

# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 149  
2010, č. 11, s. 509–560  
CLC EAL 149 (11)  
509–560 (2010)

INDEXED IN:  
EMBASE/Excerpta Medica  
MEDLINE/Index Medicus  
INIS Atomindex  
CHEMICAL ABSTRACTS  
Excerptováno v Bibliographia  
Medica Českoslovacca, Scopus

ROČNÍK 149/2010, č. 11

## VEDOUcí REDAKTOR

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.  
I. interní klinika 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

## REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Pavel Barták, CSc.  
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 50, 100 00 Praha 10

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.  
ČLS JEP  
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.  
Ústav hematologie a krevní transfuze  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Petr Čáp, PhD.  
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie  
Nemocnice Na Homolce  
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5

Prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.  
Urologická klinika 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

MUDr. Norbert Gaier, CSc.  
Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN  
Albertov 4, 128 00 Praha 2

Doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc.  
Národné referenčné centrum pre manažment  
a liečbu chronických hepatitíd  
Limbová 12, 833 03 Bratislava, Slovenská republika

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.  
Chirurgická klinika ÚVN  
U Vojenské nemocnice 1/200, 169 02 Praha 6

Pavel Hamet, M.D., PhD.  
Centre hospitalier de l'université de Montreal  
Hotel Dieu, 3840, rue Saint-Urban  
Montreal (Québec) H2W 1T8, Canada

Prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.  
Ústav sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví LF MU  
Kamenice 5, 625 00 Brno – Bohunice

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.  
II. interní klinika LF UK a FN  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.  
Ústav patologickej fyziológie LF UK  
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovenská republika

MUDr. Pavel Jerie  
Leymenstrasse 49  
4153 Reinach, BL 1  
Švýcarsko

Doc. MUDr. Lubomír Kukla, CSc.  
Oddělení preventivní a sociální pediatrie LF MU  
Bieblova 16, 613 00 Brno

Doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.  
II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie  
1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.  
Psychiatrické centrum Praha  
Ústavní 91/7, 181 02 Praha–Bohnice

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc. – čestný člen  
redakční rady  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.  
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. PhDr. Milada Říhová, CSc.  
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK  
Karlovo náměstí 40, 120 00 Praha 2

Prof. Alexander Schirger, M.D.  
Mayo Clinic, Hypertension W-9  
Rochester, Minnesota 55905, USA

Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.  
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

## KONZULTANTI

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.  
1. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.  
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN  
Kateřinská 30, 120 21 Praha 2

Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.  
Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 2, 121 09 Praha 2

## OBSAH

<b>Úvodník</b> <i>Hainer V, Bendlová B.</i> Prof. MUDr. Luboslav Stárka, DrSc. osmdesátníkem ..... 511	<b>Kazuistika</b> <i>Zajíčková K.</i> Primární hyperparatyreóza jako příčina hyperkalcémie u pacientky s karcinomem prsu ..... 546
<b>Přehledové články</b> <i>Hainer V.</i> Farmakoterapie obezity – současné možnosti a perspektivy ..... 513	<b>Sjezdy</b> <i>Králíková E, Kmetová A.</i> 12. konference SRNT Europe (Bath, UK, 6.–9. září 2010) ..... 549 <i>Krhovský M.</i> Pokroky v urogynékológii (Kyjov, 9.–10. září 2010) ..... 549 <i>Šlechtová J.</i> 4. hematologický den (Plzeň, 17. září 2010) ..... 550 <i>Popelová M.</i> Roční zkušenosti se stanovením PAI-1 (Brno, 14. září 2010) ..... 551 <i>Kužel D.</i> XIX. konference endoskopické sekce ČGPS ČLS JEP (Poděbrady, 23.–24. září 2010) ..... 552 <i>Nebesář J.</i> Setkání pediátrů, alergologů, dermatologů, urologů a dětských balneologů (Lázně Kynžvart, 25.–26. září 2010) ..... 553
<b>Původní práce</b> <i>Pražáková S, Vaňková M, Bradnová O, Lukášová P, Včelák J,</i> <i>Dvořáková K, Vondra K, Vrbíková J, Bendlová B.</i> Promotorový polymorfismus (TTTTA) <sub>n</sub> genu CYP11A1 v patogenezi syndromu polycystických ovarií ..... 520 <i>Vaňková M, Lukášová P, Bradnová O, Včelák J, Dvořáková K,</i> <i>Bendlová B.</i> Vztah sekrece a působení inzulínu – studium genetické determinace ..... 526 <i>Braunerová R, Kunešová M, Procházka B, Vignerová J, Pařízková J,</i> <i>Riedlová J, Zamrazilová H, Hill M, Šteflová A.</i> Současný stav stravování a pohybové aktivity ve vztahu k obezitě u sedmiletých dětí – studie WHO ..... 533 <i>Hlavatý P, Zamrazilová H, Kunešová M, Dušátková L, Sedláčková B,</i> <i>Hainer V.</i> Redukce abdominální obezity a kardiometabolických rizik u obézních adolescentů krátkodobým lázeňským redukčním programem ..... 537 <i>Doubková H, Kopečková J, Sedláčková D, Haluzík M, Kvasničková</i> <i>H, Papežová H, Hainer V, Nedvídková J.</i> Změny plazmatických hladin obestatinu a ghrelinu po podání rozpustné vlákniny s glukózou a samotné vlákniny zdravým ženám a pacientkám s bulimie nervosa ..... 542	<b>Zprávy</b> ..... 554 <b>Knihy</b> ..... 556
	<b>Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých</b> ..... 557
	<b>Laureáti Nobelovy ceny</b> <i>Čech P.</i> Jacques Lucien Monod ..... 559

## CONTENTS

(No. 11, 6<sup>th</sup> November 2010) Journal of Czech Physicians

<b>Editorial</b> <i>Hainer V, Bendlová B.</i> Prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc. became octogenarian ..... 511	<b>Case Report</b> <i>Zajíčková K.</i> Primary hyperparathyroidism as a cause of hypercalcemia in a patient with breast cancer ..... 546
<b>Review Article</b> <i>Hainer V.</i> Drug treatment of obesity – current situation and perspectives ..... 513	<b>Congresses</b> <i>Králíková E, Kmetová A.</i> 12 <sup>th</sup> conference SRNT Europe (Bath, UK, September 6 to 9, 2010) ..... 549 <i>Krhovský M.</i> Progress in urogynecology (Kyjov, September 9–10, 2010) ..... 549 <i>Šlechtová J.</i> 4 <sup>th</sup> haematological day (Plzeň, September 17, 2010) ..... 550 <i>Popelová M.</i> One year of experience in PAI-1 estimation (Brno, September 14, 2010) ..... 551 <i>Kužel D.</i> 19 <sup>th</sup> conference of endoscopic section CGOS CMS JEP (Poděbrady, September 23 – 24, 2010) ..... 552 <i>Nebesář J.</i> Meeting of paediatricians, allergologists, dermatologists, urologists and paediatric balneologists (Lázně Kynžvart, September 25–26, 2010) ..... 553
<b>Original Articles</b> <i>Pražáková S, Vaňková M, Bradnová O, Lukášová P, Včelák J,</i> <i>Dvořáková K, Vondra K, Vrbíková J, Bendlová B.</i> (TTTTA) <sub>n</sub> polymorphism in the promoter of the CYP11A1 gene in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome ..... 520 <i>Vaňková M, Lukášová P, Bradnová O, Včelák J, Dvořáková K,</i> <i>Bendlová B.</i> Relation between insulin secretion and action – study of genetic determination ..... 526 <i>Braunerová R, Kunešová M, Procházka B, Vignerová J, Pařízková J,</i> <i>Riedlová J, Zamrazilová H, Hill M, Šteflová A.</i> Relation between dietary and physical activity patterns and obesity in seven year old children – current situation – WHO study ..... 533 <i>Hlavatý P, Zamrazilová H, Kunešová M, Dušátková L, Sedláčková B,</i> <i>Hainer V.</i> Reduction of abdominal obesity and cardiometabolic health risks in obese adolescents in response to a short-term spa weight management program ..... 537 <i>Doubková H, Kopečková J, Sedláčková D, Haluzík M, Kvasničková</i> <i>H, Papežová H, Hainer V, Nedvídková J.</i> Changes of plasma obestatin and ghrelin levels after soluble fiber with glucose and after fiber alone in healthy women and in patients with bulimia nervosa ..... 542	<b>News</b> ..... 554 <b>Books</b> ..... 556
	<b>Instruction to the Authors</b> ..... 558
	<b>Nobel Prize Laureates</b> <i>Čech P.</i> Jacques Lucien Monod ..... 559

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2010

## ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktor: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Helena Glezgová, e-mail: helena.glezgova@seznam.cz

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.

Articles Publisher in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.

Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5. Rozšiřuje v ČR: Nakladatelství Olympia, a.s., Praha,  
do zahraničí (kromě SR): Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O.Box 2, 142 01 Praha 4, myris@myris.cz, 234 035 205,  
v SR Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s., oddelenie inej formy predaja, P.O.Box 183, Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3,  
tel.: 004212444 588 16, 00421 244 458 821, fax: 00421 244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

Vychází: 12x ročně. Předplatné: na rok pro ČR je 1224,00 Kč, SR 59,40 € , jednotlivé číslo 102,00 Kč, SR 4,95 € .

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – J. Spalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP,

tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E77.

Rukopisy zasílejte na adresu: Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz

Rukopis byl předán do výroby 29. 10. 2010. Zaslání příspěvků se nevracejí.

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.  
Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem,  
at již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází  
na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

## ÚVODNÍK

# Prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc. osmdesátníkem

Nechce se tomu ani věřit, že 19. listopadu 2010 slaví své osmdesáté narozeniny prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc., emeritní dlouholetý ředitel Endokrinologického ústavu a přední osobnost nejen české, ale i světové endokrinologie. Profesor Stárka se narodil ve slovenské Banské Bystrici, avšak po vzniku Slovenského štátu byl nucen se přestěhovat společně s českými rodiči do Prahy. Začátek jeho životní cesty nebyl ani později jednoduchý. Absolvování gymnázia kom-



Obr. 1. Profesor Luboslav Stárka v roce 2010 v Alpách

plikovalo po únoru 1948 obvinění z protistátní činnosti. V důsledku toho byl Stárka donucen do roku 1950 vystřídat řadu manuálních profesí, než byl v roce 1950 přijat ke studiu oboru chemie na Matematicko-fyzikální fakultě UK v Praze. Tu absolvoval s vyznamenáním v roce 1956.

Již za studia publikuje Stárka články v mezinárodních časopisech. Jeho první práce věnované steroidům, resp. jejich stanovení, se objevují již v roce 1957. V témže roce nastupuje do nově založeného Výzkumného ústavu endokrinologického v Praze, kde z popudu prvního ředitele ústavu doc. Karla Šilinka buduje steroidní laboratoř. Toto pracoviště se stává brzy vedoucím centrem steroidního výzkumu v tehdejší Československu, které je uznáváno jako špičkové pracoviště i zahraničními autoritami v oboru. Plodnou výzkumnou činnost profesora Stárky odráží jeho publikační aktivita, která v rámci databáze Medline (PubMed) dosahuje dnes úctyhodných 427 prací, přičemž celkový počet všech jeho publikovaných prací přesahuje 1000. Profesor Stárka dovedl spojit své znalosti a zkušenosti organického chemika se zkušenostmi klinického endokrinologa nejen v publikační aktivitě, ale i ve své pedagogické činnosti. Profesor Stárka se účastní pregraduální výuky na lékařských a přírodovědeckých fakultách, podílí se na předatestačním školení v endokrinologii a na výuce doktorandů. Tento jedinečný celostní pohled na endokrinologii mu umožnilo i to, že při plném pracovním vytížení v roce 1972 úspěšně dokončil dálkové studium medicíny na Fakultě všeobecného lékařství UK v Praze.

Své zkušenosti zúročil při vydání řady monografií z oboru endokrinologie, které se staly základními učebnicemi a dočkaly se četných opakovaných vydání. Profesor Stárka se věnoval nejenom stanovení steroidů především pomocí chromatografických metod, ale i steroidní enzymologii, metabolismu steroidů ve tkáních plodu, úloze steroidů v oku a významu metabolitů dehydroepiandrosteronu. Svůj sjednocující pohled na medicínu uplatňoval i ve steroidním výzkumu, při němž spolupracoval nejen s endokrinology, ale i s gynekology, sexuology, pediatry, embryology, patology, oftalmology, urology, psychiatry, neurology a sportovními lékaři z Česka i ze Slovenska. Širší mezinárodní spolupráci ve výzkumu umožnilo profesorovi Stárkovi jeho působení jako visiting scientist v Ústavu klinické chemie a biochemie lékařské fakulty Bonnské univerzity v druhé polovině 60. let minulého století. Jedním z plodů této spolupráce s nadšenými mladými evropskými badateli bylo založení časopisu European Journal of Steroids. Ten se dnes pod názvem Journal of



Obr. 2. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka v roce 1984 v Endokrinologickém ústavu

Steroid Biochemistry and Molecular Biology řadí k nejuznávanějším časopisům jak v oblasti základního, tak klinického výzkumu steroidů. Nadějný vývoj ve společnosti byl přerušen po sovětské okupaci v roce 1968. Normalizační doba se odrazila v potlačování jakýchkoliv styků se Západem ve vědě a výzkumu. To vedlo ke stagnaci i v oblasti biomedicínského bádání.

V letech 1983–1987 byl doktor Stárka pověřen vedením ústavu, což mu umožnilo v rámci daných možností oživit nejen vědecko-výzkumnou, ale i diagnosticko-léčebnou činnost ústavu. Společenské změny po sametové revoluci přispěly k tomu, že profesor Stárka byl v roce 1990 jmenován tentokrát již řádným ředitelem Endokrinologického ústavu. V téže roce došlo k jeho habilitaci na 3. lékařské fakultě UK, kde byl v roce 1992 jmenován profesorem. Profesor Stárka díky svému širokému rozhledu nejen v endokrinologii, ale i v medicíně dokázal vycílit potřeby budoucího směřování výzkumu i klinické praxe. Dokladem toho jsou nově vzniklá pracoviště ústavu, mezi něž patří například oddělení molekulární endokrinologie a klinické imunoendokrinologie. Byl to profesor Stárka, který podpořil jak zřízení oddělení funkční diagnostiky, tak později i včlenění Obezitologické jednotky mezi pracoviště ústavu. Mnoho úsilí věnoval profesor Stárka nejenom vědecké pedagogické a klinické práci, ale úspěšně čelil i snahám o dezintegraci ústavu, které se v minulosti objevily.

Profesor Stárka se aktivně účastnil a doposud účastní organizování vědecké, pedagogické i klinické činnosti v biomedicínských vědách. Je členem fakultních vědeckých rad, Učené společnosti a České lékařské akademie. Řadu let byl místopředsedou České endokrinologické společnosti ČLS JEP. Je členem redakčních rad čtyř mezinárodních časopisů. Za svoji činnost byl mnohokrát odměněn řadou uznání – čtyřikrát získal Cenu ministra zdravotnictví za nejlépe řešený výzkumný projekt, pětkrát získal ceny odborných lékařských společností a stal se rovněž nositelem čestné medaile Univerzity v Helsinkách. I když profesor Stárka ukončil svou činnost ve funkci ředitele ústavu v roce 2000, je i nadále nepostradatelným členem vědeckého týmu ústavu.

Prof. Stárka je stále pln entuziasmu, iniciuje řešení grantů, čile publikuje, vede doktorandy a obětavě sdílí své bohaté zkušenosti s mladšími spolupracovníky.

Vážený pane profesore, milý Luboši, dovoluji, abychom Ti jménem všech spolupracovníků poděkovali za vše, co jsi pro ústav udělal a stále děláš, a abychom Ti popřáli do dalších let mnoho zdraví a ať Tě neopustí Tvůj příslověčný elán.

*doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.  
RNDr. Běla Bendlová, CSc.  
Endokrinologický ústav Praha*

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

# Farmakoterapie obezity – současné možnosti a perspektivy

Vojtěch Hainer

Endokrinologický ústav Praha, Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity

## SOUHRN

Farmakoterapie obezity by měla být integrální součástí komplexního léčebného programu u obezity, který zahrnuje dietu, pohybovou aktivitu a kognitivně behaviorální intervenci. Léky k léčbě obezity (antiobezitika), které máme v současnosti k dispozici, navozují pouze nevelký hmotnostní pokles, který je však provázen redukcí kardiometabolických zdravotních rizik. V minulosti byla řada antiobezitik stažena z trhu vzhledem k výskytu závažných nežádoucích účinků (psychostimulačních, kardiovaskulárních, plicní hypertenze, chlopenních vad, deprese, návykovosti atd.). Taková situace vedla mnohé badatele i kliniky k nihilistickým postojům ohledně farmakoterapie obezity. Tento článek si vytkl za cíl shrnout údaje o klinické účinnosti a bezpečnosti antiobezitik, která máme v současnosti k dispozici a rekapitulovat naše znalosti ohledně nově objevených antiobezitik, která prošla klinickým zkoušením (jako jsou např. lorcaserin, tesofensin, cetilistat, kombinované preparáty, analoga hormonů zažívacího traktu atd.). Přístupy s použitím kombinace dvou farmak byly doporučovány jak ke zvýšení bezpečnosti, tak i účinnosti léčby obezity. Nicméně zkušenosti z minulosti s tím, že kombinace antiobezitik (např. fenfluramin/fentermin) může také potencovat závažné nežádoucí účinky, by měly být vážně vzaty v úvahu při vyhodnocování nově testovaných látek. Nadějným, účinným a specifickým přístupem k léčbě obezity, který by měl tudíž vykazovat nízký výskyt nežádoucích účinků, se jeví podávání fyziologických dávek substancí odvozených od hormonů gastrointestinálního traktu regulujících příjem potravy. K potvrzení nezastupitelné role antiobezitik v léčbě obezity a jejích komplikací bude třeba v budoucnosti zrealizovat v adekvátních cílových populacích dlouhodobé studie zaměřené na posouzení vlivu antiobezitik na morbiditu a mortalitu.

