4-5:1)
- ◆ Preferovat potraviny s nižším glykemickým indexem
- ◆ Zvýšit příjem potravin bohatých vlákninou, denně zařadit zeleninové saláty, luštěniny, zeleninu nebo ovoce
- ◆ Omezit konzumaci alkoholu
- ◆ Omezit sůl i koření
- ◆ Konzumovat více malých porcí (4-6 denně) a pevně stanovit dobu hlavních jídel
- ◆ Sledovat informace o nutriční hodnotě a složení potravin
- ◆ Používat vhodnou technologickou úpravu
- ◆ Hlídat úbytek hmotnosti maximálně 0,5kg/týden(7)



#### 1.6.1.6.2 POHYBOVÁ AKTIVITA

Pohybová aktivita přispívá k omezení tvorby tukové tkáně a k redukci jejího množství. Při zvýšení pohybové aktivity se zvyšuje celkový energetický výdej. Velikost výdeje závisí na době trvání, její intenzitě a druhu sportu.

Doporučené trvání a intenzita při léčbě obezity je 45min 3-4x týdně. Úroveň 50-70% maximální aerobní kapacity. Aktivita musí probíhat aerobně a nesmí zatěžovat nosné klouby. Vhodná je rychlejší chůze bez zátěže, plavání, jízda na kole, lyžování, aerobní gymnastika se šetřením dolních končetin.

U vytrvalostně trénovaných osob je zvýšená oxidace tuků jak v klidu, tak při zátěži. Dochází u nich ke zvýšení koncentrace mitochondrií a oxidativních enzymů v kosterním svalu, zvýšení svalové hmoty a zvýšení nabídky volných MK svalu.

Osoby s abdominální obezitou mají sníženou citlivost tukové tkáně k lipolytickým podnětům.

##### 1.6.1.6.2.1 Účinek pohybové aktivity

Redukce je závislá na objemu pohybové aktivity, ale také na pohlaví, genetických faktorech a typu obezity. Pokud jde o androidní typ, dojde k redukci abdominální tukové tkáně.

Pohybová aktivita snižuje u obézních IR a hyperinzulinémií. Ke snížení IR přispívá úbytek tukové tkáně. Účinkem pohybové intervence se také snižuje hypertenze a hypertriglycerolémie a zvyšuje se HDL. To má vliv na zmenšení metabolických rizik KVO.

Při tréninkových programech dochází k úbytku tukové hmoty a nárůstu hmoty svalové. U nízkoenergetického dietního režimu k redukci svalové hmoty. Proto je vhodné tyto postupy kombinovat.

Udržení váhy po skončení dietního režimu je úspěšnější u osob, které pokračují v pohybové aktivitě.

#### 1.6.1.6.3 PSYCHOTERAPIE

Jedním ze základních směrů je kognitivně-behaviorální terapie, kde cílem je odstranění či zmírnění chorobných příznaků a změny celé osobnosti. Vypracováním programu navodíme žádoucí změny v nevhodném chování, myšlení a v nevhodných emocích. Používají se zde techniky sebekontroly, techniky kognitivní (ovlivnění nevhodného myšlení), relaxační a modelování (princip nápodoby). Většinou jednotlivé techniky kombinujeme s upřednostněním techniky, která ovlivňuje tu složku osobnosti, kterou chceme měnit (chování – behaviorální techniky, kognice – kognitivní techniky, emoce – relaxační techniky).(1)

#### 1.6.1.6.4 FARMAKOTERAPIE

Ve farmakoterapii používáme léky, které tlumí chuť k jídlu (anorektika) a které ovlivňují vstřebávání živin v trávicím traktu.

Léky tlumící chuť k jídlu:

1. katecholaminergní
2. serotoninergní

Katecholaminergní

Patří do skupiny sympatikomimetik. Nyní je k dispozici fentermin (Adipex, Gerot). Užívá se v jedné dávce ráno. Má psychostimulační účinky, výrazně snižuje hmotnost. Podáváme omezenou dobu (1-3 měsíce) pro možnost návyku. Kontraindikací je glaukom a těžší hypertenze.

## Serotoninergní

Prověřeným lékem je sibutramin ( Meridia, Lindaxa ), který zvyšuje pocit nasycení, stimuluje termogenezi a tím dochází ke zvýšenému výdeji energie. Snižuje zejména obvod pasu, TAG a zvyšuje HDL.

## Léky ovlivňující vstřebávání živin z trávicího traktu

Hlavním představitelem je tetrahydrolipostatin nebo-li orlistat, který na sebe váže střevní lipázu čímž brání vstřebávání tuků asi o 30%. Tím dochází ke snížení IR i bez snížení hmotnosti.

### 1.6.1.6.5 CHIRURGICKÁ LÉČBA

Používá se především bandáž žaludku, což je nejefektivnější postup zejména u obezity vyššího stupně, při neúspěchu ostatní léčby. Principem je zaškrcení žaludku do tvaru přesýpacích hodin, kdy vzniká malá horní část žaludku o objemu do 25ml. Důsledkem jsou pocity velmi brzkého nasycení.

Gastrické balony jsou málo efektivní .Jejich aplikace je možná jen krátkodobě. Jde o nejrizikovější léčbu obezity s mnoha možnými komplikacemi.(2)

### 1.6.1.7 ZÁVĚR

Léčba obezity je velice obtížná. Průběh a prognóza závisí na spolupráci nemocného.Často je nutno počítat s recidivami. Hlavním problémem je ne snížení hmotnosti, ale trvalé udržení dosažené redukce.(2) Nemocný musí dodržovat redukční režim po celý život.(4)

### 1.6.2 METABOLICKÝ SYNDROM A DM II. TYPU

DM 2. typu je nezávažnější složkou MS X. U diabetiků jsou složky MS zastoupeny takto: 90% obezita, 70% hypertenze a hypertriglycerolémie, 30-40%

hypercholesterolémie. Porušená glukózová tolerance je přechodnou diagnostickou jednotkou. Klíčovým hormonem diabetu je inzulin a to sekrece inzulinu a rezistence na inzulin.(1)

#### 1.6.2.1 VZNIK DM 2. TYPU

DM 2. typu vzniká u jedince s periferní inzulinovou rezistencí a poruchou sekrece inzulinu. Inzulin se vytváří i ukládá v sekrečních granulích  $\beta$ -buněk Langerhansových ostrůvků. Signálem sekrece je glykémie. Při poruše sekrece mohou hrát i mitochondriální poruchy. Pro stimulaci  $\beta$ -buněk k sekreci je klíčový přenos glukózy transportérem GLUT4. U pacientů s DM 2. typu je množství  $\beta$ -buněk s GLUT4 výrazně nižší. U DM 2. typu vzniká dynamická porucha sekrece s poruchou časné fáze sekrece. Druhá fáze je vyšší a trvá déle, protože se snaží kompenzovat efekt chybějící první fáze. Chronická hypersekrece se tedy projevuje vysokou pozdní sekrecí inzulinu.

Jaterní glukoneogeneze je vystupňovaná v závislosti na glykémii. Čím je vyšší glykémie, tím je vyšší glukoneogeneze a tím je nižší ukládání glukózy. V předdiabetickém stádiu postupně vzniká převaha oxidace lipidů, stoupají hladiny neesterifikovaných mastných kyselin. Při rozvoji stoupá utilizace bílkovin i lipidů.(2)

#### 1.6.2.2 CHARAKTERISTICKÉ ZMĚNY

Je zde neschopnost suprimovat glukoneogenezi. Stoupá utilizace bílkovin i lipidů. Kvalitativně i kvantitativně se zvyšuje sekrece inzulinu. Klesá schopnost glukózy se neoxidačně ukládat a bazálně a suprabazálně oxidovat. Tyto změny se týkají poměru spalování živin. Stoupá spalování tuků na úkor cukrů. Dále dochází ke změně citlivosti na inzulin. Svaly a tuková tkáň se na inzulin stávají rezistentní.

### 1.6.2.3 DIAGNÓZA DM II. TYPU

Kritéria diagnózy diabetu jsou glykémie nalačno 7,0 mmol/l a v oGTT za 2 hodiny na 11,1 mmol/l a více.

Důležitá je také porucha glykémie nalačno IFG ( Impaired Fasting Glukose), což je stav, kdy glykémie nalačno leží mezi 6 a 7 mmol/l. Je to aterogenní faktor predikující vznik DM 2. typu. Je zde vazba na BMI.

### 1.6.2.4 POSTUPY V LÉČBĚ DM

1. redukce hmotnosti dietou a fyzickou aktivitou
2. podávání metforminu či derivátů sulfonylurey
3. podávání kombinace metforminu či derivátů sulfonylurey
4. podávání nízkých dávek inzulínu
5. podávání vysokých dávek inzulínu(1)

Cílem je co nejlepší kompenzace a tím zábrana vzniku diabetických komplikací.