**Klíčová slova:** obezita, farmakoterapie, účinnost, bezpečnost, orlistat, sibutramin, lorcaserin, tesofensin, cetilistat, kombinované preparáty, analoga gastrointestinálních hormonů.

## SUMMARY

### *Hainer V. Drug treatment of obesity – current situation and perspectives*

Pharmacotherapy of obesity should be an integral part of the comprehensive obesity management program which includes diet, exercise and cognitive behavioural intervention. Currently available antiobesity drugs result in only modest weight loss, however it is still accompanied by reduction of cardiometabolic health risks. In the past several antiobesity drugs were removed from the market because of serious adverse effects (psychostimulatory, cardiovascular, pulmonary hypertension, valvular disease, depression, addiction etc.). Such situations led some investigators and clinicians to nihilistic approaches to the drug treatment of obesity. This paper aims to review the data on clinical efficiency and safety of currently available antiobesity drugs and to summarize our knowledge on the recently discovered antiobesity agents which underwent clinical trials (such as lorcaserin, tesofensin, cetilistat, combination drugs, gut hormone analogues etc.). Approaches with two drug combination of decreased doses were recommended to increase both safety and efficacy of antiobesity treatment. However, previous experiences that antiobesity drug combinations (e.g. fenfluramine/phentermine) may also potentiate adverse events should be carefully considered in the evaluation of recently tested compounds. Administration of physiological doses of gut hormones - derived appetite regulating agents seems to be a promising, efficient, specific and thus, low side-effect approach in the treatment of obesity. To confirm the strong role of antiobesity drugs in the treatment of obesity and its complications further long-term studies evaluating their effect on morbidity and mortality end points in appropriate target populations are needed.

**Key words:** obesity, drug treatment, efficiency, safety, orlistat, sibutramine, lorcaserin, tesofensin, cetilistat, combination drugs, gut hormone analogues. Ha.

*Čas Lék čes 2010; 149: 513–519*

## ÚVOD

Farmakoterapie navazuje na komplexní léčebný režim u obézního jedince, jehož základem je dietoterapie spolu se zvýšenou pohybovou aktivitou a kognitivně behaviorální intervencí. Farmakoterapie obezity má za cíl pomocí dlouhodobé aplikace léků korigovat metabolické a regulační poru-

chy, které se podílejí na rozvoji obezity a s ní sdružených zdravotních rizik, a tím přispívat k dlouhodobé úspěšnosti redukčního režimu (1). Molekulární genetika a endokrinologie významně přispěly jak k objasnění mechanismů regulujících energetický příjem, chuťové preference, energetický výdej a oxidaci tuků, tak k poznání podstaty jejich poruch u obezity. I když tedy bylo v posledním desetiletí dosaženo význam-

### **Adresa pro korespondenci:**

doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.  
Endokrinologický ústav  
Národní 8, 116 94 Praha 1  
fax: +420 224 905 325, e-mail: vhainer@endo.cz

ných objevů s ohledem na poznání patofyziologických mechanismů etiopatogeneze obezity, nedošlo k podstatnému rozšíření možností v léčbě obezity léky – antiobezitiky.

## ORLISTAT A SIBUTRAMIN V LÉČBĚ OBEZITY

K dlouhodobé léčbě obezity byly donedávna ve většině zemí k dispozici pouze dva léky – sibutramin a orlistat, jejichž účinnost a bezpečnost byla ověřena řadou studií. Nejvýznamnější studií, která prokázala účinnost orlistatu v léčbě obezity, byla studie XENDOS (XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects), která byla prováděna u 3305 obézních pacientů po dobu 4 let (2). Po jednoročním podávání orlistatu v denní dávce 3× 120 mg byl zjištěn signifikantně větší pokles hmotnosti oproti placebo (11,0 % vs. 6 %), přičemž po 4 letech tento významný, i když menší rozdíl v hmotnostní redukci přetrvával (-6,9 % vs. 4,1 %). Orlistat příznivě ovlivnil koncentraci celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, glykémii a inzulinemii nalačno a současně snížil během čtyřletého podávání výskyt cukrovky o 37 %.

Účinnost dlouhodobého podávání sibutraminu v léčbě obezity byla prokázána ve dvouleté studii STORM (Sibutramine Trial in Obesity Reduction and Maintenance) (3). Během prvních 6 měsíců byl sibutramin podáván všem pacientům, u nichž bylo při denním energetickém deficitu 2,5 MJ dosaženo hmotnostní redukce 11,3 kg (11 %). V následujících 18 měsících pacienti dostávali buď sibutramin, nebo placebo. Pacienti, kteří dostávali sibutramin, docílili po 2 letech signifikantně vyššího poklesu hmotnosti oproti placebové skupině (10,2 kg vs. 4,7 kg). Jestliže se hodnotili pouze pacienti, kteří po celou dobu 2 let dostávali pouze sibutramin v dávce 10 mg nebo 15 mg, dosáhla redukce hmotnosti dokonce 16,2 kg. Studie STORM prokázala po sibutraminu významný vzestup HDL-cholesterolu a pokles triacylglycerolémie.

Metaanalýza randomizovaných studií prokázala větší hmotnostní pokles oproti placebo po podávání sibutraminu (-4,2 kg) než po podávání orlistatu (-2,9 kg) (4). Čtyři ze sedmi studií srovnávajících účinnost léčby sibutraminem a orlistatem prokázaly větší hmotnostní úbytek po sibutraminu, zatímco tři studie demonstrovaly srovnatelnou redukci hmotnosti (5). Obdobně byla prokázána větší redukce obvodu pasu po sibutraminu než po orlistatu. S ohledem na ovlivnění lipidového profilu metaanalýzy potvrdily zvýšení koncentrace HDL-cholesterolu a pokles koncentrace triacylglycerolů po sibutraminu a snížení celkového a LDL-cholesterolu po podávání orlistatu (4). Příznivé ovlivnění lipidového profilu po léčbě sibutraminem a orlistatem bylo větší, než by se dalo očekávat pouze v důsledku hmotnostní redukce. Recentní metaanalýza placebo kontrolovaných studií srovnávala změny krevního tlaku po podávání orlistatu (u 5540 pacientů ve dvanácti studiích) a sibutraminu (u 1495 pacientů v šesti studiích) po dobu 12 měsíců (6). Orlistat navodil mírný pokles jak systolického (-1,9 mm Hg), tak diastolického (-1,5 mmHg) krevního tlaku, zatímco při terapii sibutraminem lehce stoupal jak systolický (+0,5 mm Hg), tak diastolický (+1,7 mm Hg) krevní tlak. Za zmínku stojí, že u diabetiků byl pokles krevního tlaku po orlistatu nižší a vzestup krevního tlaku po sibutraminu vyšší. Norris et al. provedli metaanalýzu studií s ohledem na účinnost podávání orlistatu a sibutraminu u obézních diabetiků a zjistil nevelké snížení koncentrace glykovaného hemoglobinu, a to o 0,4 % po orlistatu a o 0,7 % po sibutraminu (7). Adherence k redukčnímu režimu s orlistatem a sibutraminem se udává buď srovnatelná u obou preparátů (8), nebo poněkud lepší po sibutraminu (5).

Desetileté zkušenosti s léčbou obezity a jejich komplikací orlistatem a sibutraminem jak u dospělých, tak u dospívajících jedinců byly shrnuty v několika přehledných referátech (9–11). Účinnost a bezpečnost obou léků se potvrdila nejen v léčbě obezity a některých kardiometabolických rizik, ale i v léčbě nealkoholické jaterní steatózy, syndromu polycys-

tických ovaríí a záchvatovitého přejídání charakteru binge eating (9–11). Uspokojivé výsledky při léčbě sibutraminem byly demonstrovány též v české (12) a slovenské (13) klinické studii. V naší studii jsme prokázali příznivé ovlivnění jídelního chování posuzovaného dotazníkem Eating Inventory (12). Po podávání sibutraminu došlo k vzestupu skóre dietní restrikce a poklesu skóre dietní disinhibice a hladu. Tyto změny v jídelních postojích mohou bezpochyby příznivě ovlivňovat udržení docílené hmotnostní redukce. Redukce hmotnosti po orlistatu není spojena s jídelními postoji, ale má vztah k osobnostním charakteristikám, jako je smysl pro pořádek („order“) a obezřetnost („deliberation“), a tudíž na rozdíl od sibutraminu klade poněkud větší nároky na jedince a vyžaduje větší individuální adherenci k redukčnímu režimu (14).

Podávání antiobezitik se u nás doporučuje až od 18 let věku, i když řada studií prokázala účinnost a bezpečnost podávání orlistatu a sibutraminu i u adolescentů. Letos publikovaná metaanalýza randomizovaných placebo kontrolovaných studií léčby obezity u dětí a adolescentů, které probíhaly po dobu 6 měsíců a déle, prokázala průměrnou redukci BMI o 2,2 kg/m<sup>2</sup> (± 0,63 SD) po sibutraminu a o 0,83 kg/m<sup>2</sup> (± 0,24 SD) po orlistatu (15). Podávání sibutraminu příznivě ovlivnilo obvod pasu, HDL-cholesterol a triacylglyceroly, avšak vedlo k vzestupu systolického a diastolického krevního tlaku a tepové frekvence. Po orlistatu byl pozorován častý výskyt nežádoucích gastrointestinálních účinků. Sibutramin se rovněž osvědčil v léčbě dětí s hypotalamickou obezitou (16).

I když po podávání orlistatu může být kvalita života nepříznivě ovlivňována vedlejšími gastrointestinálními účinky, dochází jak po sibutraminu, tak po orlistatu ke zlepšení ukazatelů kvality života. Přehled devíti studií s orlistatem a čtyř se sibutraminem navíc prokázal „cost-effectiveness“ léčby těmito antiobezitiky (17).

## ANTI OBEZITIKA, JEJICHŽ REGISTRACE ČI KLINICKÉ STUDIE BYLY UKONČENY PRO NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Poměrně malá hmotnostní redukce po antiobezitických a přítomnost nežádoucích účinků vedou někdy ke zpochybnění jejich úlohy v léčbě obezity. Ke skepticismu s ohledem na roli antiobezitik v léčbě obezity přispěl nejen jejich nevelký účinek na hmotnostní redukci, ale i stažení řady léků z této skupiny z trhu či předčasné ukončení studií ve 3. fázi klinického zkoušení. Léky dříve užívané v léčbě obezity patřily obvykle k derivátům amfetaminu a v důsledku uvolňování noradrenalinu a dopaminu v CNS bylo jejich podáváním provázáno řadou nežádoucích účinků, mezi něž patřily zejména kardioexcitační a psychostimulační působení a návykovost. Pro nežádoucí sympatomimetické účinky a jen krátkodobé anorexické působení byl z léčby obezity stažen preparát mazindol. Mazindol byl klinicky zkoušen i u nás a byl v minulosti nejvíce předepisovaným lékem ze skupiny antiobezitik v tehdejší Československu (18, 19). Mezi léky tlumící příjem potravy působením v CNS se počítaly i fenfluramin a dexfenfluramin, které navozovaly uvolňování a inhibovaly zpětné vychytávání serotoninu jak v CNS, tak v periferních tkáních. Jak vyšší hmotnostní pokles oproti placebo, tak dobrá snášenlivost byla popsána při podávání dexfenfluraminu po dobu jednoho roku (20). V roce 1997 byly jak fenfluramin, tak dexfenfluramin z léčby obezity staženy pro častější výskyt chlopenních vad a plicní hypertenze, a to v důsledku jejich periferního serotoninergního působení (21). Vysoký výskyt chlopenních vad byl prokázán především v USA, kde se rozšířilo podávání kombinace fenfluraminu s fenterminem (Fen-Phen). Jen v roce 1996 bylo v USA zaznamenáno přes 18 milionů preskripcí této kombinace, která byla systematicky a ne zcela eticky inzerována v některých denících. Fentermin jako inhibitor degradace serotoninu potencoval serotonin-

gní účinky fenfluraminu, což bezpochyby přispívalo k častějšímu vzniku chlopenních vad.

Další skupinou léků, do níž se vkládaly velké naděje ohledně léčby obezity a diabetu, byly agonisté  $\beta_3$ -adrenergních receptorů, které stimulují energetický výdej a oxidaci tuků, tlumí energetický příjem, zvyšují citlivost k inzulínu a působí protektivně na beztukovou hmotu reprezentovanou svalstvem. Toto příznivé působení bylo bohužel v klinických studiích provázáno vedlejšími kardioexcitačními účinky a někdy i svalovým třesem. To bylo důsledkem nedostatečné selektivity těchto preparátů u lidí, která měla za následek současnou aktivaci  $\beta_1$  a  $\beta_2$  adrenoreceptorů. Přes dosavadní nezdary ve vývoji  $\beta_3$ -adrenergních agonistů, který trvá již více než dvě dekády, pokračuje v jejich výzkumu i dnes řada firem s cílem vyvinout vysoce selektivní  $\beta_3$ -adrenergní agonisty, které nebudou vykazovat nežádoucí kardioexcitační účinky (22).

O možném využití dopaminergních agonistů, jako jsou bromokriptin a tergurid (působících prostřednictvím D2 receptorů), v léčbě obezity se uvažovalo již v osmdesátých letech 20. století (23). Pro výskyt nežádoucích gastrointestinálních účinků se od jejich indikace při léčbě obezity upustilo. V poslední době se však zvažuje možnost využití těchto dopaminergních agonistů v léčbě metabolických komplikací obezity (24).

Ke skepsi ve farmakoterapii obezity přispělo i zrušení registrace rimonabantu v Evropské unii v roce 2008 vzhledem k výskytu depresí a suicidiálních tendencí při podávání tohoto preparátu (25), který prostřednictvím kanabinoidních 1 (CB1) receptorů jak v CNS, tak v periferních tkáních příznivě ovlivňoval nejen tělesnou hmotnost a abdominální obezitu, ale i sekreci adiponektinu, lipidový profil a citlivost k inzulínu (26, 27). Pro podobné nežádoucí účinky bylo pozastaveno i klinické zkoušení blokátoru CB1 receptorů taranabantu (28) a blokátoru dopaminergních D1/D5 receptorů ecopipamu (29), i když tyto preparáty příznivě ovlivňovaly jak tělesnou hmotnost, tak kardiometabolická rizika.

Poučením je zkušenost z nedávno ukončené pětileté studie SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial). Ta zahrnovala na 10 000 pacientů ve věku nad 55 let, kteří měli v anamnéze ischemickou chorobu srdeční nebo diabetes mellitus 2. typu a k tomu alespoň ještě jeden rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění (30). Díky těmto kritériím bylo do studie zařazeno téměř 90 % pacientů, kteří jsou podle příbalového letáku k léčbě sibutraminem kontraindikováni. Důsledkem nešťastného designu studie bylo, že tyto vysoce rizikovní pacienti léčení sibutraminem vykazovali častější výskyt nefatálních infarktů myokardu či mozkových cévních příhod než pacienti, kteří dostávali placebo (11,4 % vs. 10,0 %;  $p = 0,02$ ), a to přes to, že po léčbě sibutraminem došlo k větší redukci tělesné hmotnosti a ke zlepšení lipidového spektra a cukrovky (30). Při koncipování studie SCOUT na zasedání v Londýně, jehož jsem se účastnil, jsme vyslovili pochybnosti o vhodnosti výběru kohorty starších jedinců a diabetiků, a to vzhledem k tomu, že u starších lidí a diabetiků bývá menší odpověď na redukční režim, přičemž obezita ve stáří nepředstavuje tak významné zdravotní riziko jako u lidí mladšího a středního věku. Návrh sledovat výskyt kardiometabolických rizik a mortalitu u obézních jedinců středního věku během pětiletého podávání sibutraminu byl zavržen s tím, že je třeba vyhovět přání lékových regulačních agentur a realizovat data právě u rizikové populace, a tak získat přesvědčivá data („strong data“). Je pravděpodobné, že ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních příhod přispělo zejména urychlení tepové frekvence po podávání sibutraminu. Závěrečné hodnocení bezpochyby ovlivnilo i to, že ve studii pokračovali i jedinci, kteří nedocílili požadované redukce hmotnosti (> 5 %) během iničiálních 3 měsíců léčby (non-responderi). Na základě těchto výsledků byla pozastavena Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency) distribuce sibutraminu v Evropě (31). Nicméně sibutramin mohl být

předepisován v USA, Austrálii a dalších zemích s tím, že byla zpřísněna kritéria tak, aby nebyl podáván rizikovým pacientům s kardiovaskulárními chorobami. Definitivní rozhodnutí o osudu sibutraminu v USA se očekávalo od americké FDA (Food and Drug Administration) na zasedání v říjnu. Dne 8. října 2010 však výrobce sibutraminu Abbott Laboratories oznámil, že sice „dobrovolně, ale pod nátlakem FDA“ stahuje sibutramin z trhu.

## JE OPODSTATNĚNÁ SKEPSE S OHLEDEM NA FARMAKOTERAPII OBEZITY?

Dosavadní zkušenosti s farmakoterapií obezity vedly Garetha Williamse k napsání pesimisticky laděného úvodníku v British Medical Journal v únoru 2010 nazvaného „Stažení sibutraminu v Evropě – další důkaz toho, že neexistuje zázračná tableta k léčbě obezity“ (32). Základním nepochopením prof. Williamse je směšování léků proti obezitě se „zázračnými pilulkami“. Williams se domnívá, že „je nepravděpodobné, že by pilulka mohla tlumit příjem potravy, aniž by ohrozila vitální funkce, a upozorňuje, že přišel čas postavit se realitě čelem a přiznat prohru s ohledem na roli antiobezitik v léčbě obezity“. Svůj úvodník G. Williams uzavírá, že se musíme naučit žít s obezitou a jejími riziky podobně jako žijeme s klimatickými změnami, nukleárním odpadem a dalšími důsledky současné civilizace. Je takové skeptické konstatování oprávněné, nebo je jej třeba přehodnotit na základě současného výzkumu perspektivních léků proti obezitě? Zodpovědět na tuto otázku se pokusíme v následujícím přehledu nových přístupů při vývoji a v klinickém zkoušení antiobezitik.

## JEN DLOUHODOBÁ LÉČBA OBEZITY JE RACIONÁLNÍ

V současné době jsou vedle orlistatu v některých zemích k dispozici antiobezitika, jako je fentermin či kombinace efedrinu s kofeinem („Elsinorské prášky“), která jsou vzhledem k potenciálnímu výskytu nežádoucích účinků určena jen ke krátkodobé léčbě ( $\leq 3$  měsíce) obezity. Do budoucna se však jeví jako racionální především dlouhodobá farmakoterapie obezity. Pro to svědčí i klinické zkušenosti dokazující, že po vysazení antiobezitika či jeho náhradě placebem dochází k vzestupu tělesné hmotnosti, mnohdy opět k vychozím hodnotám (3, 27, 33, 34).

Obezita a její léčba nejsou doposud mnohdy vnímány jak pacienti, tak zdravotníci, jako celoživotní problém podmíněný genetickou náchylností k hromadění tuku, která se snáze manifestuje v současném obezigenním prostředí. Podle nestora světové obezitologie prof. Alberta Stunkarda: „Obézním pacientům je třeba zdůrazňovat, že obezita pro ně představuje celoživotní problém. Obezita je celoživotním problémem ne vzhledem k chybám pacienta, ale v důsledku chybného pojetí léčby ze strany zdravotníků. Obezita se jako nemoc neliší od onemocnění, jako je hypertenze či cukrovka, která rovněž vyžadují celoživotní léčebný program. Cílem lékaře musí být naučit pacienta přemýšlet v horizontech dlouholetého léčebného režimu a nikoliv jen ve smyslu opakované krátkodobé redukční diety“ (1).

## INDIKACE FARMAKOTERAPIE OBEZITY

Vzhledem k současným možnostem se k léčbě obezity farmakou dnes přistupuje až tehdy, není-li dostatečně účinná komplexní dietní, pohybová a kognitivně behaviorální terapie.

Podávání farmak v léčbě obezity se doporučuje (1, 35):

- u pacientů s indexem tělesné hmotnosti (BMI)  $\geq 30$ , pokud selhala komplexní nefarmakologická léčba obezity

ty, tzn., že během 3 měsíců léčby nebylo dosaženo hmotnostního poklesu většího než 5 %;

- za shora uvedených kritérií u pacientů s BMI 27–30, jsou-li přítomna kardiovaskulární a metabolická rizika (např. hypertenze, dyslipidémie, diabetes mellitus 2. typu), která souvisejí s obezitou;
- podávání antiobezitik se nedoporučuje u dětí a u pacientů starších 65 let. FDA ve Spojených státech amerických však povoluje podávání orlistatu dospívajícím ve věku 12–16 let.

Kontraindikace podávání antiobezitik vyplývají z mechanismu působení jednotlivých farmak a s ním spojeným možným výskytem nežádoucích účinků.

## KRITÉRIA, JIMŽ BY MĚLY VYHOVOVAT MODERNÍ LÉKY K LÉČBĚ OBEZITY

Moderní farmaka k léčbě obezity by měla splňovat následující kritéria (1, 35):

- Měla by dlouhodobě normalizovat regulační nebo metabolické poruchy uplatňující se v patogenezi obezity.
- Měla by zvyšovat redukci tukové tkáně docílenou ovlivněním životního stylu.
- Měla by vést k významné redukci viscerálního tuku.
- Měla by zlepšovat adherenci k redukčnímu režimu, a tak napomáhat udržení docílené hmotnostní redukce.
- Měla by příznivě ovlivňovat rizikové faktory kardiovaskulárních a metabolických chorob jako např. hypertenzi, dyslipidémii, hyperurikémii, inzulinovou rezistenci, resp. porušenou glukózovou toleranci a diabetes mellitus 2. typu.
- Příznivým ovlivněním rizikových faktorů by měla snižovat nemocnost a úmrtnost.
- Měla by vést ke zlepšování kvality života.
- Měla by mít mírné nebo jen přechodné nežádoucí účinky.
- Měla by vést u respondentů po tříměsíčním podávání k poklesu hmotnosti alespoň o 5 % výchozí váhy u nediabetiků a minimálně o 3 % u diabetiků.
- Měl by být znám mechanismus jejich působení a interakce s jinými léky.
- Jejich účinnost a bezpečnost by měla být prokazatelná i při dlouhodobém podávání.
- Jejich aplikace by neměla být spojena se vznikem návyku.
- Měla by být cenově dostupná.

## PERSPEKTIVNÍ LÉKY V TERAPII OBEZITY

V poslední době bylo referováno o úspěšném klinickém zkoušení řady farmak v léčbě obezity. Mezi perspektivní léky v terapii obezity patří:

- léky působící primárně na úrovni CNS (lorkaserin, tesofensin, metreleptin),
- léky působící v periferních tkáních, a to buď ovlivněním vstřebávání tuků v GIT (cetilistat) nebo ovlivněním metabolismu (periferní antagonisté kanabinoidních CB1 receptorů),
- kombinace léků,
- analogy hormonů GIT, z nichž některá vedle centrálního vlivu na příjem potravy významně ovlivňují i tkáňový metabolismus.

**Lorkaserin** působí jako selektivní aktivátor serotoninových 5-HT<sub>2C</sub> receptorů, které se nacházejí téměř výlučně v CNS a nejsou přítomny v periferních tkáních. Tím je zamezeno výskytu nežádoucích kardiovaskulárních účinků (chlopenní vady, plicní hypertenze), které vykazovaly fenfluramin a dexfenfluramin. Jak krátkodobé klinické studie, tak studie po dobu 2 let prokázaly, že lorkaserin u obézních pacientů

navozuje významnou redukci tělesné hmotnosti, obvodu pasu a kardiometabolických rizik (34, 36). Podávání lorkaserinu nemělo vliv na výskyt chlopenních vad, plicní arteriální hypertenze, deprese a suicidiálních tendencí. Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky po jeho aplikaci byly přechodné bolesti hlavy, nauzea a závratě (36).

**Tesofensin** jako inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu, dopaminu a serotoninu v CNS byl nejdříve zkoušen v léčbě Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby. Vedlejším účinkem léčby byl pokles hmotnosti. Na základě těchto nálezu byla v Dánsku realizována dvojitě zaslepená randomizovaná studie u obézních pacientů (37). Po 24 týdnech podávání tesofensinu v dávkách 0,5 a 1,0 mg došlo k redukci hmotnosti o 11,3 kg (-9,2 %), resp. 12,8 kg (-10,6 %), zatímco placebová skupina zredukovala hmotnost v průměru o 2,2 kg (-2,0 %). Úbytek hmotnosti byl po léčbě tesofensinem větší než u všech ostatních antiobezitik podávaných jako monoterapie a byl docílen převážně redukcí tukové tkáně. Po léčbě poklesly koncentrace celkového cholesterolu, triacylglycerolů, HbA<sub>1c</sub> a inzulinu, zatímco koncentrace adiponektinu se zvýšila. Při podávání tesofensinu v dávkách 0,5 mg nebyl zaznamenán oproti placebo signifikantní vzestup krevního tlaku, nicméně tepová frekvence významně stoupla (+ 7,8 vs. +0,4 v placebové skupině). Nežádoucí účinky po aplikaci tesofensinu byly obdobné jako při léčbě sibutraminem, a to nauzea, sucho v ústech, zácpa a nespavost. O tesofensinu u nás referovali Stárka s Hainerem (38). Je zřejmé, že účinnost a bezpečnost tesofensinu v léčbě obezity bude třeba prověřit v rozsáhlejších klinických studiích, zejména s ohledem na možné nežádoucí kardioexcitační účinky. Je však pravděpodobné, že pokud bude tento preparát uveden na trh, bude jeho podávání kontraindikováno u pacientů s kardiovaskulárními chorobami podobně, jako tomu bylo u sibutraminu.

**Cetilistat** jako inhibitor gastrointestinálních lipáz vede k obdobné redukci hmotnosti u obézních pacientů jako orlistat, a to jak u obézních nediabetiků, tak u obézních diabetiků (39, 40). Po cetilistatu klesá koncentrace celkového a LDL-cholesterolu a zlepšuje se kontrola glykémie u obézních diabetiků. Cetilistat vyvolává podstatně méně nežádoucích účinků než orlistat (40). To se vysvětluje strukturálními rozdíly mezi molekulou cetilistatu a orlistatu a jejich interakcemi s micelami tuku ve střevě.

**Metreleptin** (rekombinantní leptin) se příznivě uplatňuje v léčbě obezity, metabolických, neuroendokrinních a behaviorálních následků u vzácného kongenitálního deficitu leptinu, který vzniká mutací leptinového genu (41). Nicméně se zvažuje i aplikace metreleptinu u pacientů s běžnou obezitou, u nichž se v odpověď na redukční režim inadekvátně snížila leptinémie a objevily se projevy deficitu leptinu (42).

Preparát **TM38837** patří mezi antagonisty kanabinoidních CB<sub>1</sub> receptorů, které působí specificky v periferních tkáních a neprocházejí hematoencefalickou bariérou. První fáze klinických studií s tímto preparátem byla ukončena v roce 2009 (43). Blokáda CB<sub>1</sub> receptorů by měla příznivě ovlivňovat lipogenezi v tukové tkáni a játrech, vychytávání glukózy ve svalů a sekreci adiponektinu tukovou tkání.

## HISTORIE LÉČBY KOMBINACÍ ANTI OBEZITIK

Terapie kombinací efedrinu a kofeinu se datuje od roku 1981, kdy se objevila první zpráva o využití této kombinace v léčbě obezity, a to pod názvem Elsinorské prášky (44). Účinnost této kombinace byla potvrzena v následných studiích Astrupa et al. (45). Podávání kombinace efedrinu s kofeinem vedlo k signifikantně větší redukci hmotnosti oproti placebové skupině, zatímco hmotnostní redukce při izolovaném podávání efedrinu či kofeinu byla srovnatelná s placebem. Vedlejší účinky jako tremor, nespavost a závratě se vyskytovaly pouze v iniciačních fázích léčby. Po kombinaci efedrinu s kofeinem klesal krevní tlak podobně jako v placebové skupině. V USA



byly kombinace efedrinu a kofeinu, často na podkladě rostlinných extraktů, volně šířeny, a to bez respektování preskripčních omezení. V roce 2004 bylo podávání kombinace efedrinu s kofeinem americkou lékovou agenturou FDA zakázáno pro možnou souvislost s nežádoucími kardiovaskulárními účinky. Nicméně dánským autorům se nepodařilo prokázat na základě rozborů dopadů preskripce u více než 250 000 jedinců souvislost mezi podáváním kombinace efedrinu s kofeinem a zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod jako infarktů myokardu, mozkových cévních příhod či náhlých úmrtí (46).

Doposud není příliš mnoho studií, které by srovnávaly vliv kombinované terapie orlistatem a sibutraminem. Dvě menší studie Sariho (47) a Waddena (48) neprokázaly významnější hmotnostní pokles při kombinované terapii orlistatem a sibutraminem ve srovnání s podáváním samotného sibutraminu. Nicméně filozofie podávání dvou antiobezitik v menších dávkách s cílem snížit výskyt nežádoucích účinků při zachování účinnosti má své opodstatnění. To bylo také v minulosti cílem podávání kombinace fenfluraminu a fenterminu v léčbě obezity, která navodila významný hmotnostní pokles (49). Pozdější zkušenost však ukázala, že tato kombinace vedla k častějšímu výskytu chlopenních vad v důsledku potenciace serotoninergního efektu fenfluraminu (jako látky uvolňující serotonin) podáváním fenterminu (21). Fentermin potencoval nežádoucí serotoninergní účinky, neboť je inhibitorem degradace serotoninu. Do budoucna bude bezpochyby nezbytné při zvažování kombinované terapie antiobezitiky, zejména pokud je tkání jejich cílového působení CNS, zvažovat nejen potenciaci pozitivních efektů, ale i možnou potenciaci nežádoucích účinků zprostředkovanou vzájemnou interakcí hormonálních a neuropřenaškových systémů.

## NOVÉ KOMBINACE FARMÁK V KLINICKÉM ZKOUŠENÍ PŘI LÉČBĚ OBEZITY

V posledních letech se objevilo několik studií poukazujících na větší účinnost při podávání kombinace léků na hmotnostní redukci ve srovnání s jejich podáváním jednotlivě. Byly zkoušeny následující kombinace:

- Amylin (pramlantide) s rekombinovaným leptinem (metreleptin) (50). Léčba touto kombinací navodila během 20 týdnů léčby pokles hmotnosti o 11,5 kg (12,7 %), zatímco izolovaná léčba leptinem či amylinem vedla k redukci hmotnosti o 7,4 kg (8,2 %), resp. 7,9 kg (8,4 %). Kombinovaná terapie příznivě ovlivnila kardiometabolická rizika: Triacylglyceroly poklesly o 8 %, celkový cholesterol o 9 %, LDL cholesterol o 8 %, glykémie nalačno o 4 mg/100 ml, inzulinémie o 22 % a index inzulinové rezistence (HOMA) o 25 %. Zatímco leptin se neukázal příliš účinný v léčbě běžné obezity, která vykazuje hyperleptinémii a leptinorezistenci, přidání amylinu může přispívat ke zlepšení citlivosti k leptinu, což je důležité zejména v průběhu redukčního režimu, kdy mnohdy dochází k inadekvátnímu poklesu leptinémie v odpověď na energetickou restriktci. Nevýhodou této léčby je injekční aplikace. Z nežádoucích účinků se mohou objevit místní reakce v místě vpichu a přechodná lehká nauzea.

- Kombinace amylinu (pramlintide) se sibutraminem nebo s fenterminem. Přidání jak sibutraminu, tak fenterminu k amylinu vyvolalo během 24 týdnů léčby pokles hmotnosti o 11,3 kg oproti redukci hmotnosti o 2,1 kg v placebové skupině (51). Ve studii však nebyly srovnány účinnosti kombinace oproti podávání samotného sibutraminu, resp. fenterminu. Je třeba vzít rovněž v úvahu, že doba podávání fenterminu je vzhledem k nežádoucím účinkům omezena na 3 měsíce. Nicméně přidání amylinu k těmto lékům by mohlo příznivě ovlivňovat kardiometabolická rizika.

- Kombinace fenterminu a pomalu uvolňovaného antiepileptika topiramatu (v dávce 7,5/46 mg, resp. 15/92 mg) redukovala po 56 týdnech léčby hmotnost o 10,5 %, resp. 13,7 %, zatímco po placebo došlo k redukci hmotnosti pouze o 2,4 %

(52). Zároveň byla příznivě ovlivněna kardiometabolická rizika: obvod pasu, systolický a diastolický krevní tlak a lipidový profil.

- Kombinace antagonisty opioidních receptorů naltrexonu s aktivátorem pro-opiomelanokortinové osy bupropionem (53). Bupropion je dlouhodobě používán jako antidepresivum. Tato kombinace navodila po 24 týdnech podávání hmotnostní redukci až 6,5 % a po 48 týdnech podávání téměř 11 %. Monoterapie bupropionem či naltrexonem byla s ohledem na redukci hmotnosti podstatně méně účinná. Dá se předpokládat, že naltrexon brání  $\beta$ -endorfiny zprostředkované autoinhibici proopiomelanokortinových neuronů, a tak potencuje stimulaci melanokortinové osy bupropionem. Terapie příznivě ovlivnila obvod pasu, HDL-cholesterol, triacylglyceroly, inzulinémii a glykémii. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla přechodná mírná nauzea.