#### 1.6.2.4.1 Perorální diabetika

Deriváty sulfonylurey se hodí pro DM s normální hmotností či nadváhou. Nevýhodou je, že vedou ke zvýšení hmotnosti. U obézních jedinců se podává metformin, který zlepšuje glykémii za nižší hladiny inzulínu, inhibuje glukoneogenezi a neoxidačně vychytává a transportuje glukózu. Podávání metforminu nevede k vzestupu hmotnosti.(1)

### 1.6.3 DYSLIPIDÉMIE A METABOLICKÝ SYNDROM

Dyslipidémie má významný podíl na vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Je charakterizovaná hypertriglyceridémií, výskytem malých denzních LDL-částic a sníženou koncentrací HDL cholesterolu.(1)

Velký aterogenní potenciál mají malé denzní LDL- částice. Snadněji pronikají endotelem, v cévní stěně jsou vycytávány makrofágy, které se mění v pěnové buňky a dávají základ aterosklerotickým lézím. Dále se špatně váží na LDL receptory a proto nejsou snadno odbourávány a také velmi snadno podléhají oxidaci. K vyšetření malých denzních LDL-částic postačí vyšetření triglyceridů. Pro zpřesnění těchto aterogenních částic je užitečné vyšetření alipoproteinu apoB.

Dalším podstatným znakem dyslipidémie je prodloužená postpradiální lipémie, která přispívá k vyššímu riziku KVO.

#### 1.6.3.1 Princip léčby

##### 1.6.3.1.1 Nefarmakologická léčba

- redukční dieta
- pohybová aktivita
- nekuřáctví

##### 1.6.3.1.2 Farmakologická léčba

- ke snížení LDL-cholesterolu (apoB, small dense)
  - ◆ statiny
  - ◆ ezetimbe
  - ◆ pryskiřice

- ke zvýšení HDL-cholesterolu
  - ◆ niacin
  - ◆ fibráty
  - ◆ Rimonabant
  - ◆ Telmisartan (antihypertenzivum)
  
- ke snížení TAG
  - ◆ optimální kompenzace glykémie
  - ◆ fibráty, niacin, omega 3 mastné kyseliny
  - ◆ Reminabant
  - ◆ Telmisartan

Důležitý je komplexní postoj k MS X.(2)

#### 1.6.4 HYPERTENZE

Je to jeden z nejdůležitějších rizikových faktorů aterosklerózy. Krevní tlak 130-139 / 85-89 torr zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Spolu s dalšími složkami metabolického syndromu, jako je obezita či diabetes mellitus, mohou zvyšovat krevní tlak. Ten také úměrně stoupá s věkem a přirůstající hmotností.

##### 1.6.4.1 PATOGENEZE

Hypertenze s inzulínovou rezistencí je způsobena kombinací několika faktorů:

1. zvýšení senzitivity k přívodu sodíku
2. zvýšení citlivosti na angiotenzin
3. změny v transportu sodíku

4. zvýšení aktivity Na/K pumpy
5. snížení aktivity Na/K pumpy
6. zvýšení akumulace intracelulárního vápníku
7. stimulace sympatického nervového systému
8. snížení syntézy vazodilatačních prostaglandinů a omezení vazodilatace

Zvýšené hladiny inzulínu v důsledku inzulínové rezistence způsobují zvýšení aktivity sympatického nervového systému, kdy primárním centrem narušení je hypotalamus. Dochází k nárůstu hladin katecholaminů a také k aktivaci renin-angiotenzinového systému. To může zapříčinit také dlouhodobé působení stresu, kdy dojde k nárůstu aktivity sympatiky a oslabení parasympatiky.

Inzulínové rezistentní stavy způsobují hypertenzní účinky a to retencí sodíku a vody v ledvině a zvýšením aktivity Na/K pumpy v buněčné membráně. Tím dochází k nárůstu hladin sodíku v intracelulárním prostoru a ke zvýšení kumulace ICT vápníku. Zvyšuje se tak elektromechanický převod a tím kontraktilita hladké svaloviny cév. V důsledku toho stoupá rezistence cév a diastolický tlak.

Působení chronické aktivace sympatiky

- a) cirkulační – zvýšení srdeční frekvence, minutového srdečního výdeje, periferní vazokonstrikce
- b) renální – zvýšení resorpce sodíku v ledvinách, nárůst hladin angiotenzinu II
- c) metabolicko-endokrinní – zvýšení sekrece ACTH, TSH, narušení hormonů řídících sexuální funkce, zvýšení hladiny katecholaminů



Tímto vzniká řada pozitivních zpětných vazeb, které přispívají ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění a k metabolickému syndromu.

Vztah k hypertenzi mají také hormony produkované tukovou tkání, jako je rezistin a leptin. Leptin, volné mastné kyseliny a inzulin vyvolávají sympatikotonii a tím zvyšují krevní tlak, rezistin působí přes endoteliální dysfunkci nepřímo, zejména působením inzulinové rezistence u obézních.(2)

#### 1.6.4.2 Principy léčby

Léčba hypertenze u metabolického syndromu by měla být komplexní, tedy skládat se z nefarmakologické a farmakologické léčby, kdy cílové hodnoty by měly být pod 130/80 torr.

#### 1.6.4.2 Princip léčby

##### 1.6.4.2.1 Nefarmakologická

- ◆ pravidelná životospráva
- ◆ vyvážená a pravidelná střídavá strava
- ◆ pohybová aktivita
- ◆ prevence nadměrného užívání alkoholu
- ◆ zanechání kouření

##### 1.6.4.2.2 Farmakologická – kombinační léčba

- ◆ diuretika – s kombinací s ACE inhibitory zlepšují IR
- ◆ beta-blokátory – zhoršují inzulinovou senzitivitu
- ◆ blokátory kalciového kanálu
- ◆ ACE inhibitory – ovlivňují RAS
- ◆ AT1 – blokátory – ovlivňují RAS

### 1.6.5 PORUCHY KOAGULACE A ZÁNĚT

Metabolický syndrom je stav prozánětlivý, prokoagulační a proaterogenní. Představuje vysoké riziko pro aterotrombogenní kardiovaskulární příhody. Jedinci s metabolickým syndromem mají větší sklon k trombogenezi a sníženou fibrinolýzu. Zánět a dysfunkce endotelu představují první stadia aterogeneze. Současně je porušena hemostáza, nerovnováha mezi koagulacemi a fibrinolytickými procesy.

#### 1.6.5.1 ZÁNĚT A DYSFUNKCE ENDOTELU

Funkcí endotelu je zejména regulace arteriálního tonu, struktura a permeabilita cévní stěny, udržování hemostázy a interakce s krevními a jinými elementy. Narušení funkce endotelu může být vyšším krevním tlakem, zvýšenou hladinou glukózy, cholesterolu, kouřením, inzulinovou rezistencí, atd.

Mechanismy inzulinové rezistence na endotel jsou dvojího typu. Dochází ke zvýšené syntéze ADMA (asymetrický dimethylarginin), který vede ke snížení vazodilatační schopnosti arterií a ke zvýšení oxidačního stresu a také dochází k aktivaci renin-angiotenzin systému. To se projeví zvýšenou hladinou angiotenzinu II, což vede k poškození endotelu, který zvýší produkci endotelinu (vazokonstrikční a prokoagulační látka) a PAI-1 (plazminogen aktivátor inhibitor 1).

Dále se uplatňují tzv. adhezivní molekuly mezi které patří E selektin, P selektin a ICAM-1 (intercellular adhesion molecule). Tyto adhezivní molekuly jsou stimulovány interleukiny a tumor necrosis faktorem  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), které způsobují zánětlivý proces aterosklerózy u Metabolického syndromu. Tyto zánětlivé cytokiny stimulují řadu tkání k produkci zánětlivých cytokinů, nejdůležitější je C-reaktivní protein (CRP). Zvýšené hladiny CRP jsou markerem mírného cévního zánětu a tím tedy prediktorem aterosklerózy.

## Referenční hladina CRP

### Riziko KVO

Nízké	méně než 1mg/l
Střední	1-3mg/l
Vysoké	3-10mg/l

Endotelové dysfunkce se známkami zánětu mají také vliv na rozvoj mikroalbuminurie. Je to známka narušení glomerulu ledvin, ale i marker zvýšeného rizika mikro a makroangiopatie.

#### 1.6.5.1.1 Principy léčby

K léčbě se používají antihypertenziva, která zlepšují hemodynamické poměry, dále inhibitory RAS, které snižují tonus sympatického nervového systému a hladinu angiotenzinu II (zlepšení fibrinolýzy). Také pozitivně ovlivňují inzulinorezistenci. Jako další z možností farmakologické léčby se používají hypolipidemika (statiny a fibráty), které snižují hladinu CRP.(2)

#### 1.6.5.2 PORUCHY KOAGULACE

Dysfunkce endotelu je také projevem dysbalance hemostázy. Jsou zde vyšší hladiny prokoagulačních faktorů – Willebrandova faktoru, fibrinogenu, solubilního trombomodulinu a endotelinu-1.

Na dysregulaci se podílí zvýšená aktivita trombocytů. Hlavní poruchou související s IR a MS X je snížená fibrinolýza. Ta je určena rovnováhou mezi aktivátory plazminogenu a jejich inhibitory. Hlavní aktivátor je tkáňový aktivátor plazminogen inhibitor PAI-1, který je produkován endotelem arterií, viscerální tukovou tkání a steatotickými játry. Porucha fibrinolýzy se tedy projevuje zvýšenou hladinou PAI-1, což je rizikovým faktorem KVO.

#### 1.6.5.2.1 Principy léčby

Pro snížení rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění i vznik DM 2. typu je důležité snížení hladin PAI-1 a to jak redukcí hmotnosti, zvýšenou pohybovou aktivitou, tak inhibitory ACE, které snižují krevní tlak, zvyšují aktivitu RAS a sympatického nervového systému, ale také zlepšují inzulínovou rezistenci a působí fibrinolyticky. K antiagregační terapii se používá kyselina acetylsalicylová v dávce 75mg / den.

### 1.6.6 DALŠÍ SLOŽKY METABOLICKÉHO SYNDROMU

#### 1.6.6.1 HYPERURIKÉMIE

Hyperurikémie patří mezi klasické rizikové faktory aterosklerózy. Je běžná v prediabetickém stádiu Metabolického syndromu. Jde o projev katabolismu a vystupňované glukoneogeneze. Významná je detekce hyperurikémie při poznání pacienta s Metabolickým syndromem a k posouzení kardiovaskulárního rizika. Měla by být léčena pouze ve vztahu k urolitiáze či dně.

Významnou endogenní antioxidantní látkou je kyselina močová, kdy její zvýšené hladiny mohou mít ochranný význam na ateroskleróze.(1)

#### 1.6.6.2 FERRITIN

Pozitivně koreluje s glykemií, triglyceridemií a s diastolickým krevním tlakem, negativně koreluje s HDL- cholesterolem. Vyšší zásoby železa mohou znamenat vyšší riziko ischemické choroby srdeční. U diabetiků je vyšší oxidační stres. Více volných radikálů vzniká při glykosylaci proteinů a autooxidaci glukózy. Tyto reakce mohou být katalyzovány železem. Zvýšené hladiny ferritinu jsou markerem MS a špatné kompenzace diabetu.(2)

### 1.6.6.3 PROINZULIN

Je významnou složkou patogeneze MS. Při přechodu od prostého MS X k DM 2. typu dochází ke změně poměru proinzulin / inzulin. Hyperproinzulinémie může být také důsledek zvýšené sekreční stimulace se zapojením nezralých sekrečních granul při IR. Zvýšení proinzulinu je absolutní (ne proporcionální s hyperinzulinémií), proto je tak důležité sledovat poměr proinzulin / inzulin.(1)

### 1.6.6.4 SYNDROM POLYCYSTICKÝCH OVARIÍ

#### 1.6.6.4.1 ÚVOD

Onemocnění popsali r. 1935 Stein a Leventhal.(2) Syndrom polycystických ovarí (dále jen PCOS) je nejčastější endokrinopatie. Lze ho zařadit i mezi onemocnění metabolické a gynekologické(2). Postihuje 6-10% žen reprodukčního věku.

#### 1.6.6.4.2 DEFINICE

Heterogenní porucha nejasné etiologie s přítomností hyperandrogenismu. Diagnostikováno tehdy pokud přítomny 2 ze tří znaků:

1. oligomenorhea a/nebo anovulace
2. klinické nebo biochemické známky hyperandrogenismu
3. sonografický nález PCOS(5)

Pro rizikové pacientky (obézní, DM, s rodinnou anamnézou poruch metabolismu sacharidů) je doporučován orální glukózový toleranční test pro odhalení inzulinové rezistence.

#### 1.6.6.4.3 KLINICKÁ MANIFESTACE

Syndrom polycystických ovarií se může klinicky manifestovat, jako anovulace, oligomenorhea (vzácně amenorhea), infertilita, hirsutismus, alopecie (vypadávání vlasů), akné, obezita a hypertenze. Z hlediska metabolických a hormonálních poruch jako inzulinová rezistence, zvýšený výskyt DM, zvýšená hladina LH, testosteronu, androstendionu, 17-alfa-hydroxyprogesteronu, snížená hladina FSH a SHBG (sexuální hormony vázící globulin). Jsou zde patrná zvětšená a cysticky změněná ovaria – inhibice zrání folikulů tvoří drobné i větší cysty.

Klasickým endokrinním kritériem je vyšší poměr LH/FSH (obvykle nad 2,0). Dnes se ale ke stanovení léčby nepožaduje. Sekrece LH je pulzní a nemusí být vždy zachycena. Stromální, intersticiální a hiliární část ovarii secernuje i androgeny. Většina testosteronu v plazmě ženy vzniká konverzí z androstendionu a DHEA (v kůži, tukové tkáni a játrech). (5,1)

#### 1.6.6.4.4 PATOGENEZE

- ◆ porucha sekrece a působení inzulínu – hyperinzulinizmus a IR
- ◆ porucha syntézy androgenů v ováriu
- ◆ zvýšený metabolismus kortizolu – následná nadměrná sekrece adrenálních androgenů
- ◆ primární neuroendokrinní porucha – změny v amplitudě a frekvenci výlevů LH
- ◆ porucha řízení sekrece FSH
- ◆ porucha steroidogeneze v nadledvině a ovariu charakteru enzymopatie
- ◆ zvýšená aktivita 5 $\alpha$ -reduktázy steroidů ve vlaskovém folikulu (zvýšená konverze testosteronu na dihydrotestosteron)

Určitou roli zde hraje i genetika. Familiární výskyt. (5)

#### 1.6.6.4.5 VZTAH PCOS K INZULINOVÉ REZISTENCI

Pro onemocnění je typická inzulinová rezistence. Příčiny IR mohou být různého původu. Může se jednat o poruchu fosforylace či mutace inzulinového receptoru, postreceptorovou poruchu, ale i genetický defekt.

Existuje několik teorií primární poruchy PCOS:

##### 1. Teorie:

Androstendion v nadbytku se na periférii aromatizuje na estron, který pozitivní zpětnou vazbou stimuluje zvýšení sekrece LH vedoucí k nadprodukcí androgenů.

Nadměrná sekrece androgenů v ovariu vede k předčasnému vyzrání folikul, které se stávají androgenními folikuly s další nadprodukcí androgenů.

##### 2. Teorie periferní IR:

Periferní IR vede k hyperinzulinémii. Ta stimuluje v ovarích androgenézi (cestou receptorů pro IGF, kterých je v ovariu dostatek). Poté dochází k druhotným změnám hypofyzárních hormonů, které jsou tedy dané vyšší hladinou androgenů. Hyperinzulinémie také inhibuje syntézu SHBG v játrech a tím dojde ke zvýšené dostupnosti steroidů.

##### 3. Teorie centrální:

V hypotalamu je primární porucha sekrece gonadotropinů, které způsobují zvýšení amplitudy i frekvence pulzní sekrece LH. Sekrece FSH je nižší.

Součástí je Teorie stresové hyperinzulinémie a hyperplazie  $\beta$ -buněk.(2)

Platí směs uvedených teorií, které vysvětlují vztahy k diabetu a obezitě mechanismem primární a sekundární IR. Je zde jasný vztah hyperandrogenémie a inzulinémie. U PCOS dochází ke stimulaci ovariální steroidogeneze inzulinem. Ten mj. může v nadledvině způsobovat sekreci mineralokortikoidů a tím hypertenzi.(1)

#### 1.6.6.4.6 STERILITA A METABOLICKÝ SYNDROM

Sterilita a anovulační cykly souvisí s BMI. Má vztah s kvantitou a frekvencí peaků LH. Plodnost v pásmu nadváhy(i podváhy) klesá. Velmi výrazně je snížena při obezitě.(2) Obézní mají vyšší hladiny estrogenů pro vyšší konverzi androgenů v tukové tkáni.(3) Významným jevem je hyperinzulinémie a neplodnost.

Bylo prokázáno, že při redukci hmotnosti a tím poklesu inzulinémie se docílí úpravy ovulačních cyklů a obnovení plodnosti. Klesají hladiny androgenů a inzulinu a stoupá SHBG.(2)

#### 1.6.6.4.7 RIZIKA PCOS

Ženy s PCOS jsou více ohroženy karcinomem endometria a ovaria. Zvyšuje se riziko KVO, která jsou spojena s obezitou, inzulinovou rezistencí a dyslipidemií. Pravděpodobnost poruchy glukózové tolerance je 5-10x vyšší u žen s PCOS než u zdravých. Také nástup poruch glukózového metabolismu je dřívější (již 3-4. dekáda)(5).