O účinku kombinace bupropionu s antiepileptikem zonisamidem na redukci hmotnosti je zatím k dispozici jen dvanáctitýdenní předběžná studie u malé skupiny obezích žen (54).

## HORMONY GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU – BEZPEČNÁ ALTERNATIVA LÉČBY OBEZITY?

Je známo, že řada hormonů GIT jako glucagon-like peptide-1 (GLP-1), cholecystokinin, amylin, pankreatický polypeptid, peptide YY (PYY<sub>3-36</sub>), oxyntomodulin (OXM) a ghrelin se podílejí na regulaci energetické rovnováhy (55). Předpokládá se, že podávání hormonů GIT, resp. jejich analog, bude představovat účinný a přitom specifický způsob léčby obezity, který na rozdíl od antiobezitik ovlivňujících neuropřenaškovou soustavu bude vykazovat méně nežádoucích účinků.

GLP-1, který je secernován L-buňkami střeva postprandiálně, tlumí zvýšenou sekreci glukagonu  $\beta$ -buňkami pankreatu, zvyšuje sekreci inzulinu a potlačuje apoptózu v  $\beta$ -buňkách slinivky, navozuje pocit sytosti v mozku a zpomaluje vyprazdňování žaludku. Postprandiální sekrece GLP-1 je nižší u diabetiků oproti nediabetikům. Z mechanismu působení GLP-1 vychází uplatnění agonistů GLP-1, liraglutidu a exenatidu, v léčbě diabetiků, a to zejména těch, kteří jsou obezní. Nedávno publikovaná metaanalýza srovnávala šest studií s exenatidem a šest studií s liraglutidem, které byly podávány buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky (56). Po obou agonistech GLP-1 receptoru se zlepšila kontrola glykémie a došlo k obdobné redukci tělesné hmotnosti a krevního tlaku (56). Nejčastějším nežádoucím účinkem byla přechodná mírná nauzea a vzácně lehká hypoglykémie. Tyto nežádoucí účinky byly méně časté po podávání liraglutidu než po podávání exenatidu (57). Po liraglutidu dochází méně často k tvorbě protilátek ve srovnání s exenatidem, zřejmě díky jeho větší strukturální podobnosti s lidským GLP-1 (97 % vs. 52 %). Nicméně tvorba protilátek neovlivňuje účinnost léčiva. Nevýhodou obou preparátů je nutnost jejich injekční aplikace, a to 1× denně u liraglutidu a 2× denně u exenatidu. Nadějí jsou dlouhodobě působící exenatide (Budyreon) či nově zkoušená depotní analoga GLP-1 jako taspoglutide a albiglutide, která umožňují injekční aplikaci 1× týdně. V poslední době se ověřují řadou studií GLP-1 agonisté jako možné léky proti obezitě. V multicentrické randomizované studii liraglutid podávaný po 2 roky obezním jedincům vedl k redukci hmotnosti o 10,3 kg, přičemž současně došlo ke snížení systolického krevního tlaku o 15,9 mm Hg (58). Podobně jako u diabetiků byla hlavním vedlejším účinkem podávání liraglutidu nauzea, která se však objevovala zejména v prvních týdnech jeho podávání.

Též další hormony GIT (amylin, OXM, PYY<sub>3-36</sub>) jsou zkoušeny jako antiobezitika (59). Amylin se secernuje postprandiálně  $\beta$ -buňkami pankreatu společně s inzulinem. Amylin potlačuje příjem potravy vazbou na amylinové receptory v area postrema, zpomaluje vyprazdňování žaludku a tlumí zvýšenou sekre-

ci glukagonu po jídle. Po 12 měsících podávání analogu amylinu pramlintidu (2× denně 360 µg) obézním jedincům došlo k průměrné redukci hmotnosti o 7,2 kg (60). Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby pramlintidem byla mírná nauzea.

Jak oxyntomodulin (OXM), tak PYY<sub>3-36</sub> jsou produkovány spolu s GLP-1 L-buňkami střeva. OXM inhibuje příjem potravy v hypotalamu vazbou na tři různé receptory: receptor GLP-1, glukagonový receptor a samostatný OXM receptor. Zatím jsou k dispozici pouze předběžné humánní výsledky ohledně ovlivnění energetického příjmu a výdeje a tělesné hmotnosti aplikací OXM and PYY<sub>3-36</sub> (59). Nadějí pro klinické zkoušení je méně častý výskyt nauzey po OXM než po podávání agonistů GLP-1. Za účelem lepšího klinického využití byla syntetizována analoga OXM rezistentní k odbourávání v zažívacím traktu a analoga PYY<sub>3-36</sub> aplikovatelná transnazálně. Nedávno publikované studie svědčí pro aditivní anorektický účinek PYY<sub>3-36</sub> a OXM (61). Společná intravenózní aplikace PYY<sub>3-36</sub> a OXM redukovala příjem potravy o 42,7 % ve srovnání s aplikací fyziologického roztoku. Snížení příjmu potravy po aplikaci obou hormonů bylo více vyjádřeno než po aplikaci každého hormonu zvlášť.

## INTERMITENTNÍ ČI KONTINUÁLNÍ PODÁVÁNÍ ANTI OBEZITIK?

Cílem intermitentního podávání antiobezitik bylo snížení doby expozice antiobezitiku, a tím omezení výskytu nežádoucích účinků a rovněž snížení ceny léčby. Studie Munroa z roku 1968 prokázala stejnou účinnost intermitentního a kontinuálního podávání fenterminu s ohledem na hmotnostní redukci (62). Obdobných hmotnostních úbytků bylo dosaženo i při podávání sibutraminu jak kontinuálně, tak intermitentně (63). Obě skupiny vykazovaly srovnatelné pozitivní ovlivnění kardiometabolických rizikových faktorů. I výskyt nežádoucích účinků byl v této jednorocní studii v obou skupinách srovnatelný. O tom, zda najde uplatnění v léčbě obezity intermitentní podávání některých nově zkušných antiobezitik, musí rozhodnout adekvátně postavené klinické studie.

## LÉKY, KTERÉ NEJSOU PRIMÁRNĚ URČENY K LÉČBĚ PROSTÉ OBEZITY

V léčbě obezity nepoužíváme tyreoidální hormony, lidský choriový gonadotropin, růstový hormon, laxativa a diuretika (1). Perorální antidiabetikum metformin využíváme v léčbě diabetu 2. typu u obézních pacientů, u nichž příznivě ovlivňuje inzulínorezistenci i tělesnou hmotnost. Fluoxetin, sertralin a podobná antidepresiva ze skupiny specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (specifické serotonin reuptake inhibitory – SSRI) jsou indikována v léčbě poruch příjmu potravy. Podáváme je přednostně při léčbě deprese u obézních, neboť svým mechanismem působení v CNS mohou příznivě ovlivnit i příjem potravy. Tlumivé působení antidepresiv ze skupiny SSRI na příjem potravy u řady z nich po 3 měsících vyprchává. Ani antidiabetikum metformin, ani antidepresiva ze skupiny SSRI však primárně neindikujeme jako léky proti obezitě (1).

## POTRAVINOVÉ DOPLŇKY V LÉČBĚ OBEZITY

Potravinové doplňky se neřadí k farmakům a jsou bez předpisu distribuovány v lékárnách a v síti internetu, přičemž jsou deklarovány jako prostředky na hubnutí („slimming aids“). Vzhledem k reklamě jsou vyhledávány laickou veřejností, která je často interpretuje jako léky proti obezitě. Úloha potravinových doplňků v léčbě obezity byla hodnocena jak u dospělých, tak u dětí na základě souhrnu odborných publikací získaných

prostřednictvím biomedicínských literárních databází (64, 65). Ze závěrů vyplynulo, že i když některé publikace dokládají povzbudivé výsledky, sofistikované důkazy o účinnosti a bezpečnosti většiny těchto přípravků v redukčním režimu u lidí nejsou zatím k dispozici. Většina potravinových doplňků by neměla být podávána dětem. Nicméně u obézních adolescentů lze doporučit podávání přípravků s obsahem vlákniny, i když přednost by měla být dávana včlenění běžných potravin obsahujících vlákninu do denního jídelníčku (65).

## ZÁVĚR

Závěrem je třeba zdůraznit, že farmakoterapie obezity musí být podobně jako komplexní léčba obezity individuálně aplikována tak, aby brala v úvahu stupeň a charakter obezity, věk, pohlaví, přítomnost komorbidit, psychobehaviorální, metabolické a nutriční charakteristiky obézního jedince a popřípadě výsledky předchozích redukčních režimů (66). Podobně jako u jiných léků je třeba striktně respektovat indikace a kontraindikace léčby a v dlouhodobém podávání pokračovat pouze v případech pozitivní odpovědi na iniciační léčbu v trvání 3 měsíců. Zkušenosti s farmakoterpií obezity při respektování shora uvedených zásad a klinické studie s nově vyvinutými léky proti obezitě nejsou bezpochyby důvodem k terapeutickému nihilismu, jehož jsme v současnosti někdy svědky.

### Zkratky

HOMA – index inzulínové rezistence

SSRI – inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (specifické serotonin reuptake inhibitor)

## LITERATURA

1. **Hainer V.** Farmakoterapie obezity. In: *Základy klinické obezitologie*. 2. vydání. Praha: Grada Publishing (v tisku).
2. **Torgerson JS, et al.** Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155–161.
3. **James WPT, et al.** Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2119–2125.
4. **Rucker D, et al.** Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 1194–1199.
5. **Neovius M, et al.** Head-to-head studies evaluating efficacy of pharmacotherapy for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2008; 9: 420–427.
6. **Johansson K, et al.** Long-term changes in blood pressure following orlistat and sibutramine treatment: a meta-analysis. *Obes Rev* 2009 Dec 15 (Epub ahead of print).
7. **Norris SL, et al.** Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1395–1404.
8. **Fabricatore AN, et al.** Attrition from randomized controlled trials of pharmacological weight loss agents: A systematic review and analysis. *Obes Rev* 2009; 10: 333–341.
9. **Drew BS, et al.** Obesity management: Update on orlistat. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 817–821.
10. **Tziomalos K, et al.** The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: An update. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 441–452.
11. **Coutinho W.** The first decade of sibutramine and orlistat: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53: 262–270.
12. **Hainer V, et al.** Psychobehavioral and nutritional predictors of weight loss in obese women treated with sibutramine. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 208–216.
13. **Payer J, et al.** Sibutramin v léčbě obezity (multicentrická, otevřená, prospektivní 12-měsíční štúdia. *Vnitř Lék* 2004; 50: 825–829.

14. **Elfhag K, et al.** Who will lose weight on sibutramine and orlistat? Psychological correlates for treatment success. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 498–505.
15. **Viner RM, et al.** Efficacy and safety of anti-obesity drugs in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2010; 11: 593–602.
16. **Danielsson P, et al.** Impact sibutramine therapy in children with hypothalamic obesity or obesity with aggravating syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4101–4106.
17. **Neovius M, Narbro K.** Cost-effectiveness of pharmacologic anti-obesity treatments: a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1752–1763.
18. **Doleček R.** Mazindol, anorektikum nové generace, v léčbě obesity. *Čas Lék čes* 1975; 114: 249–254.
19. **Felt V, Nedvídková J.** Mazindol v léčbě obesních diabetiků. *Čas Lék čes* 1977; 116: 1214–1217.
20. **Guy-Grand B, et al.** International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. *Lancet* 1989; ii: 1142–1145.
21. **Connolly HM, et al.** Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 581–588.
22. **Sawa M, Harada H.** Recent developments in the design of orally bioavailable beta3-adrenergic receptor agonists. *Curr Med Chem* 2006; 13: 25–37.
23. **Hainer V, Běliková H.** Dopaminergní systém a regulace tělesné hmotnosti. *Čas Lék čes* 1987; 126: 840–843.
24. **Kok P, et al.** Activation of dopamine D2 receptors simultaneously ameliorates various metabolic features of obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E1038–E1043.
25. **Christensen R, et al.** Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a metaanalysis of randomised trials. *Lancet* 2007; 370: 706–713.
26. **Van Gaal LF, et al.** RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RiO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389–1397.
27. **Pi-Sunyer FX, et al.** RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RiO-north america: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761–775.
28. **Aronne LJ, et al.** A clinical trial assessing the safety and efficacy of taranabant, a CB1R inverse agonist, in obese and overweight patients: a high-dose study. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 919–935.
29. **Astrup A, et al.** Randomized controlled trials of the D1/D5 antagonist ecopipam for weight loss in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1717–1731.
30. **James WPT, et al.** Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010; 363: 905–917.
31. European Medicines Agency. Press release 21 January 2010. [www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810_en.pdf).
32. **Williams G.** Withdrawal of sibutramine in Europe. Another sign that there is no magic bullet to treat obesity. *BMJ* 2010; 340: 377.
33. **Davidson MH, et al.** Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 235–242.
34. **Anderson CM, et al.** Lorcaserin treatment was associated with improvements in cardiovascular risk factors and weight loss in the BLOOM trial. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17 (Suppl 2): S52.
35. **Tsigos C, et al.** Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts* 2008; 1: 106–116.
36. **Smith SR, et al.** Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT2C agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 494–503.
37. **Astrup A, et al.** Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1906–1913.
38. **Stárka L, Hainer V.** Nové antiobezitikum na obzoru? *Prakt Lék* 2009; 89: 131–133.
39. **Kopelman P, et al.** Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 494–499.
40. **Kopelman P, et al.** Weight loss, HbA1c reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: Comparison with orlistat (Xenical). *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 108–115.
41. **Farooqi IS, et al.** Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879–884.
42. **Rosenbaum M, et al.** Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptation to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest* 2005; 115: 3579–3586.
43. **Receveur JM, et al.** Conversion of 4-cyanomethyl-pyrazole-3-carboxamides into CB1 antagonists with lowered propensity to pass the blood-brain-barrier. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20: 453–457.
44. **Malchow-Moller A, et al.** Ephedrine as an anorectic: the story of the „Elsinore pill“. *Int J Obes* 1981; 5: 183–187.
45. **Astrup A, et al.** The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. *Int J Obes* 1992; 16: 269–277.
46. **Hallas J, et al.** Use of a prescribed ephedrine/caffeine combination and the risk of serious cardiovascular events: A registry-based case-crossover study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 966–973.
47. **Sari R, et al.** Comparison of efficacy of sibutramine or orlistat versus their combination in obese women. *Endocr Res* 2004; 30: 159–167.
48. **Wadden TA, et al.** Effects of sibutramine plus orlistat in obese women following 1 year of treatment by sibutramine alone: a placebo-controlled trial. *Obes Res* 2000; 8: 431–437.
49. **Weintraub M, et al.** A double-blind clinical trial in weight control. Use of fenfluramine and phentermine alone and in combination. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1143–1148.
50. **Ravussin E, et al.** Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: An integrated approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 1736–1743.
51. **Aronne LJ, et al.** Enhanced weight loss following coadministration of pramlintide with sibutramine or phentermine in a multicenter trial. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 1739–1746.
52. **Garvey WT, et al.** Weight loss with controlled-release PHEN/TPM drives improvement in comorbidities in overweight and obese subjects. The 3rd World Congress on CODHy, Prague May 13–16, 2010, Abstract Book, s. 26A.
53. **Greenway FL, et al.** Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4898–4906.
54. **Gadde K, et al.** Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, open-label study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1226–1229.
55. **Field BC, et al.** Obesity treatment: novel peripheral targets. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 830–843.
56. **White J.** Efficacy and safety of incretin-based therapies: Clinical trial data. *J Am Pharm Assoc* 2009; 49 (Suppl 1): S30–S40.
57. **Buse JB, et al.** Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.
58. **Astrup A, et al.** Tolerability and weight loss effects of liraglutide in obese adults: a 104-week randomized trial. *Obes Rev* 2010; 11 (Suppl 1): 41.
59. **Chaudhri OB, et al.** Can gut hormones control appetite and prevent obesity? *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): S284–S289.
60. **Smith S, et al.** Sustained weight loss following 12-month pramlintide treatment as an adjunct to lifestyle intervention in obesity. *Diabetes Care* 2008; 31: 1816–1823.
61. **Field BC, et al.** PYY<sub>3-36</sub> and oxyntomodulin can be additive in their effect on food intake in overweight and obese humans. *Diabetes* 2010; 59: 1635–1639.
62. **Munro JF, et al.** Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J* 1968; 1 (5588): 352–354.
63. **Wirth A, Krause J.** Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1331–1339.
64. **Pittler MH, Ernst E.** Dietary supplements for body-weight reduction: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 529–536.
65. **Rogovik AL, Goldman RD.** Should weight-loss supplements be used for pediatric obesity? *Can Fam Physician* 2009; 55: 257–259.
66. **Hainer V, et al.** Treatment modalities of obesity. What fits whom? *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): 1–9.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR/7800-4.

## PŮVODNÍ PRÁCE

# Promotorový polymorfismus (TTTTA)<sub>n</sub> genu CYP11A1 v patogenezi syndromu polycystických ovarií

Silvie Pražáková, Markéta Vaňková, Olga Bradnová, Petra Lukášová,  
Josef Včelák, Kateřina Dvořáková, Karel Vondra,  
Jana Vrbíková, Běla Bendlová  
Endokrinologický ústav Praha

## SOUHRN

**Východisko.** Syndrom polycystických ovarií (PCOS) je běžnou endokrinopatií, pro kterou je příznačný nadbytek ovariálních androgenů. PCOS je silně geneticky podmíněn, ale patogenetické mechanismy, které hyperandrogenemii způsobují, zatím nejsou známy. *CYP11A1* kóduje enzym katalyzující odštěpení postranního řetězce cholesterolu, což je první a rychlost limitující krok v syntéze steroidů. Dle některých studií promotorový polymorfismus (TTTTA)<sub>n</sub> *CYP11A1* asocioval se zvýšeným rizikem PCOS, ale výsledky jsou kontroverzní.

**Metody a výsledky.** Polymorfismus jsme stanovili u 256 pacientek s PCOS a 109 zdravých kontrolních žen. Hodnotili jsme dva modely (model dominance alel se čtyřmi opakováními a model dominance dlouhých alel, tj. s více než sedmi opakováními) a nenalezli jsme rozdíl ani v distribuci alel a genotypů mezi PCOS a kontrolami ani jsme neprokázali vliv polymorfismu na hladiny sérového testosteronu a androstendionu. Nicméně v souboru PCOS nositelky dlouhých alel měly nižší hladiny FSH, celkového a LDL-cholesterolu ve srovnání s nositelkami krátkých alel ( $p = 0,007$ ;  $p = 0,02$ ;  $p = 0,02$ , ANOVA). Kontrolní ženy, které nenesly alelu se čtyřmi opakováními, měly oproti nositelkám alely 4 vyšší hladiny DHEA-S ( $p = 0,02$ , ANOVA).

**Závěry.** I přes některé nalezené asociace se zdá, že promotorová variabilita genu *CYP11A1* nehraje v patogenezi PCOS významnější roli.  
**Klíčová slova:** syndrom polycystických ovarií, genetika, *CYP11A1*, promotorový polymorfismus.

## SUMMARY

**Pražáková S, Vaňková M, Bradnová O, Lukášová P, Včelák J, Dvořáková K, Vondra K, Vrbíková J, Bendlová B.** (TTTTA)<sub>n</sub> polymorphism in the promoter of the *CYP11A1* gene in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome

**Background.** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrinopathy which is characterized by ovarian androgen excess. PCOS has a strong genetic component but the pathogenetic mechanisms responsible for hyperandrogenemia are still unknown. The *CYP11A1* encodes the cholesterol side-chain cleavage enzyme that catalyzes the first and rate-limiting step of steroidogenesis. A promoter polymorphism (TTTTA)<sub>n</sub> *CYP11A1* has been reported to be related to the risk of PCOS but the results were controversial.

**Methods and Results.** We determined this polymorphism in a cohort of 256 PCOS and 109 healthy control women. Using two models (dominant model for allele with 4 repeats and dominant model for long alleles, i.e. 7 and more repeats) we did not find either the difference in allele and genotype distribution between PCOS and controls or the influence of polymorphism on serum testosterone and androstendione levels. However, the PCOS carriers of long alleles had lower FSH, total- and LDL-cholesterol compared to the carriers of short alleles ( $p = 0.007$ ;  $p = 0.02$ ;  $p = 0.02$ , ANOVA). In controls, the non-carriers of allele with 4 repeats had significantly higher DHEA-S ( $p = 0.02$ , ANOVA) levels than the carriers of allele with 4 repeats.

**Conclusions.** Despite of some associations found, it seems that the promoter variability of *CYP11A1* does not play a key role in the pathogenesis of PCOS.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, genetics, *CYP11A1*, promoter polymorphism

Pr.

Čas Lék čes 2010; 149: 520–525

## ÚVOD

Syndrom polycystických ovarií (PCOS) je jednou z nejběžnějších endokrinopatií, postihujících 4–10 % žen ve fertilním

věku (1–3). Hlavními diagnostickými rysy jsou hyperandrogenémie nebo hyperandrogenismus a porucha menstruačního cyklu nebo morfoloický, nejčastěji sonografický průkaz polycystických ovarií (4). Etiologie PCOS není dosud objasněna

## Adresa pro korespondenci:

RNDr. Běla Bendlová, CSc.  
Endokrinologický ústav  
Národní 8, 116 94 Praha 1  
e-mail: bbendlova@endo.cz

a je pravděpodobně multifaktoriální (5, 6). PCOS má zřetelný rodinný výskyt (7, 8), a proto se v jeho patogenezi uvažuje i o roli genetických faktorů (9).

Mezi kandidátními geny připadají v úvahu vzhledem k hyperandrogenemii také geny, které kódují enzymy účastnící se ve steroidogenezi. *In vitro* byla v ovariální tkáni mj. nalezena vyšší exprese mRNA *CYP11A1* genu, který kóduje enzym odštěpující postranní řetězec cholesterolu (cholesterol side-chain cleavage enzyme, cytochrom P450scc) (10). Tento enzym katalyzuje první krok při syntéze steroidních hormonů (konverzi cholesterolu na pregnenolon), který je limitujícím krokem v jejich produkci, a gen, který ho kóduje, je proto jedním z možných kandidátních genů PCOS. Gen *CYP11A1* je lokalizovaný na dlouhém raménku chromozomu 15 na pozici 15q24. Regulace syntézy steroidů se odehrává na úrovni transkripční regulace genu (11). Předpokládá se, že regulační element je umístěn v promotoru genu v 5'oblasti. Transkripční aktivitu nebo expresi genu *CYP11A1* by mohl ovlivňovat mikrosatelitní (STR) polymorfismus tvořený pentanukleotidovou sekvencí (TTTTA)<sub>n</sub>, který se vyskytuje v pozici -528 bp od iniciačního místa transkripce. Jednotlivé alely se liší počtem opakování tohoto polymorfismu, který kolísá od 4 do 10. Předpokládá se, že tento délkový polymorfismus by mohl hrát roli v patogenezi PCOS.

Výsledky provedených studií týkajících se *CYP11A1* u PCOS však nejsou jednoznačné. V populaci se nejčastěji vyskytují čtyři opakování této sekvence. Bylo prokázáno, že ženy s PCOS měly oproti kontrolám častěji zastoupený genotyp s více než čtyřmi opakováními pentanukleotidové sekvence (TTTTA)<sub>n</sub>, označovaný jako alela 216-, což bylo provázeno vyššími hladinami testosteronu (12, 13). Jiní autoři však neprokázali asociaci mezi výskytem počtu opakování alel v oblasti tohoto genového promotoru a PCOS a nepotvrdili ani asociaci s hladinami testosteronu (14).

Cílem naší studie bylo popsat výskyt promotorových variant *CYP11A1* genu v české populaci žen s PCOS a studovat jejich asociaci s hladinami androgenů a s dalšími metabolickými a antropometrickými parametry.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

### Studované soubory a jejich charakterizace

Syndrom polycystických ovarií byl diagnostikován podle kritérií ESHRE (15), kdy diagnóza je splněna při přítomnosti dvou ze tří kritérií: 1. hyperandrogenismus (přítomnost hirsutismu, akné nebo androgenní alopecie) nebo hyperandrogenémie; 2. oligo-anovulace, 3. morfologický obraz polycystických ovarií. Do studie bylo zařazeno 256 pacientek s PCOS. Kontrolní soubor tvořilo 109 zdravých žen, s deklarovaným pravidelným menstruačním cyklem v rozmezí od 21 do 35 dnů, bez klinických známek hyperandrogenismu a s negativní rodinnou anamnézou diabetu 2. typu. Antikoncepci neužívaly 65 žen z kontrolního souboru. Všechny ženy účastnící se studie byly podrobně informovány o studii, o průběhu vyšetření a o odběru krve ke genetickému vyšetření a podepsaly informovaný souhlas schválený etickou komisí Endokrinologického ústavu.

U zdravých kontrol a pacientek s PCOS bylo provedeno komplexní biochemické vyšetření a antropometrické měření. Ženy se podrobily tříhodinovému orálnímu glukózovému tolerančnímu testu (OGTT). Základní klinické vyšetření a funkční testy probíhaly v Endokrinologickém ústavu v Laboratoři funkčních testů.

Po nočním lačnění byly účastnicím studie odebrány vzorky periferní žilní krve a byly stanovovány následující parametry: glykémie (Beckman Glucose Analyzer 2), C-peptid (IRMA, Immunotech), inzulín (IRMA, Immunotech), celkový cholesterol (metoda CHOD-PAP, Merckotest, Merck Vitalab Eclipse), HDL-cholesterol (metoda CHOD-PAP, Merck System Choles-

terin, Merck Vitalab Eclipse), triacylglyceroly (TG; metoda CHOD-PAP, Merckotest, Merck Vitalab Eclipse), TSH (Elecys 2010, Hitachi-Boehringer Mannheim, Germany), prolaktin (IRMA, Immunotech), kortizol, testosteron, androstendion (RIA, vlastní metody), SHBG (IRMA, Immunotech), DHEA-S, DHEA, LH, FSH, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron (RIA metody, Immunotech). Výpočtem byly stanoveny hladiny LDL-cholesterolu (LDL-cholesterol = celkový cholesterol – (triacylglyceroly/2,2) – HDL-cholesterol) a volného testosteronu (volný testosteron = (100\*testosteron)/SHBG). U pacientek s PCOS byla tato vyšetření prováděna ve folikulární fázi menstruačního cyklu. Ženy kontrolního souboru byly vyšetřované nezávisle na fázi cyklu, proto hodnoty, jejichž hladiny jsou fází cyklu přímo ovlivněny (LH, FSH, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron) nebyly u těchto kontrol hodnoceny. U pacientek i kontrolních žen byl proveden OGTT, kdy v 0., 30., 60., 90., 120., 150. a 180. minutě OGTT byla stanovována hladina glykémie (G), inzulinu (I) a C-peptidu (Cp). Byly vypočítány indexy inzulinové sekrece a rezistence, resp. senzitivity k inzulinu – HOMA-F:  $20 \times I_0 / (G_0 - 3,5)$ , HOMA-R:  $I_0 \times G_0 / 22,5$ , inzulinogenní index:  $(I_{30} - I_0) / (G_{30} - G_0)$ , Matsudův index:  $10^4 V \left[ (\text{mean } I \times \text{mean } G) \times G_0 \times I_0 \right]$ , Cederholmův index:  $[75000 / 120 \times (G_0 - G_{120}) \times 1,15 \times 180 \times 0,19 \times (\text{hmotnost v kg} / 120)] / [\text{mean } G \times \log \text{mean } I]$ .

Účastnice studie absolvovaly podrobné antropometrické měření, které obnášelo měření hmotnosti, výškových, šířkových a obvodových rozměrů a měření kožních řas. Takto zjištěné hodnoty se poté používaly pro výpočty BMI, WHR a složení těla podle Matiegkových rovnic. Výsledky měření byly zpracovány pomocí programu ANTROPO (16). Součástí studie byl také dotazník týkající se osobní a rodinné anamnézy.

### STR analýza polymorfismu (TTTTA)<sub>n</sub> *CYP11A1* genu

Genotypováno bylo celkem 365 osob. Genomická DNA byla izolována z leukocytů nesrážlivé periferní krve pomocí komečního kitu (NucleoSpin Blood kit, Macherey-Nagel, Německo).

K detekci jednotlivých variant délkového polymorfismu (TTTTA)<sub>n</sub> v genu *CYP11A1* byla použita fragmentační analýza. Studovaný mikrosatelitní úsek byl nejprve naamplifikován pomocí PCR. Sekvence primerů (F: 5'-GGT GAA ACT GTG CCA TTG C-3'; R: 5'-GTT TGG GGG AAA TGA GGG GC-3') byly zvoleny dle literárních dat (12) a byly nasyntetizovány firmou PharmaTech (Praha, Česká republika). Forward primer byl označen na 5'konci fluorescenční značkou Cy5. PCR amplifikace reverzního vlákna genu byla provedena v 12  $\mu$ l reakci: 20 ng genomické DNA, 0,1  $\mu$ M každého z obou primerů, 200  $\mu$ M dNTPs (Fermentas), 1 $\times$  PCR Buffer (10 $\times$  PCR Buffer, Perkin Elmer), 0,15 U Taq DNA polymeráza (AmpliTaQ Gold 5 U/ $\mu$ l, Perkin Elmer), 2,5 mM MgCl<sub>2</sub> (Perkin Elmer). Podmínky PCR reakce po optimalizaci byly následující: úvodní denaturace při 95  $^{\circ}$ C, 10 min; následovalo 30 cyklů sestávajících z denaturace při 95  $^{\circ}$ C, 30 s; annealingu při teplotě 60,6  $^{\circ}$ C, 30 s; extenze při 72  $^{\circ}$ C, 1 min; konečná extenze při 72  $^{\circ}$ C, 10 min. Čistota PCR produktů byla ověřována elektroforeticky na 1,5% agarózovém gelu. PCR produkty byly obarveny ethidiumbromidem a analyzovány pomocí UV světla.

Poté byla připravena směs pro STR analýzu: k 40  $\mu$ l SLS (sample loading solution, BeckmanCoulter, USA) bylo přidáno 0,25  $\mu$ l velikostního standardu 60–400 bp nebo 60–600 bp (DNA Size Standart Kits – 400, -600, BeckmanCoulter, USA) a 0,1  $\mu$ l PCR produktu. Analýza byla provedena na kapilárním analyzátoru CEQ 8000 (BeckmanCoulter, USA). Vstupní data byla analyzována pomocí softwaru dodávaného firmou, který přiřadí každému vrcholu křivky velikost a zároveň určí počet repetice v daném fragmentu. Bylo detekováno šest různých dlouhých fragmentů o velikosti 213, 223, 233, 228, 238, 243 bp, které odpovídají alelám se 4, 6, 7, 8, 9 a 10 repeticemi.

Pro kontrolu správnosti detekce polymorfismu pomocí STR analýzy jsme použili vzorek se známým počtem opakování. Počet repetice u tohoto vzorku (homozygot pro alelu 4) byl ověřen sekvenací.

## Statistické metody

V tabulkách jsou hodnoty parametrů uvedeny jako průměry se směrodatnými odchylkami. Statisticky signifikantní významnost byla stanovena pro hladinu významnosti  $\alpha < 0,05$ . Rozdíly ve frekvencích genotypů a alel STR polymorfismu byly hodnoceny pomocí  $\chi^2$ -testu, případně Fisherovým exaktním testem.

Asociace genotypů se sledovanými antropometrickými a biochemickými parametry byly hodnoceny Mann-Whitneyovým testem v případě netransformovaných dat, u transformovaných dat (pomocí mocninné transformace na nulovou šikmost; Excel) po ověření normality rozdělení dat (QC Expert) byla provedena analýza rozptylu (ANOVA) (NCSS 2004). Při analýze rozptylu byly parametry, které jsou závislé na BMI, na BMI adjustovány.