#### 1.6.6.4.8 PRINCIPY LÉČBY

Cílem léčby je odstranění anovulačních cyklů a sterility a zmenšení následků hyperandrogenismu.



#### 1.6.6.4.8.1. Dietoterapie

K redukci hmotnosti je třeba snížit denní energetický příjem, příjem tuku a WHR a naopak zvýšit pohybovou aktivitu.(2)

#### 1.6.6.4.8.2 Farmakologická léčba

U hyperandrogenismu se používá antiandrogenní terapie( cyproteron acetát, spírolakton), kdy dochází k inhibici sekrece LH a tím inhibice ovariálních androgenů. Dále se používá hormonální antikoncepce, která stimuluje tvorbu SHBG (7). Estrogeny zvyšují SHBG a snižují hladiny volných androgenů.

Anovulace se léčí přílišnou stimulací endometria estrogeny (dlouhodobá léčba gestageny). Podává se klomifencitrát (zlepšení s podáním tamoxifenu), nejméně půlroční léčba, ale také analogy gonadoliberinu.

#### 1.6.6.4.8.3 Chirurgická léčba

Infertilita se léčí laparoskopickou elektrokauterizace ovarií, která je méně používaná, kvůli riziku vzniku srůstů.(4)

## **Hypotéza:**

Obézní pacienti mají nižší tkáňovou odpověď na inzulín = inzulínovou rezistenci. Periferní inzulínová rezistence vede k hyperinzulinémii. Ta stimuluje v ovariích androgenézi. Hyperinzulinémie také inhibuje syntézu SHBG v játrech a tím dojde ke zvýšené dostupnosti steroidů.

Je zde jasný vztah hyperandrogenémie a inzulínémie. U žen s PCOS dochází ke stimulaci ovariální steroidogeneze inzulínem.

V této studii chceme prokázat, že při redukci hmotnosti u žen s PCOS dojde ke zlepšení inzulínové senzitivity a tím k upravení ovulačních cyklů a k plodnosti. Dále chceme analyzovat vztah inzulínu k sérovým koncentracím vybraných hormonů.

Pokud tedy snížíme inzulínémii, zvýší se syntéza SHBG a tím klesne hladina steroidů.

## Metodika:

### a) Popsání subjektu:

V této studii bylo pozorováno 14 obezích žen se syndromem polycystických ovarií (věk 22-41 let, BMI nad 30 kg / m<sup>2</sup>), kde 4 ženy tuto studii nedokončily. Kritériem výběru byly váhové změny více než 3 kg během tří měsíců před začátkem studie, hypertenze, diabetes, hyperlipidémie nebo obezita léčená léky, těhotenství, jinak zdravé.

Kontrolní skupinou bylo 16 obezích žen bez syndromu polycystických ovarií (věk 26-51 let, BMI nad 30 kg / m<sup>2</sup>), kde jedna žena tuto studii nedokončila.

### b) Intervence:

K redukci váhy jsme dospěli těmito způsoby. Během prvních 4 týdnů ženy přijímaly 800kcal / den VLCD (very low calory diet), tekutá formule diety (Redita, Promil, Česká republika). Druhý měsíc, LCD (low calory diet) byla navržena tak, aby zajistila o 600 kcal méně než individuálně odhadnutý energetický požadavek založený na počáteční bazální energetické hodnotě násobena 1,3 (koeficient korekce pro fyzickou aktivitu). Poslední fází byla navržena dieta pro udržení váhy po dobu 3 a 4 měsíce, během které byly pacientky instruovány, jak udržet svou váhu.

Pacientky konzultovaly dietu 1x za týden během VLCD a LCD a 1x měsíčně během udržovací fáze. Na každé dietní konzultaci poskytly napsaný 3 denní dietní záznam.

### c) Metody vyšetřování:

Kompletní klinické vyšetření bylo provedeno na počátku a na konci každé fáze ráno. Antropometrické měření váhy, výšky, obvod pasu a boků bylo provedeno před záznamem. Tělesné složení bylo stanoveno multifrekvenční bioimpedancí. Laboratorním vyšetřením krve jsme stanovili glykémii,

inzulinémií, hladinu neesterifikovaných mastných kyselin, HDL, celkový cholesterol, triglyceridy, volný testosteron, celkový testosteron, SHBG a kortizol.

d) Statistika:

Data byla analyzována v Microsoft office Excel ke srovnání obou skupin žen. Počítány byly průměry jednotlivých hodnot v každé fázi diety a jejich směrodatná odchylka. Pro měření síly vztahu proměnných (hmotnosti a HOMA indexu) byl použit Pearsonův korelační koeficient.

## **Výsledky:**

Celkem bylo vyšetřeno 25 obézních žen, z nichž 10 bylo s PCOS a 15 bez PCOS. U obou skupin bylo zjištěno, že při redukci váhy došlo k úpravě jejich antropometrických parametrů. Snížil se jim BMI, obvod pasu, obvod boku, WHR a obsah tuku v těle. Z hlediska laboratorních parametrů došlo k poklesu inzulinémie, glykémie a NEFA. Hladina HDL cholesterolu se nezměnila. Dále se upravily parametry hyperandrogenismu, tzn. snížila se hladina jak volného, tak celkového testosteronu a zvýšila se hladina SHBG.

Rozdílné výsledky u obou skupin obézních žen jsou v hladinách celkového cholesterolu a TAG. U obézních žen s PCOS došlo ke snížení obou těchto parametrů, u žen bez PCOS nikoliv.

## Obézní ženy s PCOS

Tabulka č. 4 - Klinické parametry obézních žen s PCOS před a na konci z rozdílných fází redukčního programu

<b>Antropometric parameters</b>	<b>Basal</b>	<b>VLCD</b>	<b>LCD</b>	<b>WM</b>
Weight (kg)	90,2±14,9	83,4±13,6	80,4±13,3	80,7±13,5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	34±5,4	31,6±4,9	30,3±4,7	30,5±4,8
Fat mass (kg)	34,2±10,7	29,7±9,6	26,6±8,7	27,3±9,9
Fat mass (%)	37,1±6,5	34,8±6,9	32,3±6,7	32,9±8,1
Fat free mass (kg)	55,9±6,1	53,6±6,1	53,7±6,4	53,4±6,6
Fat free mass (%)	62,9±6,5	65,2±6,9	67,7±6,7	67,1±8,1
Waist (cm)	102±14,2	97,1±15,3	94,2±14,8	93,7±14,0
Hip (cm)	116,5±7,8	112,2±7,1	109,1±8,3	109±8,3
WHR	0,9±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1
<b>Biochemical parametres</b>	<b>Basal</b>	<b>VLCD</b>	<b>LCD</b>	<b>WM</b>
HOMA index	3,56±2,3	1,70±1,1	1,40±0,6	1,69±0,9
Glucose (mmol / l)	5,5±0,3	5,3±0,6	5,3±0,7	5,3±0,8
Insulin (mU / l)	14,8±10,0	7,2±4,6	6,1±2,6	7,1±3,3
NEFA / FFA (μmol / l)	658,6±123,4	770,3±143,0	541,6±174,1	539,6±162,2
Glycerol (μmol / l)	223,7±71,6	169,4±43,9	145,8±49,5	144,1±42,4
HDL (mmol / l)	1,1±0,3	1±0,3	1,1±0,3	1,2±0,3
Total cholesterol (mmol / l)	5,1±0,8	4±0,7	4,4±0,9	4,7±0,5
Triglycerides (mmol / l)	1,8±0,8	1,3±0,4	1,2±0,4	1,2±0,3
Free testosterone (pmol / l)	8,9±5,2	5±2,3	5,8±4,7	6,4±5,4
Total testosterone (nmol / l)	3±1,3	2,7±1,1	2,3±1,0	2,4±0,8
SHBG (nmol / l)	49,1±59,0	58,7±41,2	51,6±52,9	66,9±69,5
Cortisol (nmol / l)	192,5±117,2	178±137,0	170,4±111,6	227,7±174,8

V tabulce č. 5 uvádím průměrné hodnoty hmotnosti žen v jednotlivých fázích dietního režimu společně se směrodatnou odchylkou.