## VÝSLEDKY

Antropometrické, biochemické a hormonální parametry a indexy inzulínové sekrece a senzitivity u souboru pacientek s PCOS a kontrolních žen, které neužívaly antikoncepci, jsou uvedeny v tabulkách 1 až 3. Ač se soubory nelišily ve věku, ženy s PCOS měly signifikantně vyšší BMI, WHR, obvodové míry, procento tukové hmoty a nižší procento svaloviny. Kromě hladin androgenů měly pacientky s PCOS signifikantně nižší hladinu FSH a signifikantně vyšší poměr LH/FSH, což patří též k obrazu PCOS. Změny byly patrné i v lipidovém spektru. PCOS provázely vyšší hladiny triacylglycerolů a celkového a LDL-cholesterolu, a to i po adjustaci na BMI. Soubory se nelišily v lačné glykémii, v průběhu OGTT byl však PCOS spojen s vyššími hladinami stimulované glykémie a se zvýšenou sekrecí C-peptidu a inzulínu, přičemž signifikance

Tab. 1. Antropometrické parametry u souboru pacientek s PCOS a kontrolního souboru bez antikoncepce

	PCOS (n = 256)	Kontroly (n = 65)	Mann-Whitney test p	ANOVA p
věk (roky)	27,3 ± 5,83	28,8 ± 6,84	0,22	0,46
WHR (cm)	<b>0,78 ± 0,08</b>	<b>0,73 ± 0,06</b>	< 0,001	< 0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<b>26,9 ± 6,44</b>	<b>23,5 ± 4,59</b>	< 0,001	< 0,001
procento svaloviny (%)	<b>36,7 ± 4,65</b>	<b>39,3 ± 4,26</b>	< 0,001	< 0,001
procento tuků (%)	<b>30,2 ± 8,30</b>	<b>25,7 ± 7,80</b>	< 0,001	< 0,001
poměr svalů k tuku	<b>1,4 ± 0,57</b>	<b>1,7 ± 0,79</b>	< 0,001	< 0,001

Tab. 2. Hormonální a biochemické parametry u souboru pacientek s PCOS a kontrolního souboru bez antikoncepce

	PCOS (n = 256)	Kontroly (n = 65)	Mann-Whitney test p	ANOVA p*
kortizol (nmol/l)	484 ± 186,5	509 ± 158	0,27	0,53
SHBG (nmol/l)	<b>38,1 ± 24,1</b>	<b>47,6 ± 20,1</b>	<0,001	0,07
DHEA-S (μmol/l)	<b>7,7 ± 3,99</b>	<b>5,3 ± 2,14</b>	<0,001	<0,001
DHEA (nmol/l)	<b>31,6 ± 18,19</b>	<b>23,3 ± 13,88</b>	<0,001	<0,005
testosteron (nmol/l)	<b>2,8 ± 1,08</b>	<b>1,7 ± 0,54</b>	<0,001	<0,001
volný testosteron (nmol/l)	<b>9,8 ± 7,79</b>	<b>4,4 ± 2,25</b>	<0,001	<0,001
androstendion (mmol/l)	<b>8,6 ± 3,8</b>	<b>6,5 ± 2,56</b>	<0,001	<0,001
LH (U/l)	7,8 ± 5,15	5,5 ± 2,46	0,08	0,1
FSH (U/l)	<b>5,6 ± 2,51</b>	<b>7,0 ± 3,71</b>	0,12	<b>0,04</b>
LH/FSH	<b>1,5 ± 1,06</b>	<b>0,9 ± 0,42</b>	<0,002	<0,003
17α-hydroxyprogesteron (nmol/l)	2,4 ± 1,27	2,4 ± 1,31	0,67	0,56
TG (mmol/l)	<b>1,1 ± 0,69</b>	<b>0,7 ± 0,31</b>	<0,001	<0,001
cholesterol (mmol/l)	<b>4,6 ± 0,84</b>	<b>4,2 ± 0,74</b>	<0,002	<0,002
HDL-cholesterol (mmol/l)	<b>1,5 ± 0,40</b>	<b>1,6 ± 0,33</b>	<b>0,02</b>	0,51
LDL-cholesterol (mmol/l)	<b>2,6 ± 0,76</b>	<b>2,3 ± 0,76</b>	<0,002	<0,005
TSH (mIU/l)	2,3 ± 1,49	2,4 ± 1,15	0,26	0,25
prolaktin (ng/ml)	11,6 ± 9,77	11,4 ± 5,93	0,21	0,17

\*adjustováno na BMI

**Tab. 3.** Parametry OGTT u souboru pacientek s PCOS a kontrolního souboru bez antikoncepce

	PCOS (n = 256)	Kontroly (n = 65)	Mann-Whitney test p	ANOVA p*
AUCG7	1075 ± 248	919 ± 151	< 0,001	< 0,001
AUCCp7	492 ± 192	332 ± 103	< 0,001	< 0,001
AUCI7	10735 ± 8111	5075 ± 3646	< 0,001	< 0,001
HOMA-R (mIU.mmol.l <sup>-2</sup> )	2,4 ± 2,15	1,4 ± 0,9	< 0,001	0,02
HOMA-F (mIU/mmol)	205 ± 222,3	134 ± 140,5	< 0,001	0,05
inzulinogenní index (mIU/mmol)	26,3 ± 37,1	22,1 ± 24,57	0,32	0,36
Matsudův index (mmol <sup>-1</sup> .mIU <sup>-1</sup> .l <sup>2</sup> )	106 ± 70,9	181 ± 84,1	< 0,001	< 0,001
Cederholmův index (mg.l <sup>2</sup> .mmol <sup>-1</sup> .mIU <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	62 ± 23,1	86 ± 22,9	< 0,001	< 0,001

\*adjustováno na BMI, AUC7 – vypočítaná plocha pod křivkou z prodlouženého sedmibodového OGTT (0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 min)

**Tab. 4.** Frekvence alel a genotypů u polymorfismu (TTTTA)<sub>n</sub> v genu CYP11A1 u souboru pacientek s PCOS a kontrolních žen

Alely	PCOS (n = 256)		Kontroly (n = 109)	
	počet	%	počet	%
4	317	61,9	126	57,8
6	123	24,0	56	25,8
7	2	0,4	0	0
8	38	7,4	22	10,2
9	32	6,3	13	6,0
10	0	0	1	0,1
<b>Genotypy</b>				
4/4	105	41,0	37	33,9
4/6	72	28,1	32	29,5
4/8	21	8,2	12	11,0
4/9	14	5,4	7	6,4
4/10	0	0	1	0,9
6/6	16	6,4	10	9,2
6/8	8	3,1	2	1,9
6/9	11	4,3	2	1,8
7/7	1	0,4	0	0
8/8	1	0,4	3	2,7
8/9	7	2,7	2	1,8
9/9	0	0	1	0,9

přetrvávaly i po adjustaci na BMI. Tomu odpovídaly i indexy inzulinové sekrece a senzitivity. Pacientky s PCOS měly signifikantně vyšší index inzulinové sekrece (HOMA-F) a vykazovaly nižší senzitivitu k inzulinu (indexy HOMA-R, Matsudův index, Cederholmův index) oproti kontrolám.

Co se týče promotorového polymorfismu genu CYP11A1, neprokázali jsme žádné rozdíly v distribuci alel se 4–10 opakováními mezi pacientkami s PCOS a kontrolami. Nejčastější byly alely se čtyřmi opakováními, které se vyskytovaly u 61,9 % PCOS a 57,8 % kontrol, dále se šesti opakováními (24 % PCOS a 25,7 % kontrol), osmi opakováními (7,4 %

**Tab. 5.** Frekvence genotypů polymorfismu (TTTTA)<sub>n</sub> v genu CYP11A1 po rozdělení do skupin dle dvou modelů

Skupina	PCOS (n = 256)		Kontroly (n = 109)	
	počet	%	počet	%
<b>Model dominance alely 4</b>				
4+	212	82,8	89	81,7
4-	44	17,2	20	18,3
<b>Model dominance dlouhých alel</b>				
	počet	%	počet	%
S	193	75,4	79	72,5
L	63	24,6	30	27,5

Skupina 4+ zahrnuje genotypy: 4/4, 4/6, 4/8, 4/9, 4/10; skupina 4-: 6/6, 6/8, 6/9, 7/7, 8/8, 8/9, 9/9.

Skupina S zahrnuje genotypy: 4/4, 4/6, 6/6; skupina L: 4/8, 4/9, 4/10, 6/8, 6/9, 7/7, 8/8, 8/9, 9/9.

PCOS a 10,1 % kontrol), devíti opakováními (6,3 % PCOS a 5,9% kontrol). Alela s pěti opakováními nebyla v souborech detekována, alely se sedmi a s deseti opakováními se vyskytovaly jen vzácně. Frekvence alel a distribuce genotypů detekovaných u pacientek s PCOS a kontrol je uvedena v tabulce 4. Kontrolní soubor pro frekvenční analýzu zahrnoval i ženy, které užívaly antikoncepci.

Velký počet genotypů komplikuje další statistické zpracování. Proto jsme vytvořili modely, kdy byly genotypy rozděleny na dvě skupiny (tab. 5). První, tzv. dominantní model pro alelu 4, který počítá s dominantním efektem alely se čtyřmi repetičemi, rozděluje genotypy na skupinu 4+ a 4-. 4+ skupina obsahuje genotypy, ve kterých se nachází alespoň jedna alela 4. Patří sem genotypy 4/4, 4/6, 4/8, 4/9, 4/10. Skupina 4- zahrnuje zbývající genotypy 6/6, 6/8, 6/9, 7/7, 8/8, 8/9, 9/9.

Druhý model, tzv. dominantní model pro dlouhé alely, počítá s dominantním efektem alel s větším počtem repetič (sedm a více repetič). Rozděluje genotypy na skupinu S (short) a L (long). L skupina obsahuje genotypy, ve kterých se nachází alespoň jedna alela s počtem repetič 7, 8, 9 nebo 10. Jsou to

genotypy 4/8, 4/9, 4/10, 6/8, 6/9, 7/7, 8/8, 8/9, 9/9. Skupina S zahrnuje zbývající genotypy 4/4, 4/6, 6/6.

U každého modelu jsme porovnávali  $\chi^2$ -testem četnost výskytu jednotlivých skupin mezi soubory. Frekvence genotypů u obou modelů se mezi souborem PCOS a souborem kontrol statisticky významně nelišil (první model:  $\chi^2 = 0,0713$ ,  $p = 0,789$ , druhý model:  $\chi^2 = 0,342$ ,  $p = 0,559$ ).

Pro hodnocení vlivu polymorfismu na fenotyp byly genotypy rozděleny dle výše zmíněných modelů a podrobeny statistické analýze, která zahrnovala pacientky s PCOS a kontrolní ženy neužívající antikoncepci.

Pacientky s PCOS, které nebyly nositelkami alely 4, měly signifikantně vyšší sekreci inzulínu oproti nositelkám alely 4 (inzulínogenní index:  $28,92 \pm 19,85$  vs.  $25,22 \pm 41,57$  mIU/mmol,  $p = 0,04$ , ANOVA). U kontrolních žen rozdíl v sekreci inzulínu nebyl prokázán, ale ženy ze skupiny 4 měly oproti nositelkám alely 4 signifikantně vyšší hladiny DHEA-S ( $6,79 \pm 2,32$  vs.  $5,04 \pm 2,01$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p = 0,02$ , ANOVA).

V případě tzv. dominantního modelu pro dlouhé alely měly pacientky s dlouhými alelami oproti nositelkám krátkých alel signifikantně nižší hladiny FSH ( $5,06 \pm 2,16$  vs.  $5,87 \pm 2,65$  U/l,  $p = 0,007$ , ANOVA), celkového cholesterolu ( $4,42 \pm 0,81$  vs.  $4,65 \pm 0,84$  mmol/l,  $p = 0,02$ , ANOVA) a LDL-cholesterolu ( $2,5 \pm 0,71$  vs.  $2,69 \pm 0,76$  mmol/l,  $p = 0,02$ , ANOVA).

Neprokázali jsme však žádnou asociaci mezi výskytem alely 4 nebo mezi výskytem dlouhých alel a hladinami testosteronu, volného testosteronu či androstendionu. Genotyp neměl vliv ani na antropometrické parametry.

## DISKUZE

Pro PCOS je příznačná nadměrná sekrece androgenů, nicméně patofyziologické mechanismy, které jsou její příčinou, stále nejsou známy.

*CYP11A1* patří v tomto ohledu mezi klíčové kandidátní geny. Je zřejmé, že mutace tohoto důležitého enzymu, který katalyzuje limitující krok steroidogeneze, přeměnu cholesterolu na pregnenolon, by mohly ovlivnit hladiny androgenů v těle. V několika populacích byla studována možná asociace promotorového STR polymorfismu (TTTTA)<sub>n</sub> s PCOS a s hladinami androgenů, avšak s kontroverzními výsledky (12–14, 17–20). Původní studie prokázaly asociaci alel s větším počtem repetitiv s PCOS a s vyššími hladinami testosteronu (12, 13). Daneshmand et al. (20) sice prokázal vyšší výskyt alel s devíti opakováními u pacientek s PCOS, ale počet alel neovlivnil hladiny sérového testosteronu ani androstendionu ve folikulární tekutině. Jiní autoři (14, 19) nezjistili ani žádný rozdíl ve frekvenci alel mezi pacientkami a kontrolami, ani jejich vliv na hladiny testosteronu.

Je třeba upozornit na etnické rozdíly, které by mohly diskrepanci výsledků částečně vysvětlit. Nedávná studie Pirase et al. (21), která zjišťovala distribuci alelických a genotypových frekvencí polymorfismu (TTTTA)<sub>n</sub> u deseti evropských a severoafrických populací prokázala výrazný severo-jihní gradient distribuce alel. Frekvence výskytu alely se čtyřmi opakováními se zvyšovala směrem na sever, naproti tomu frekvence výskytu alely s osmi opakováními se zvyšovala směrem k jihu. Naše populace s nejhojnějším výskytem alely se čtyřmi opakováními tak odpovídá tomuto distribučnímu gradientu.

Rozdílné frekvenční zastoupení alel je popisované i u asijských populací. U čínských žen s PCOS v porovnání s kontrolní populací bylo častější zastoupení alely s šesti opakováními (17, 22). Pacientky, homozygotky pro alelu s šesti opakováními, měly signifikantně vyšší BMI (17), resp. WHR a nižší AUCG (22), než ty, které tuto alelu neměly zastoupenou. Recentně byl v indické populaci žen s PCOS prokázán vyšší testosteron u žen s šesti opakováními v porovnání s těmi, které měly čtyři opakování alely. Hladiny androsten-

dionu se nelišily a v kontrolní skupině nebyl v hladinách androgenů nalezen rozdíl (18).

Naše studie hodnotící dva modely (dominantní model pro alelu 4 a dominantní model pro dlouhé alely) neprokázala asociaci polymorfismu (TTTTA)<sub>n</sub> genu *CYP11A1* s PCOS ani s hladinami sérového testosteronu a androstendionu. V případě dominantního modelu pro alelu 4 však pacientky, které nebyly nositelkami alely 4, měly signifikantně vyšší sekreci inzulínu v první fázi OGTT (inzulínogenní index). U souboru kontrol jsme vliv na sekreci inzulínu neprokázali, ale zjistili jsme signifikantně vyšší hladiny slabého androgenu DHEA-S u skupiny s genotypy bez alely 4. Při použití dominantního modelu pro dlouhé alely jsme u souboru s PCOS našli signifikantní rozdíl v hladinách celkového a LDL-cholesterolu. Skupina s genotypy dlouhých alel měla hladiny obou cholesterolů nižší. To by mohla vysvětlit vyšší aktivita enzymu *CYP11A1*. I když byly u pacientek s PCOS v thékálních buňkách opakovaně prokázány vyšší hladiny mRNA *CYP11A1* a zvýšená sekrece androgenů (20, 23–25), polymorfismus samotný zřejmě nemá vliv na expresi genu, ani na jeho aktivitu (20, 26). Zvýšená exprese *CYP11A1*, ale i dalších genů spojených se steroidogenezí je tedy důsledkem jiných regulačních mechanismů. Jedním z nich může být ovlivnění promotorové aktivity *CYP11A1* transkripčním faktorem GATA-6. Je totiž známo, že jeho exprese je v thékálních buňkách pacientek s PCOS též zvýšena (24, 25).

Za zmínku stojí, že promotorový polymorfismus genu *CYP11A1* byl studován i v souvislosti s některými nádorovými onemocněními. V čínské populaci byl u pacientek s karcinomem prsu častější výskyt alel s osmi opakováními a nositelství této alely v homozygotním stavu bylo spojeno téměř s trojnásobným zvýšením rizika karcinomu prsu ve srovnání s ženami, které tuto alelu nenesou (27). U karcinomu prostaty se sice pacienti nelišili ve frekvencích alel od zdravých kontrol a pacientů s benigní hyperplazií prostaty, ale pacienti s karcinomem prostaty, kteří nebyli nositeli alely se čtyřmi opakováními, měli mnohem agresivnější projevy onemocnění. Vliv polymorfismu na hladiny androgenů však prokázán nebyl (28). Ve studiích, které zkoumaly asociaci mezi endometriálním karcinomem, hladinami steroidních hormonů a genotypy, též nebyla nalezena asociace mezi genotypy *CYP11A1* (TTTTA)<sub>n</sub> a hladinami androgenů, progesteronu a estrogenů (29).

Závěrem lze říci, že i když promotorový polymorfismus (TTTTA)<sub>n</sub> genu *CYP11A1* pravděpodobně nehraje v patogenezi PCOS podstatnou roli, protože přímo neovlivňuje expresi a aktivitu enzymu, otázka role *CYP11A1* jak u PCOS, tak u některých nádorových onemocnění, zůstává stále nedorozšířená. Je třeba studovat příčiny zvýšení exprese tohoto genu u PCOS v širších souvislostech, tzn. studovat další regulační mechanismy a modifikující faktory, možný vliv imprintingu apod.