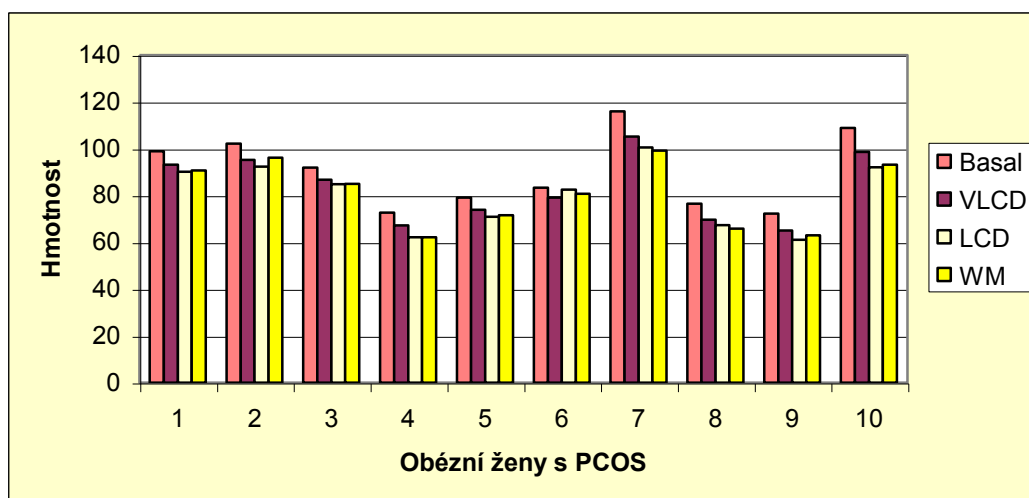
Tabulka č. 5 – Hmotnost žen s PCOS

Code of patient	Weight (kg)			
	Basal	VLCD	LCD	WM
8	98,9	93,1	90,2	90,7
12	102,1	95,2	92,3	96,2
16	91,9	86,7	84,8	84,9
17	72,7	67,2	62,1	62,2
22	79,1	73,9	70,9	71,6
25	83,3	79,1	82,5	80,7
29	115,9	105,2	100,5	99,1
30	76,5	69,6	67,3	65,9
31	72,3	65,0	61,0	62,9
33	108,8	98,6	92,0	93,1
<b>Mean ± Std Dev</b>	<b>90,2±14,9</b>	<b>83,4±13,6</b>	<b>80,4±13,3</b>	<b>80,7±13,5</b>

Z uvedených hodnot vyplývá, že nejvyšší průměrná hmotnost je před zahájením dietní léčby ( $W1 = 90,2$ ), poté dochází k poklesu a v udržovacím režimu je zde nárůst průměrné hmotnosti ( $W4 = 80,7$ ).

Názornou ukázkou poklesu hmotnosti u jednotlivých žen znázorňuje graf č. 1.

Graf č. 1 – Hmotnost žen s PCOS



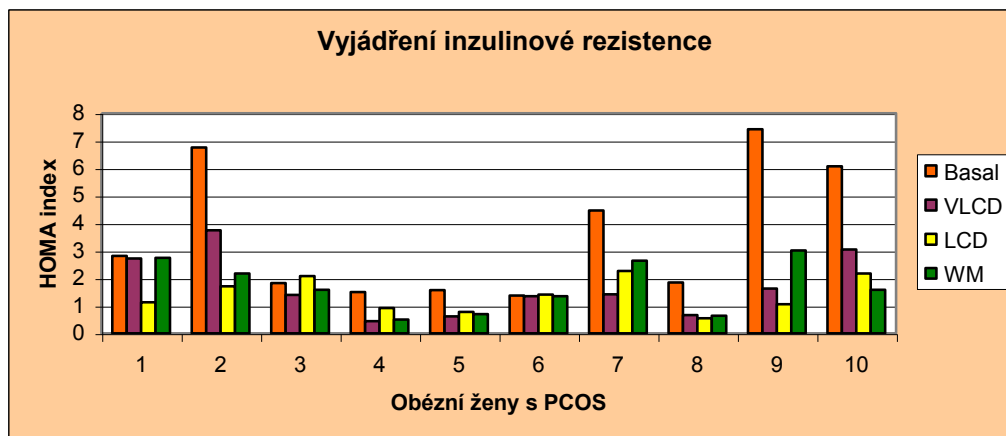
Dále jsme hodnotili inzulinovou rezistenci pomocí HOMA indexu:  $HOMA = \text{inzulinémie} \times \text{glykémie} : 22,5$ . Inzulinová rezistence je definovaná hodnotami HOMA indexu větší nebo rovno 2,68.

Tabulka č. 6 – HOMA index

Code of patient	HOMA index			
	Basal	VLCD	LCD	WM
8	2,81	2,72	1,13	2,75
12	6,75	3,74	1,71	2,17
16	1,82	1,39	2,07	1,58
17	1,49	0,44	0,92	0,51
22	1,57	0,61	0,78	0,71
25	1,37	1,35	1,41	1,35
29	4,47	1,41	2,27	2,64
30	1,84	0,66	0,55	0,64
31	7,42	1,62	1,06	3,02
33	6,07	3,0	2,2	1,6
<b>Mean ± Std Dev</b>	<b>3,56±2,3</b>	<b>1,70±1,1</b>	<b>1,40±0,6</b>	<b>1,69±0,9</b>

Nejvyšší hodnota HOMA indexu je na počátku dietního režimu (HOMA 1 = 3,56), dále dochází k poklesu před započítáním udržovacího režimu (HOMA 3 = 1,40) a poté hodnota stoupne (HOMA 4 = 1,69).

Graf č. 2 – HOMA index





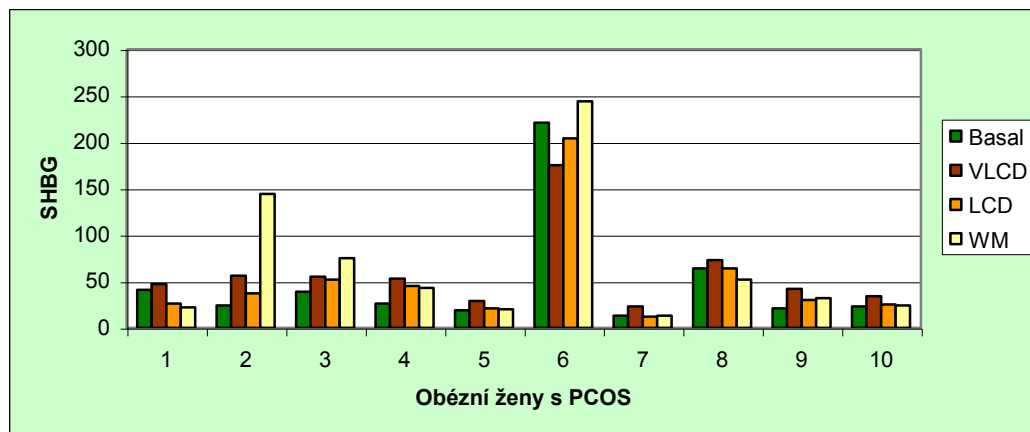
Důležitým znakem u PCOS je sledování hodnot SHBG, které bývají snižené v důsledku hyperinzulinémie vyvolané inzulinovou rezistencí, která inhibuje syntézu SHBG v játrech a tím dochází ke zvýšené dostupnosti steroidů. V následující tabulce č. 7 dochází ke kolísání hodnot SHBG. Nejnižší hodnoty jsou před zahájením dietní léčby (SHBG 1 = 49), u diety VLCD dochází k nárůstu hladin SHBG (SHBG 2 = 59). V další fázi dietního režimu je pokles (SHBG 3 = 52) a před zahájením udržovací diety je zde opět nárůst (SHBG 4 = 67).

Tabulka č. 7 – Hodnoty SHBG u žen s PCOS

Code of patient	SHBG (nmol/L)			
	Basal	VLCD	LCD	WM
8	41	47	26	22
12	24	56	37	144
16	39	55	52	75
17	26	53	45	43
22	19	29	21	20
25	221	175	204	244
29	13	23	12	13
30	64	73	64	52
31	21	42	30	32
33	23	34	25	24
<b>Mean ± Std Dev</b>	<b>49±59</b>	<b>59±41</b>	<b>52±53</b>	<b>67±70</b>

Graf č. 3 detailně znázorňuje kolísání hladin SHBG u jednotlivých žen.

Graf č. 3 – Hodnoty SHBG u žen s PCOS



K hodnocení síly vztahu hmotnosti a HOMA indexu u žen s PCOS byl použit Pearsonův korelační koeficient.

Tabulka č. 8 – korelační koeficient W 1 / HOMA 1

	x	y	x-x'	y-y'	(x - x')(y - y')
	98,9	2,81	8,75	-0,75	-6,57
	102,1	6,75	11,95	3,18	38,10
	91,9	1,82	1,75	-1,74	-3,04
	72,7	1,49	-17,45	-2,07	36,13
	79,1	1,57	-11,05	-1,99	22
	83,3	1,37	-6,85	-2,19	15
	115,9	4,47	25,75	0,90	23,40
	76,5	1,84	-13,65	-1,72	23,49
	72,3	7,42	-17,85	3,85	-68,88
	108,8	6,07	18,65	2,50	46,79
<b>Suma</b>	<b>901,5</b>	<b>35,61</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>126,44</b>
Std. Dev	14,87	2,27			

Korelační koeficient  $r = 0,417$

Hodnota korelačního koeficientu v případě W 1 / HOMA 1 je  $r = 0,417$ , což představuje výraznou závislost mezi proměnnými.