## Zkratky

AUC	– plocha pod křivkou (area under the curve)
bp	– pár/y bázi (base pair/s)
BMI	– index tělesné hmotnosti (body mass index)
Cp	– C-peptid
CYP11A1	– cholesterol side-chain cleavage enzyme, cytochrome P450 <sub>sc</sub>
DHEA(S)	– dehydroepiandrosteron a jeho sulfát
ESHRE	– European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH	– folikuly stimulující hormon
G	– glykémie
HOMA-F	– homeostatický model funkce beta-buněk pankreatu
HOMA-R	– homeostatický model inzulínové rezistence
I	– inzulín
LH	– luteinizační hormon
OGTT	– orální glukózový toleranční test
PCOS	– syndrom polycystických ovarií
PCR	– polymerázová řetězová reakce
RIA	– radioimunoanalýza



SHBG	– sexuální hormony vázající globulin
SLC	– sample loading solution
STR	– krátké tandemové úseky (short tandem repeats)
TG	– triacylglyceroly
TSH	– tyreotropin
WHR	– poměr pas/boky (waist-hip ratio)

## LITERATURA

- Diamanti-Kandarakis E, Kouli C R, Bergiele AT, et al.** A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4006–4011.
- Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al.** The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745–2749.
- Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, et al.** A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434–2438.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al.** Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237–4425.
- Ehrmann DA.** Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223–1236.
- Vrbíková J, Bendlová B.** Polycystic ovary syndrome in 2006. *Čas Lék čes* 2007; 146(3): 218–222.
- Franks S.** Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 87–120.
- Ferriman D, Purdie AW.** The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979; 11: 291–300.
- Bendlová B, Vaňková M, Lukášová P, et al.** Study of the genetic causes of polygenetically determined endocrinopathies-patience can bring success. *Čas Lék čes* 2007; 146: 198–204.
- Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA.** Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in theca and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1318–1323.
- Moore CC, Brentano ST, Miller WL.** Human P450scc gene transcription is induced by cyclic AMP and repressed by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate and A23187 through independent cis elements. *Mol Cell Biol* 1990; 10: 6013–6023.
- Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Bergiele AT, et al.** Microsatellite polymorphism (tttta)<sub>n</sub> at -528 base pairs of gene CYP11α influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 735–741.
- Gharani N, Waterworth DM, Batty S, et al.** Association of the steroid synthesis gene CYP11α with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 397–402.
- Gaasenbeek M, Powell BL, Sovio U, et al.** Large-scale analysis of the relationship between CYP11α promoter variation, polycystic ovarian syndrome, and serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2408–2413.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–47.
- Bláha, P.** ANTROPO – ein Programm für automatische Bearbeitung anthropologischer Daten. *Wiss. Zeitschrift der Humboldt-Universität zu Berlin* 1991; 5: 153-156.
- Wang Y, Wu X, Cao Y, et al.** A microsatellite polymorphism (tttta)<sub>n</sub> in the promoter of the CYP11α gene in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86: 223–226.
- Pusalkar M, Meherji P, Gokral J, et al.** CYP11A1 and CYP17 promoter polymorphisms associate with hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009; 92: 653-659.
- San Millan JL, Sancho J, Calvo RM, Escobar-Morreale HF.** Role of the pentanucleotide (TTTAA)<sub>n</sub> polymorphism in the promoter of the CYP11α gene in the pathogenesis of hirsutism. *Fertil Steril* 2001; 75: 797–802.
- Daneshmand S, Weitsman SR, Navab A, et al.** Overexpression of theca-cell messenger RNA in polycystic ovary syndrome does not correlate with polymorphisms in the cholesterol side-chain cleavage and 17α-hydroxylase/C(17-20) lyase promoters. *Fertil Steril* 2002; 77: 274–280.
- Piras I, Falchi A, Moral P, et al.** Frequencies of promoter pentanucleotide (TTTAA)<sub>n</sub> of CYP11A gene in European and North African populations. *Genet Test* 2008; 12(1): 93–96.
- Hao CF, Bao HC, Zhang N, et al.** Evaluation of association between the CYP11α promoter pentanucleotide (TTTAA)<sub>n</sub> polymorphism and polycystic ovary syndrome among Han Chinese women. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30(1): 56–60.
- Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM.** Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 946–957.
- Wood JR, Nelson VL, Ho C, et al.** The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem* 2003; 278: 26380–26390.
- Wood JR, Ho CK, Nelson-Degrave, VL, et al.** The molecular signature of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells defined by gene expression profiling. *J Reprod Immunol* 2004; 63(1): 51–60.
- Hum DW, Staels B, Black SM, Miller WL.** Basal transcriptional activity and cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate responsiveness of the human cytochrome P450scc promoter transfection into MA-10 Leydig cells. *Endocrinology* 1993; 132: 546–552.
- Zheng W, Gao YT, Shu XO, et al.** Population-based case-control study of CYP11A gene polymorphism and breast cancer risk. *ancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(5): 709–714.
- Kumazawa T, Tsuchiya N, Wang L, et al.** Microsatellite polymorphism of steroid hormone synthesis gene CYP11A1 is associated with advanced prostate cancer. *Int J Cancer* 2004; 110(1): 140–144.
- Olson SH, Bandera EV, Orlow I.** Variants in estrogen biosynthesis genes, sex steroid hormone levels, and endometrial cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 235–245.

*Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NS/9839-4.*

*Děkujeme všem dobrovolnicím za účast ve studii. Poděkování patří i sestřám a laborantkám za jejich pomoc a pečlivou práci.*

## PŮVODNÍ PRÁCE

# Vztah sekrece a působení inzulínu – studium genetické determinace

Markéta Vaňková, Petra Lukášová, Olga Bradnová, Josef Včelák,  
Kateřina Dvořáková, Běla Bendlová  
Endokrinologický ústav Praha

## SOUHRN

**Východisko.** Dispoziční index vyjadřuje sekreci inzulínu vztahenou na stupeň inzulínové senzitivity a je pro daný stupeň glukózové tolerance konstantní. Cílem studie bylo odhalit genetické determinanty ovlivňující hodnotu dispozičního indexu, tedy predispozici ke glukózové intoleranci.

**Metody a výsledky.** Celkem 204 nediatetických jedinců s různou glukózovou tolerancí bylo rozděleno do skupin podle hodnot dispozičního indexu. Byly sledovány parametry glukózového a lipidového metabolismu, antropometrické parametry a údaje o rodinné anamnéze diabetu 2. typu. Mezi skupinami byly porovnány frekvence genotypů kandidátních genů. Skupiny jedinců v nejnižším (Q1) a nejvyšším (Q4) kvartilu hodnot dispozičního indexu se mezi sebou nelišily ve věku ani v poměru muži/ženy. Ve skupině Q1 byly zjištěny zhoršující se lačné i stimulované parametry glukózového metabolismu a lipidového profilu ve srovnání se skupinou Q4. Skupina Q1 je charakteristická vyšším počtem jedinců s metabolickým syndromem a lidí s rodinnou anamnézou diabetu. Rozdíly ve frekvencích genotypů kandidátních genů mezi skupinami Q1 a Q4 byly nalezeny u genů *B2AR* (rs1042714), *PPARA* (rs1800206), *KCNJ11* (rs5219) a *SLC30A8* (rs13266634).

**Závěry.** Nízká hodnota dispozičního indexu je spojená se zhoršenou glukózovou tolerancí i dalšími projevy metabolického syndromu. Je asociována s geny ovlivňujícími sekreci inzulínu a geny souvisejícími s obezitou a energetickým metabolismem.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus 2. typu, dispoziční index, inzulínová senzitivita, sekrece inzulínu, kandidátní geny pro diabetes 2. typu.

## SUMMARY

**Vaňková M, Lukášová P, Bradnová O, Včelák J, Dvořáková K, Bendlová B. Relation between insulin secretion and action – study of genetic determination**

**Background.** The disposition index represents insulin secretion related to the degree of insulin sensitivity, being constant for given degree of glucose tolerance. The aim of this study is to discern genetic determinants influencing the value of disposition index, e.g. predisposition to glucose intolerance.

**Methods and Results.** Two hundred and four non-diabetic subjects with varied glucose tolerance were divided into groups according to the values of disposition index. Glucose and lipid metabolism, anthropometric parameters and family history of type 2 diabetes mellitus (DM2) were examined. The genotype frequency of candidate genes was compared between the groups of individuals within the lowest (Q1) and the highest (Q4) quartiles of the disposition index values. Those groups were not different concerning age and female to male ratio. Fasting and stimulated parameters of glucose metabolism and lipid profile were worse in group Q1 compared to group Q4. Group Q1 is characterized with higher number of individuals with metabolic syndrome and family history of DM2. The examination of candidate genes revealed the differences in genotype frequency of *B2AR* (rs1042714), *PPARA* (rs1800206), *KCNJ11* (rs5219), and *SLC30A8* (rs13266634) between groups Q1 and Q4.

**Conclusions.** Low value of disposition index is related to the deterioration of glucose tolerance and other signs of metabolic syndrome. It is associated with genes affecting insulin secretion and genes related to energy metabolism and obesity.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, disposition index, insulin sensitivity, insulin secretion, type 2 diabetes candidate genes. Va.

Čas Lék čes 2010; 149: 526–533

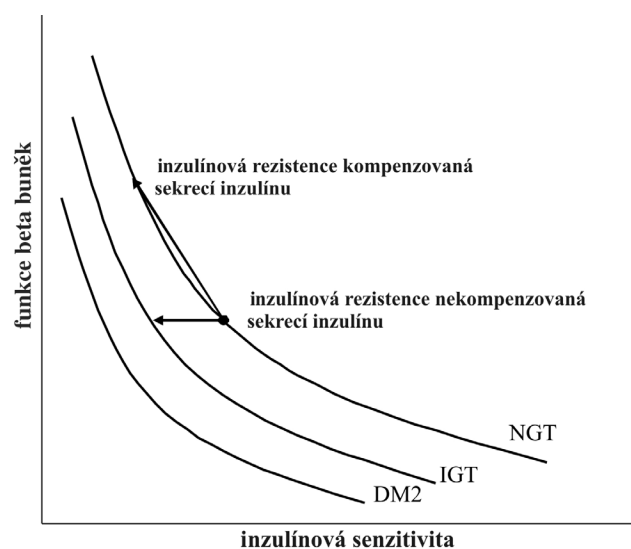
## ÚVOD

Udržení hladiny glykémie v přísném koncentračním rozmezí je předpokladem metabolické homeostázy. Glukózová tolerance je dána vztahem mezi sekrecí inzulínu pankreatickými beta buňkami a inzulínovou senzitivitou cílových tkání.

Jakmile dojde k nerovnováze mezi sekrecí a účinkem inzulínu a jedinec již není schopen kompenzovat sníženou senzitivitu tkání zvýšením sekrece inzulínu či naopak snížením sekrece zvýšením senzitivity, dochází ke zhoršování glukózové tolerance, které může vést až ke vzniku diabetes mellitus 2. typu (DM2). Stále není jasné, zda v patogenezi DM2 je pri-

## Adresa pro korespondenci

RNDr. Markéta Vaňková, Ph.D.  
Endokrinologický ústav  
Národní třída 8, 116 94 Praha 1  
fax: +420 224 905 325, e-mail: mvankova@endo.cz



**Obr. 1.** Hyperbolický vztah mezi inzulínovou sekrecí a inzulínovou senzitivitou, označovaný jako dispoziční index DM2 – diabetes mellitus 2. typu, IGT – porušená glukózová tolerance, NGT – normální glukózová tolerance

mární příčinou inzulínová rezistence, nebo zhoršená funkce beta buněk. Pro dysfunkci beta buněk svědčí výsledky recentních celogenomových asociačních studií, kdy DM2 asocioval především s geny s potvrzeným či předpokládaným vlivem na funkci beta buněk (1). Nicméně geny ovlivňující inzulínovou senzitivitu, zejména ve vzájemné interakci a v interakci s vnějšími faktory (dietetické vlivy, fyzická aktivita, stres aj.) hrají jistě také důležitou roli (2, 3).

Ve většině studií jsou parametry inzulínové senzitivity a sekrece inzulínu hodnoceny empirickými metodami, nebo jsou založeny na matematickém modelování kinetiky glukózového metabolismu během funkčních testů. Jednoduchý a v diagnostice často využívaný je orální glukózový toleranční test (OGTT). Z hodnot glykémie a inzulínu po stimulaci glukózou lze spočítat indexy popisující inzulínovou senzitivitu, resp. rezistenci. Funkci beta buněk pankreatu lze z OGTT vyjádřit pomocí inzulínogenního indexu. Tento index detekuje abnormality v sekreci inzulínu (4), i když nevypovídá o mechanismech sekrece, např. o pulzní sekreci inzulínu. Inzulínogenní index silně koreluje s indexem odvozeným z intravenózního glukózového testu (5).

Vztah mezi inzulínovou senzitivitou a sekrecí není lineární, nejlépe ho vystihuje hyperbolická funkce (obr. 1). Pro daný stupeň glukózové tolerance platí, že násobek inzulínové senzitivity a sekrece je konstantní, tzn., že změna inzulínové senzitivity se projeví ve změně sekrece a naopak. Tento násobek se nazývá dispoziční index a jeho nelineární podstata byla popsána a publikována Kahnem et al. (6). Hodnota dispozičního indexu jedince je ovlivněna jak genetickými, tak vnějšími faktory. Výsledkem jejich interakcí může být změna hodnoty dispozičního indexu v průběhu života. Nižší hodnoty dispozičního indexu vypovídají o zhoršené glukózové toleranci a riziku DM2.

Cílem naší studie bylo odhalit genetické determinanty ovlivňující hodnoty dispozičního indexu, tedy predispozici jedince ke glukózové intoleranci.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Do studie bylo zařazeno 204 nediatetických jedinců starších 30 let s různým stupněm glukózové tolerance, kteří se v letech 1999–2010 účastnili výzkumu genetického pozadí diabetu 2. typu v Endokrinologickém ústavu v Praze. Všichni účastníci studie byli podrobně seznámeni s protokolem

vyšetření a podepsali informovaný souhlas schválený etickou komisí.

Medián věku byl 41,6 let (39,3–43,6) a BMI 25,4 kg/m<sup>2</sup> (24,5–26,4). Rodinná anamnéza diabetu 2. typu byla zjišťována v dotazníku. Podle přítomnosti diabetu 2. typu v anamnéze rodičů byli jedinci rozděleni na potomky diabetiků, kde alespoň jeden z rodičů měl diagnostikovaný DM2 a na kontroly, jejichž oba rodiče byli zdraví.

Antropometrické parametry byly měřeny za standardních vyšetřovacích podmínek. Měřena byla výška, váha, obvody pasu, boků a břicha (přes pupek) a ze zjištěných hodnot byl vypočítán index tělesné hmotnosti (BMI) a poměr pasu a boků (WHR). Množství podkožního tuku a celkové tělesné svaloviny bylo stanoveno podle Matiegkových rovníků (7).

U všech jedinců byly zjišťovány bazální parametry glukózového a lipidového metabolismu (glykémie, inzulín, triglyceridy, celkový cholesterol, HDL- a LDL-cholesterol, volné mastné kyseliny – postupy stanovení viz [www.endo.cz](http://www.endo.cz), detailní popis metod k dispozici u autorů), dále byl proveden tříhodinový orální glukózový toleranční test s odběry krve v 30minutových intervalech. Ze stimulovaných hodnot glykémie a inzulínu byly vypočítány indexy funkce beta buněk (IGI), inzulínové senzitivity (ISComp) a plocha pod křivkou (AUC) glykémie.

Použitou empirickou metodou, vypočítávající inzulínovou senzitivitu z OGTT, byl index ISComp (8):

$$\text{ISComp} = \frac{10\,000}{\sqrt{G_0 \cdot I_0 \cdot G_m \cdot I_m}},$$

kde  $G_0$  (mmol/l) a  $I_0$  (mIU/l) jsou bazální hladiny glykémie a inzulínu a  $G_m$  a  $I_m$  jsou průměry glykémie a inzulínu během OGTT. Vzorec je validován na protokol počítající s 0., 30., 60., 90. a 120. minutou testu. Index vypovídá o celotělové inzulínové senzitivě, zahrnuje v sobě obojí, tj. jaterní inzulínovou senzitivitu i inzulínovou senzitivitu periferních tkání.

Funkce beta buněk pankreatu byla hodnocena pomocí inzulínogenního indexu (IGI). Je to poměr vzestupu inzulínu ke vzestupu glukózy po 30 minutách po podání glukózy:

$$\text{IGI} = \frac{I_{30} - I_0}{G_{30} - G_0},$$

kde  $I_0$  (mIU/l) a  $G_0$  (mmol/l) jsou bazální hodnoty inzulínu a glykémie a  $I_{30}$  a  $G_{30}$  jsou hodnoty inzulínu a glykémie ve 30. minutě OGTT.

Dispoziční index (DI) byl vypočítán jako součin inzulínové senzitivity a funkce beta buněk, tedy v našem případě jako  $\text{ISComp} \cdot \text{IGI}$ . Na základě hodnoty DI byli jedinci rozděleni do čtyř kvartilů (Q1, Q2, Q3 a Q4). Vzájemně byly porovnávány extrémní kvartily, tj. Q1 odpovídající 25 % nejnižších hodnot a Q4 odpovídající 25 % nejvyšších hodnot indexu.

Přítomnost metabolického syndromu byla zjišťována podle definice NCEP ATP III (2001) (9). Metabolický syndrom je detekován při přítomnosti 3 a více z 5 následujících znaků: obvod pasu  $\geq 94$  cm u mužů a 80 cm u žen, hladina triglyceridů  $\geq 1,7$  mmol/l nebo léčba hypolipidemiky, hladina HDL-cholesterolu  $< 1$  mmol/l u mužů a  $< 1,3$  mmol/l u žen nebo léčba hypolipidemiky, krevní tlak  $\geq 130/85$  mm Hg nebo léčba anti-hypertenzivy a hladina glukózy na lačno  $\geq 5,6$  mmol/l nebo léčba diabetu. Samostatně byla hodnocena vyšší lačná glykémie (IFG impaired fasting glucose), tj. glykémie  $\geq 5,6$  mmol/l a porušená glukózová tolerance (IGT impaired glucose tolerance), tj. glykémie ve 120. minutě OGTT 7,8–11 mmol/l.