Tabulka č. 9 – Korelační koeficient W2/HOMA2

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>x-x'</b>	<b>y-y'</b>	<b>(x - x')(y - y')</b>
	93,1	2,72	9,74	1,03	10,03
	95,2	3,74	11,84	2,05	24,27
	86,7	1,39	3,34	-0,31	-1,04
	67,2	0,44	-16,16	-1,25	20,2
	73,9	0,61	-9,46	-1,08	10,22
	79,1	1,35	-4,26	-0,34	1,45
	105,2	1,41	21,84	-0,28	-6,12
	69,6	0,66	-13,76	-1,03	14,17
	65	1,62	-18,36	-0,07	1,28
	98,6	3	15,24	1,31	19,96
<b>Suma</b>	<b>833,6</b>	<b>16,94</b>	<b>0</b>	<b>0,03</b>	<b>94,42</b>
Std. Dev.	13,60	1,05			

Korelační koeficient  $r = 0,734$

V případě měření W 2 / HOMA 2 je hodnota korelačního koeficientu 0,734, která poukazuje na silnou závislost mezi oběma proměnnými.

Tabulka č. 10 – Korelační koeficient W 3 / HOMA 3

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>x-x'</b>	<b>y-y'</b>	<b>(x-x')(y-y')</b>
	90,2	1,13	9,84	-0,28	-2,76
	92,3	1,71	11,94	0,3	3,58
	84,8	2,07	4,44	0,66	2,93
	62,1	0,92	-18,26	-0,49	8,94
	70,9	0,78	-9,46	-0,63	5,96
	82,5	1,41	2,14	0	0
	100,5	2,27	20,14	0,86	17,32
	67,3	0,55	-13,06	-0,86	11,23
	61	1,06	-19,36	-0,35	6,78
	92	2,2	11,64	0,79	9,19
<b>Suma</b>	<b>803,6</b>	<b>14,1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>63,17</b>
Std. Dev.	13,31	0,59			

Korelační koeficient  $r = 0,896$

Korelační koeficient v případě měření W 3 / HOMA 3 činí 0,896, který vyjadřuje velmi silnou závislost mezi proměnnými a tato hodnota je u žen s PCOS nejvyšší.

Tabulka č. 11 – Korelační koeficient W 4 / HOMA 4

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>x-x'</b>	<b>y-y'</b>	<b>(x - x')(y - y')</b>
	90,7	2,75	9,97	1,05	10,46
	96,2	2,17	15,47	0,47	7,27
	84,9	1,58	4,17	-0,12	-0,5
	62,2	0,51	-18,53	-1,19	22,05
	71,6	0,71	-9,13	-0,98	8,94
	80,7	1,35	-0,03	-0,34	0,01
	99,1	2,64	18,37	0,94	17,26
	65,9	0,64	-14,83	-1,06	15,72
	62,9	3,02	-17,83	1,32	-23,53
	93,1	1,6	12,37	-0,09	-1,11
<b>Suma</b>	<b>807,3</b>	<b>16,97</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>56,57</b>
Std. Dev.	13,45	0,87			

Korelační koeficient  $r = 0,535$

Korelační koeficient u  $W_4 / HOMA_4$  činí  $r = 0,535$ , což indukuje zřetelnou závislost mezi oběma proměnnými. Proti předešlému měření jde o pokles.

## Obézní ženy bez PCOS

Tabulka č. 12 - Klinické parametry obézních žen bez PCOS před a na konci z rozdílných fází redukčního programu

<b>Antropometric parameters</b>	<b>Basal</b>	<b>VLCD</b>	<b>LCD</b>	<b>WM</b>
Weight (kg)	101,2±14,6	93,6±14,2	90,6±13,7	90,6±13,9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	35,9±4,2	33,3±4,1	32,2±3,9	32,2±3,9
Fat mass (kg)	43,2±11,6	37,0±10	33,2±8,2	34,1±9,5
Fat mass ( %)	42,0±5,8	39,0±5,7	36,3±4,8	37,0±5,6
Fat free mass (kg)	58,9±5	56,6±6,8	57,4±7,8	56,6±6,1
Fat free mass (%)	59,0±6,7	61,0±5,7	63,7±4,8	63,0±5,7
Waist (cm)	104,9±11,3	98,5±11,4	96,6±11,7	96,7±11,4
Hip (cm)	125,4±10	120,6±9	118,0±9,2	117,2±7,6
WHR	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1
<b>Biochemical parametres</b>	<b>Basal</b>	<b>VLCD</b>	<b>LCD</b>	<b>WM</b>
HOMA index	3,05±1,67	1,53±0,7	1,33±0,6	1,51±0,56
Glucose (mmol / l)	5,6±0,5	5,3±0,6	5,4±0,6	5,3±0,7
Insulin (mU / l)	12,2±6,3	6,4±2,6	5,5±2,4	6,4±2,2
NEFA / FFA (μmol / l)	681,8±186	698,0±066,1	585,6±180,5	545,6±186,9
Glycerol (μmol / l)	210,7±77,6	157,4±35,2	149,9±65,7	155,1±41,1
HDL (mmol / l)	1,2±0,3	1,0±0,2	1,2±0,3	1,3±0,2
Total cholesterol (mmol / l)	4,6±0,5	3,9±0,8	4,3±0,6	4,5±0,7
Triglycerides (mmol / l)	1,1±0,3	0,9±0,2	0,9±0,2	0,9±0,2
Free testosterone (pmol / l)	5,5±2,7	3,7±2,3	4,0±3	3,6±2,3
Total testosterone (nmol / l)	2,1±0,8	2,1±0,8	1,7±0,8	1,6±0,5
SHBG (nmol / l)	58,8±59	83,2±62,4	74,6±73,5	72,5±68,8
Cortisol	237,4±109,1	171,6±77,8	154,0±69,7	171,2±80,9

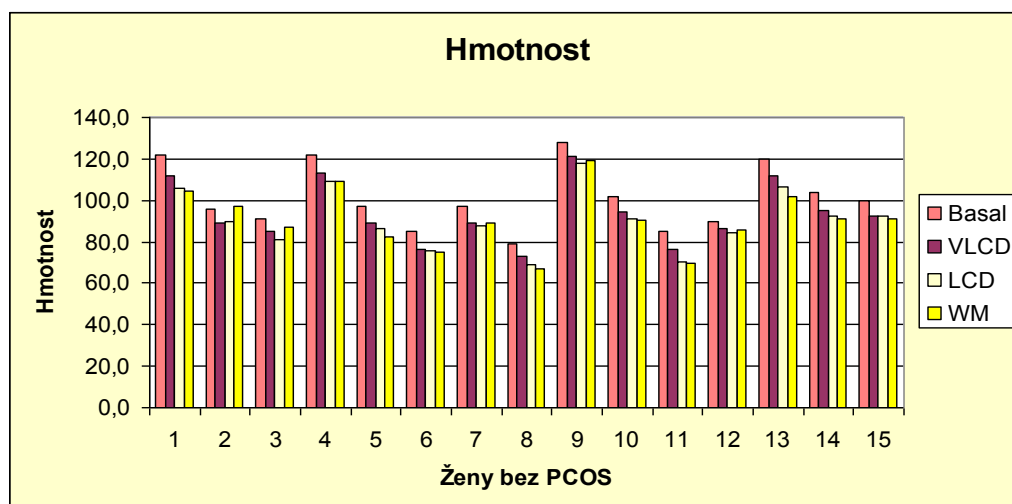
V tabulce č. 12 uvádím průměrné hodnoty hmotnosti žen v jednotlivých fázích dietního režimu společně se směrodatnou odchylkou.

Tabulka č. 13 – Hmotnost žen bez PCOS

Code of patient	Weight (kg)			
	Basal	VLCD	LCD	WM
3	121,6	111,6	105,6	104,5
6	96,0	89,4	89,9	97,4
9	91,4	84,9	81,0	86,9
14	121,7	113,3	108,9	109,3
15	97,0	89,4	86,3	82,2
18	85,3	76,3	75,4	74,8
19	97,3	89,0	87,7	89,4
20	79,3	73,0	69,3	67,0
21	128,2	121,5	118,0	119,0
23	101,9	94,4	91,0	90,5
24	85,2	76,2	70,6	69,4
26	89,9	86,1	84,2	85,6
27	119,6	111,7	106,4	101,7
28	103,6	95,2	92,7	90,8
32	99,9	92,7	92,6	91,0
Mean + Std. Dev.	101,2±14,6	93,6±14,2	90,6±13,7	90,6±13,9

Z uvedených hodnot vyplývá, že nejvyšší průměrná hmotnost je před zahájením dietní léčby (W1 = 101,2), poté dochází k poklesu, který je nejvýraznější ve fázi VLCD (W2 = 93,6) a dále se průměrná hmotnost snižuje (W3 = 90,6).

Graf č. 4 – Hmotnost žen bez PCOS



Dále jsme hodnotili inzulinovou rezistenci pomocí HOMA indexu:  $HOMA = \text{inzulinémie} \times \text{glykémie} : 22,5$ . Inzulinová rezistence je definovaná hodnotami HOMA indexu větší nebo rovno 2,68.

Nejvyšší hodnota HOMA indexu je na počátku dietního režimu (HOMA 1 = 3,05), dále dochází k poklesu (HOMA 2 = 1,52), před započetím udržovacího režimu se hodnota snižuje (HOMA 3 = 1,33) a na konci směřuje k nárůstu (HOMA 4 = 1,51).

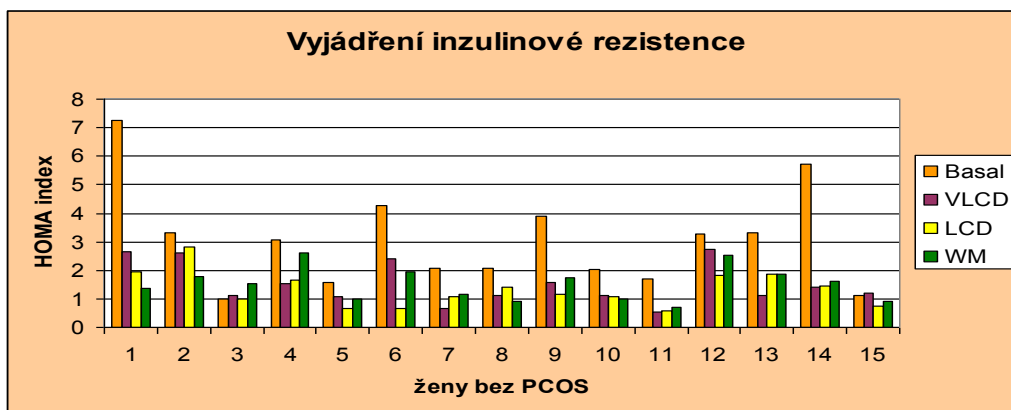
Tabulka č. 14 – HOMA index

		HOMA		index	
Code of patient	Basal	VLCD	LCD	WM	
3	7,25	2,66	1,95	1,38	
6	3,32	2,62	2,82	1,77	
9	1,01	1,13	1,01	1,52	
14	3,08	1,55	1,64	2,62	
15	1,7	1,07	0,64	0,99	
18	4,25	2,39	0,67	1,96	
19	2,06	0,67	1,07	1,17	
20	2,06	1,13	1,42	0,92	
21	3,88	1,59	1,14	1,73	
23	2,04	1,13	1,07	1,01	
24	1,68	0,54	0,59	0,69	
26	3,29	2,75	1,84	2,54	
27	3,31	1,11	1,88	1,85	
28	5,72	1,41	1,45	1,63	
32	1,13	1,22	0,74	0,92	
Mean + Std. Dev.	3,05±1,67	1,53±0,7	1,33±0,6	1,51±0,56	

Následný graf č. 5 znázorňuje pokles inzulinové rezistence u žen bez PCOS.



Graf č. 5 – HOMA index

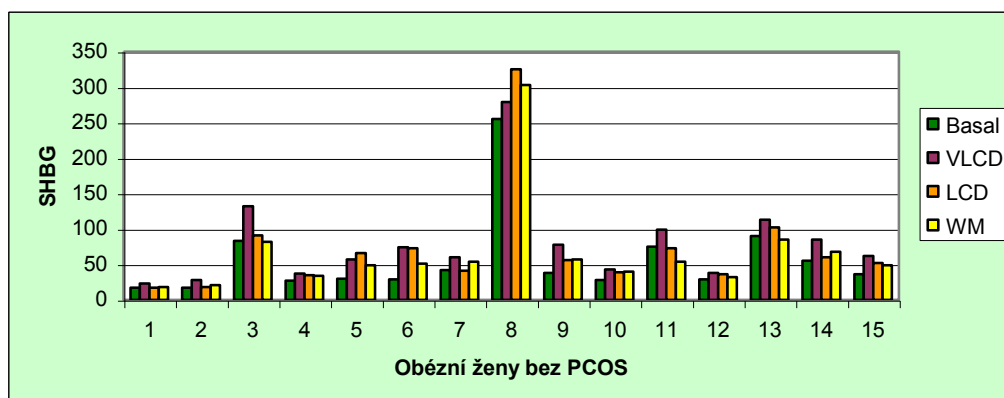


Při měření hodnot SHBG bylo zjištěno, že nejnižší průměrná hodnota byla před zahájením dietního režimu (SHBG 1 = 59), k nárůstu průměrných hodnot došlo po fázi VLCD (SHBG 2 = 83) a v dalších fázích je zde pokles (SHBG 3 = 75), (SHBG 4 = 72).

Tabulka č. 15

Code of patient	SHBG (nmol/L)			
	Basal	VLCD	LCD	WM
3	17	23	17	18
6	17	28	18	21
9	83	132	91	82
14	27	37	35	34
15	30	57	66	49
18	29	74	73	51
19	42	60	41	54
20	255	279	325	303
21	38	78	56	57
23	28	43	39	40
24	75	99	73	54
26	29	38	36	32
27	90	113	102	85
28	55	85	60	68
32	36	62	52	49
	59	62	73	69
Mean + Std. Dev.	59 ± 59	83 ± 62	75 ± 73	72 ± 69

Graf č. 6 – Hodnoty SHBG u žen s PCOS



K hodnocení síly vztahu hmotnosti a HOMA indexu u žen s PCOS byl použit Pearsonův korelační koeficient.

Tabulka č. 16 – Korelační koeficient W 1 / HOMA 1

	x	y	x-x'	y-y'	(x - x')(y - y')
	121,6	7,25	20,40	4,19	85,66
	96	3,32	-5,19	0,26	-1,39
	91,4	1,01	-9,79	-2,04	19,99
	121,7	3,08	20,50	0,02	0,57
	97	1,7	-4,19	-1,35	5,67
	85,3	4,25	-15,89	1,19	-19,04
	97,3	2,06	-3,89	-0,99	3,86
	79,3	2,06	-21,89	-0,99	21,72
	128,2	3,88	27,01	0,82	22,36
	101,9	2,04	0,70	-1,01	-0,71
	85,2	1,68	-15,99	-1,37	21,94
	89,9	3,29	-11,29	0,23	-2,68
	119,6	3,31	18,41	0,25	4,74
	103,6	5,72	2,406	2,66	6,42
	99,9	1,13	-1,29	-1,92	2,48
<b>Suma</b>	<b>1517,9</b>	<b>45,78</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>171,61</b>
Std. Dev.	14,56	1,66			

Korelační koeficient r = 0,506

Korelační koeficient  $r = 0,506$  představuje zřetelnou závislost obou proměnných W 1/ HOMA 1. Je to nejvyšší naměřená hodnota ze všech měření.

Tabulka č. 17 – Korelační koeficient W 2 / HOMA 2

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>x-x'</b>	<b>y-y'</b>	<b>(x - x')(y - y')</b>
	111,6	2,66	17,95	1,12	20,26
	89,4	2,62	-4,24	1,08	-4,62
	84,9	1,13	-8,74	-0,40	3,51
	113,3	1,55	19,65	0,01	0,36
	89,4	1,07	-4,24	-0,46	1,95
	76,3	2,39	-17,34	0,85	-14,89
	89	0,67	-4,64	-0,86	4,01
	73	1,13	-20,64	-0,40	8,28
	121,5	1,59	27,85	0,058	1,63
	94,4	1,13	0,75	-0,40	-0,30
	76,2	0,54	-17,44	-0,99	17,29
	86,1	2,75	-7,54	1,21	-9,19
	111,7	1,11	18,05	-0,42	-7,60
	95,2	1,41	1,55	-0,12	-0,18
	92,7	1,22	-0,94	-0,31	0,29
<b>Suma</b>	<b>1404,7</b>	<b>22,97</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>20,80</b>
Std. Dev.	14,23	0,70			

Korelační koeficient  $r = 0,149$

V případě měření vztahu W 2 / HOMA 2 činí korelační koeficient  $r = 0,149$ , což vyjadřuje slabou míru vztahu. V této skupině žen se jedná o nejnižší naměřenou hodnotu, ze všech čtyř měření.

Tabulka č. 18 – Korelační koeficient W 3 / HOMA 3

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>x-x'</b>	<b>y-y'</b>	<b>(x - x')(y - y')</b>
	105,6	1,95	14,96	0,62	9,29
	89,9	2,82	-0,74	1,49	-1,10
	81	1,01	-9,64	-0,31	3,072
	108,9	1,64	18,26	0,31	5,68
	86,3	0,64	-4,34	-0,68	2,98
	75,4	0,67	-15,24	-0,65	10,03
	87,7	1,07	-2,94	-0,25	0,76
	69,3	1,42	-21,34	0,09	-1,95
	118	1,14	27,36	-0,18	-5,16
	91	1,07	0,36	-0,25	-0,09
	70,6	0,59	-20,04	-0,73	14,80
	84,2	1,84	-6,44	0,51	-3,29
	106,4	1,88	15,76	0,55	8,69
	92,7	1,45	2,06	0,12	0,25
	92,6	0,74	1,96	-0,58	-1,15
<b>Suma</b>	<b>1359,6</b>	<b>19,93</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>42,82</b>
Std. Dev.	13,69	0,59			

Korelační koeficient  $r = 0,374$

Hodnota korelačního koeficientu  $r = 0,374$  v případě měření W 3 / HOMA 3 indikuje mírně překračující hranici mezi slabou a střední mírou vztahu.

Tabulka č. 19 – Korelační koeficient W 4 / HOMA 4

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>x - x'</b>	<b>y - y'</b>	<b>(x - x')(y - y')</b>
	104,5	1,38	13,86	-0,13	-1,80
	97,4	1,77	6,76	0,25	1,69
	86,9	1,52	-3,73	0,01	-0,04
	109,3	2,62	18,66	1,1	20,52
	82,2	0,99	-8,43	-0,52	4,38
	74,8	1,96	-15,83	0,44	-6,96
	89,4	1,17	-1,23	-0,34	0,41
	67	0,92	-23,63	-0,59	13,94
	119	1,73	28,36	0,21	5,95
	90,5	1,01	-0,13	-0,5	0,06
	69,4	0,69	-21,23	-0,82	17,41
	85,6	2,54	-5,03	1,02	-5,13
	101,7	1,85	11,06	0,34	3,76
	90,8	1,63	0,16	0,12	0,02
	91	0,92	0,36	-0,59	-0,21
<b>Suma</b>	<b>1359,5</b>	<b>22,7</b>	<b>-0,01</b>	<b>0</b>	<b>54,02</b>
Std. Dev.	13,87	0,56			

Korelační koeficient  $r = 0,494$

V případě měření W 4 / HOMA 4 činí korelační koeficient  $r = 0,494$ , který poukazuje na střední sílu vztahu mezi proměnnými.

## **Diskuse:**

U obézních žen s PCOS došlo po redukci váhy k upravení jednotlivých složek PCOS. V redukčním režimu došlo k největším změnám po VLCD, v dalších fázích dietního programu byly úpravy pozvolné. Čím vyšší byla redukce váhy, tím více došlo k úpravě inzulínové rezistence o kterou nám u Metabolického syndromu jde především. V důsledku zlepšení citlivosti na inzulín dochází k poklesu inzulinémie a tím ke zvýšení syntézy SHBG v játrech. Hladina kortizolu se snížila po velkém úbytku váhy.

Z hlediska změn hladiny krevních lipidů u žen s PCOS došlo k snížení hladiny triglyceridů, HDL-cholesterolu (který se po VLCD snížil v důsledku stravy s nízkým obsahem tuků, v dalších fázích narostl), hladina celkového cholesterolu se nezměnila. U žen bez PCOS došlo ke snížení triglyceridů, při VLCD poklesla hladina celkového cholesterolu, dále se navrátila k původním hodnotám, u HDL-cholesterolu nedošlo k významným změnám.

Po redukci váhy u obézních žen tedy došlo jak k úpravě metabolických, tak hormonálních parametrů, které významně ovlivňují klinickou symptomatologii. Proto by se obézní ženy s PCOS měly zaměřit na snížení hmotnosti a to metodami: Snížením denního energetického příjmu a naopak zvýšením pohybové aktivity.

## Závěr

Cílem této studie bylo zjistit, jak redukce váhy ovlivňuje jednotlivé metabolické a hormonální ukazatele Syndromu polycystických ovarií, jako jsou inzulínová rezistence, dyslipidémie, zvýšené hladiny testosteronu a snížené hladiny SHBG.

V této studii bylo prokázáno, že u obou skupin obézních žen se změnila jak parametry antropometrické, tak laboratorní. Při sledování antropometrických ukazatelů došlo ke snížení jejich váhy, BMI, obvodu pasu, obvodu boků, WHR a obsahu tuku v těle.

Z hlediska úpravy laboratorních parametrů došlo u obézních žen k největším změnám po dietním režimu VLCD, v dalších fázích byly úpravy pozvolné. Poklesla hladina inzulínémie, glykémie a NEFA. Hladina HDL cholesterolu se nezměnila. Rozdílné laboratorní výsledky u obézních žen jsme zaznamenali v hladinách celkového cholesterolu a TAG. U obézních žen s PCOS došlo ke snížení obou těchto parametrů, u žen bez PCOS nikoliv.

Bylo prokázáno, že již při redukcí hmotnosti o 10% došlo k úpravě laboratorních hodnot androgenů. Úprava laboratorních ukazatelů může vést ke zlepšení klinické symptomatologie spojené s PCOS. Výsledky studie ukazují, že redukce váhy by měla patřit do první linie léčebných opatření užívaných v léčbě PCOS.

Na druhou stranu si myslím, že tato doporučení by se měla týkat každého z nás. V dnešní době, kdy se obezita stává pandemií a civilizační onemocnění hrozbou lidstva, je velmi důležité dbát na zdravou výživu a celkově se starat o svůj zdravotní stav.

I výsledky mého mé práce mne utvrzují, že péče věnovaná vlastnímu tělu se několikanásobně vrátí – kvalitou života na všech úrovních. A o to by nám mělo jít především...

„Správná výživa, aktivní pohyb a pozitivní myšlení naše vlastní tělo ocení...“

## **Conclusion**

The aim of this study was to find out, how the weight reduction influences individual metabolic and hormonal indicators of syndrome of ovarian polycystic, such as resistance to insulin, dyslipidemia, increased level of testosterone and decreased level of SHBG.

This study proves that both groups of overweight women have changed both anthropometrical parameters, and laboratorial parameters. When examining these anthropometrical indicators, there has been decrease of their weight, BMI, waistline, WHR and fat level in the body.

As for the adjustment of laboratorial parameters, there have been great changes at overweight women after diet regime VLCD; in other stages the adjustments were gradual. The levels of insulinemia, glykemia and NEFA have decreased. The level of cholesterol has not changed. We have noticed different laboratorial results at overweight women at the levels of overall cholesterol and TAG. Overweight women with PCOS decreased both these parameters; however, overweight women without PCOS did not.

It has been proven that in case of weight reduction for 10%, there has been the adjustment of laboratorial number of androgens. The adjustment of laboratorial indicators can lead to improvement of clinical symptomatology connected with PCOS. The results of the study show, that weight reduction should belong to the first line of method of treatment of PCOS. On the other hand, I think that these recommendations should be kept by everyone. Nowadays, when the overweight becomes a pandemic and civilization diseases a threat for humankind, it is very important to follow the rules of healthy diet and take care of one's health in general.

The results of my work assure me that the care you give to your own body is a great investment – the quality of life is better in all levels. And we should aim at this at the first place...



„Our body will be grateful for the right healthy diet, sport and positive thinking...“

## Seznam použité literatury

### celá kniha:

1. HAINER, V.: *Základy klinické obezitologie*. Grada Publishing, a.s. Praha 2004.
2. SVAČINA, Š.: *Metabolický syndrom*. Nakladatelství TRITON, Praha 2006

### kapitola – části knihy v češtině :

3. KORDAČ, V.: *Interna IV. pro poslucháreny lékařských fakult*. Státní pedagogické nakladatelství, Praha 1990, s. 30-35
4. KLENER, P.: *Vnitřní lékařství dík IV*. Nakladatelství Karolinum, Praha 1999, s. 151-154

### internetové zdroje

5. STÁRKA, L.: *Současný pohled na syndrom polycystických ovaríí*, Praha 2004  
Dostupnost z www: <http://gyne.cz/clanky/2004/204c11.htm>
6. MARTINÍK, FIALOVÁ, : *Repetitorium o obezitě*. Hradec Králové,  
Dostupnost z www: <http://obezita.org/index.php?page=prednasky&menu=7>
7. MARTINÍK, : *Reavenův metabolický syndrom X – teorie a praxe*. Hradec Králové,  
Dostupnost z www: <http://obezita.org/index.php?page=prednasky&menu=6>