Genetická část studie zahrnovala stanovení vybraných polymorfismů 19 kandidátních genů pro diabetes 2. typu. Stanovené polymorfismy uvádí tabulka 1. Z leukocytů periferní krve byla kitem QIAamp DNA Blood (Qiagen) vyizolována

Tab. 1. Polymorfismy studovaných kandidátních genů a metody jejich detekce

Gen (lokus, protein a jeho funkce v glukózovém metabolismu)	varianta	dbSNP ID	metoda
<b>ADIPOQ</b> (3q27, exon 2; adiponektin, moduluje působení inzulínu)	Gly15Gly	rs 2241766	PCR-RFLP (SmaI)
<b>B2AR</b> (5q32-q34, exon 1; beta 2 adrenergní receptor, kalciová signalizace, role v inzulínové rezistenci)	Gln27Glu	rs1042714	PCR-RFLP (MvaI)
<b>B3AR</b> (8p12-p11.2, exon 1; beta 3 adrenergní receptor, reguluje lipolýzu a termogenezi)	Trp64Arg	rs4994	PCR-RFLP (MvaI)
<b>FABP2</b> (4q28-q31, exon 2; intracelulární vazebný protein pro mastné kyseliny s dlouhým řetězcem v malých střevních epitelálních buňkách)	Ala55Thr	rs1799883	PCR-RFLP (HhaI)
<b>GCK</b> (7p15-p13, promotor; glukokináza, fosforyluje glukózu, reguluje glukózou stimulovanou sekreci inzulínu a metabolismus glukózy v játrech)	-30G/A	rs1799884	SSCP
<b>IL6</b> (7p21, promotor; interleukin 6, funkce v zánětu a v dozrávání beta buněk pankreatu)	-174C/G	rs1800795	PCR-RFLP (NlaIII)
<b>INS VNTR</b> (11p15.5, intron 1; délková variabilita repetice (VNTR) v promotoru inzulínového genu (INS); ovlivňuje expresi inzulínu)	zástupný marker -23A/T ve vazebné nerovnováze s počtem repetic	rs689	PCR-RFLP (HphI)
<b>KCNJ11</b> (11p15.1, exon 1; integrální membránový protein; tvoří podjednotku ATP dependentního draselného kanálu beta buněk pankreatu, má vliv na sekreci inzulínu)	Glu23Lys	rs5219	PCR-RFLP (BanII)
<b>LRP5</b> (11q13.4, exon 18; koreceptor multifunkční Wnt signální dráhy, možný vliv na sekreci inzulínu)	Ala1330Val	rs3736228	PCR-RFLP (AdeI)
<b>Ngn3</b> (10q21.3, exon 2; neurogenin 3; transkripční faktor exprimovaný v embryonálním vývoji, vliv na sekreci inzulínu)	Gly167Arg	rs41277236	PCR-RFLP (SmaI)
<b>NMB</b> (15q22-qter, exon 2; neuromedin beta; reguluje příjem potravy, krevní tlak, glykémii, tělesnou teplotu a buněčný růst)	Pro73TThr	rs1051168	SSCP
<b>PGC1a</b> (4p15.1, exon 8; transkripční koaktivátor PPARγ; regulace energetického metabolismu, termogeneze, jaterní glukoneogeneze, vstřebávání glukózy ve svalu aj.)	Gly482Ser	rs8192678	PCR-RFLP (HpaII)
<b>PPARA</b> (22q12-q13.1, exon 5; receptor aktivovaný peroxizomovými proliferátory alfa; transkripční regulátor genů zapojených do lipidového metabolismu)	Leu162Val	rs1800206	PCR-RFLP (HinfI)
<b>PPARG2</b> (3p25, exon 2; receptor aktivovaný peroxizomovými proliferátory gamma 2; transkripční faktor, reguluje diferenciaci adipocytů a energetickou rovnováhu)	Pro12Ala	rs1801282	SSCP
<b>SLC30A8</b> (8q24.11a; zinkový transportér, kofaktor enzymů, jaderných faktorů a hormonů, předpokládá se vliv na sekreci inzulínu)	Arg325Trp	rs13266634	TaqMan
<b>UCP1</b> (4q31, promotor; uncoupling protein 1; protonofor ve vnitřní membráně mitochondrií, odpřahuje elektronový tok od oxidační fosforylace)	-3826A/G	rs1800592	PCR-RFLP (BclI)
<b>UCP2</b> (11q13.4, promotor; uncoupling protein 2; mitochondriální protein, kontroluje metabolismus mastných kyselin)	-866G/A	rs659366	PCR-RFLP (MluI)
<b>FTO</b> (16q12.2, intron 1; asociace s obezitou, funkce neznámá)	T/A	rs9939609	TaqMan
<b>TCF7L2</b> (10q25.3, intron 4; transkripční faktor; reguluje buněčnou proliferaci a diferenciaci, ovlivňuje sekreci inzulínu)	G/T	rs12255372	TaqMan
<b>TCF7L2</b> (10q25.3, intron 3; transkripční faktor; reguluje buněčnou proliferaci a diferenciaci, ovlivňuje sekreci inzulínu)	C/T	rs7903146	TaqMan

U metod PCR-RFLP jsou v závorkách uvedeny použité restrikční endonukleázy.

DNA, která byla amplifikována pomocí PCR (Biometra) a následně podrobena molekulárně genetické analýze. Ke genotypizaci bylo využito metod RFLP, SSCP (ALFexpress II, Amersham Pharmacia Biotech) nebo komerční TaqMan genotyping assays (Real-Time PCR LC-480 Roche, Applied Biosystems). Detailní popis jednotlivých metod je přehledně uveden např. v námi publikovaných kapitolách (10, 11).

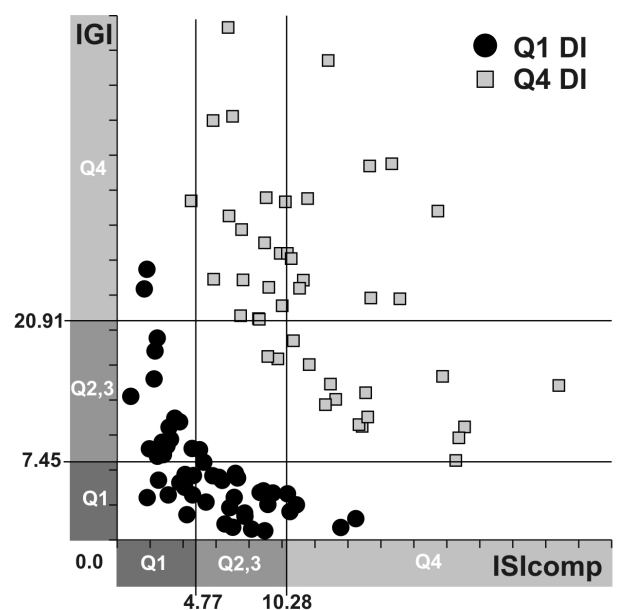
Studované kandidátní geny lze rozdělit do následujících skupin:

1. MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) geny a transkripční faktory (*GCK*, *Ngn3*, *TCF7L2*),
2. inzulínová sekrece a senzitivita (*IL6*, *INS VNTR*, *KCNJ11*, *LRP5*, *SLC30A8*),
3. lipidový metabolismus (*FABP2*, *PPARA*),

**Tab. 2.** Antropometrické a biochemické charakteristiky jedinců ve skupinách odpovídajících spodnímu (Q1) a hornímu (Q4) kvartilu dispozičního indexu

	Q1 n = 51	Q4 n = 51	p Mann-Whitneyův test
<b>Muži/ženy</b>	20/31	20/31	1 *
<b>DM2 u rodičů ano/ne</b>	34/17	19/32	<b>0,003 *</b>
<b>IFG ano/ne</b>	11/40	1/50	<b>0,0038 *</b>
<b>PGT ano/ne</b>	13/38	1/50	<b>0,0008 *</b>
<b>Metabolický syndrom ano/ne</b>	22/29	3/48	<b>0,00002 *</b>
<b>Věk (roky)</b> muži ženy	39,9 (37–45,1) 44,7 (41,7–50,4)	37,5 (34–39,4) 44,1 (38,9–49,4)	0,13 0,67
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> muži ženy	27,1 (24,3–29,6) 28,1 (24,2–30,3)	24,8 (23,5–26,4) 23,3 (22,4–24,5)	0,07 <b>0,006</b>
<b>WHR</b> muži ženy	0,92 (0,9–0,97) 0,82 (0,8–0,86)	0,86 (0,84–0,89) 0,74 (0,72–0,77)	<b>0,004</b> <b>0,00002</b>
<b>Obvod pasu (cm)</b> muži ženy	91,6 (84,8–100,2) 85,6 (77,5–96,1)	84,1 (81,6–87,6) 74,5 (72,5–76,7)	<b>0,019</b> <b>0,0003</b>
<b>Obvod boků (cm)</b> muži ženy	100 (97,1–107) 103 (100,4–107,8)	99,4 (96–102) 100,4 (97,5–102,7)	0,58 <b>0,047</b>
<b>Obvod břicha (cm)</b> muži ženy	93,5 (88,5–104,9) 92,2 (80,4–97,1)	87,8 (85,4–90) 81,6 (80,8–85,5)	<b>0,036</b> <b>0,007</b>
<b>Poměr svalstvo/podkožní tuk</b> muži ženy	2,06 (1,73–2,98) 1,24 (1–1,5)	2,76 (1,81–4,25) 1,71 (1,51–1,9)	0,1 <b>0,002</b>
<b>TK systolický (mm Hg)</b> muži ženy	130 (117–137) 125 (110–137)	120 (113–125) 112 (107–120)	0,064 0,056
<b>TK diastolický (mm Hg)</b> muži ženy	80 (73–90) 80 (74–84)	77 (68–81) 71 (68–73)	0,18 <b>0,02</b>
<b>Glykémie (mmol/l)</b>	5,1 (5–5,4)	4,7 (4,5–4,8)	<b>0,0</b>
<b>AUC glykémie</b>	5756 (4550–8456)	3981 (3376–4577)	<b>0,0001</b>
<b>Volné mastné kyseliny (mmol/l)</b>	0,67 (0,58–0,75)	0,51 (0,44–0,55)	<b>0,00007</b>
<b>Triglyceridy (mmol/l)</b>	1,41 (1,15–1,65)	0,79 (0,7–0,91)	<b>0,000001</b>
<b>Celkový cholesterol (mmol/l)</b>	4,91 (4,65–5,29)	4,83 (4,46–5,06)	0,17
<b>HDL-cholesterol (mmol/l)</b>	1,2 (1,08–1,32)	1,49 (1,38–1,68)	<b>0,003</b>
<b>LDL-cholesterol (mmol/l)</b>	2,9 (2,68–3,21)	2,8 (2,5–3,11)	0,29

\*  $\chi^2$  test, resp. Fisher exact test



**Obr. 2.** Dispoziční indexy (DI) osob v kvartilech Q1 a Q4. Číselně jsou na osách ISIcomp a IGI vyznačeny hranice kvartilů (Q) těchto indexů inzulínové senzitivity a funkce beta buněk.

**Tab. 3.** Statisticky významné rozdíly ve frekvencích genotypů kandidátních genů mezi jedinci ve spodním (Q1) a horním (Q4) kvartilu dispozičního indexu

Gen; dbSNP ID	Q1 (%)	Q4 (%)	p Fisher exact test
<b>KCNJ11; rs5219</b>			
Glu/Glu	31,4	41,2	<b>0,016</b>
Glu/Lys	45,1	54,9	
Lys/Lys	23,5	3,9	
<b>SLC30A8; rs13266634</b>			
Arg/Arg	68,6	51	<b>0,006</b>
Arg/Trp	17,7	45,1	
Trp/Trp	13,7	3,9	
<b>B2AR; rs1042714</b>			
Gln/Gln	50	31,6	<b>0,009</b>
Gln/Glu	50	50	
Glu/Glu	0	18,4	
<b>PPARA; rs1800206</b>			
Leu/Leu	86,4	100	<b>0,01</b>
Leu/Val	13,6	0	
Val/Val	0	0	

4. energetický metabolismus (*ADIPOQ*, *B2AR*, *B3AR*, *FTO*, *NMB*, *PPARG2*, *PGC1a*, *UCP1*, *UCP2*).

#### Statistická analýza

Výsledky jsou uváděny jako mediány s LCL (low confidential limit) a UCL (upper confidential limit). Získaná data nemají normální rozdělení, proto byl pro porovnání mezi skupinami zvolen neparametrický Mann-Whitneyův test (NCSS 2004, Utah, USA). Četnosti výskytu různých genotypových konfigurací pro jednotlivé polymorfismy byly porovnávány mezi skupinami Fisherovým exaktním testem.

#### VÝSLEDKY

Ve sledovaném souboru bylo celkem 97 potomků diabetiků (63 žen a 34 mužů), medián jejich věku byl 41 let (38,9–45,1) a BMI 25,6 kg/m<sup>2</sup> (24,6–26,1). Kontrolní soubor tvořilo 107 osob (68 žen a 39 mužů) s mediánem věku 41,7 let

(37,9–44,3) a BMI 24,9 kg/m<sup>2</sup> (23,7–26,4). Tyto skupiny se mezi sebou nelišily ve věku, BMI ani v zastoupení mužů a žen.

Biochemické a antropometrické parametry byly porovnávány mezi skupinami s nejnižším (kvartil Q1) a nejvyšším (kvartil Q4) dispozičním indexem (obr. 2, tab. 2).

Skupiny osob v kvartilech Q1 a Q4 se nelišily ve věku ani v zastoupení mužů a žen, ale jedinci v kvartilu Q1, tj. s nejnižšími hodnotami dispozičního indexu měli vyšší hodnoty BMI. Výrazněji se rozdíly v antropometrických parametrech projeví u žen. S nadváhou, případně obezitou v kvartilu Q1, souvisí i vyšší hladiny triglyceridů, volných mastných kyselin a nižší hladiny HDL-cholesterolu. Jedinci s nízkými hodnotami dispozičního indexu měli signifikantně vyšší hladiny lačné i stimulované glykémie oproti lidem s vyššími hodnotami dispozičního indexu a bylo mezi nimi více lidí s porušenou glukózovou tolerancí (IFG i IGT) a přítomností metabolického syndromu. V kvartilu Q1 se také nachází signifikantně více jedinců s diabetickými rodiči než v kvartilu Q4.

Signifikantní rozdíly ve frekvencích genotypů kandidátních genů pro DM2 mezi skupinami v kvartilech Q1 a Q4 jsou uvedeny v tabulce 3. Jedná se geny související s energetickým metabolismem (*B2AR*), lipidovým metabolismem (*PPARA*) a se sekrecí inzulínu (*KCNJ11* a *SLC30A8*).

#### DISKUZE

V celosvětovém měřítku narůstá počet lidí s DM2 a obezitou. Tato onemocnění představují významný medicínský problém, zejména proto, že jsou doprovázena závažnými zdravotními komplikacemi. Léčba diabetu či obezity je dlouhodobá a finančně nákladná. Alarmující je fakt, že kromě zvyšující se prevalence DM2 se významně zvyšuje i prevalence prediabetu, tj. počtu lidí s dysglykemií. Dysglykémie zahrnuje samostatnou lačnou hyperglykémii, postprandiální hyperglykémii, nebo kombinaci obou poruch. Postprandiální hyperglykémie, tj. porušená glukózová tolerance, souvisí především se snížením sekrece inzulínu po jídle (stimulace glukózou) a/nebo s inzulínovou rezistencí periferních tkání. Lačná hyperglykémie vypovídá více o poruše citlivosti zejména jaterních buněk na působení inzulínu.

Specifické funkční testy, na rozdíl od parametrů získaných z bazálních hodnot jako je HOMA nebo QUICKI, vypovídají o dynamice vztahu inzulínové senzitivity a sekrece. Zlatým standardem pro měření inzulínové senzitivity je euglykemický hyperinzulinemický clamp. Clamp však neposkytuje údaje o sekreci inzulínu a tak je nutné využít další testy, např. intravenózní glukózový toleranční test (IVGTT) nebo argininový stimulační test. Funkční testy, které poskytují údaje o inzulínové senzitivě i sekreci jsou intravenózní glukózový test nebo orální glukózový toleranční test (12). V klinické praxi i v epidemiologických studiích se nejvíce používá OGTT, kdy je pacientovi podáno 75 g glukózy nalačno a v půlhodinových intervalech se po dobu 2–3 hodin měří hladiny glukózy a inzulínu, případně C-peptidu v krvi. Vztah inzulínové senzitivity a sekrece inzulínu popsany dispozičním indexem je pro konkrétní stupeň glukózové tolerance konstantní veličina. Vypovídá o schopnosti organismu kompenzovat zhoršení sekrece inzulínu vyšší senzitivitou a naopak zvýšením sekrece vyrovnat nízkou senzitivitu tkání. Ztráta této kompenzační schopnosti vede ke snížení hodnoty dispozičního indexu.

Hodnota dispozičního indexu závisí na použitých indexech inzulínové sekrece a senzitivity. Je doporučováno počítat s indexy, které jsou na sobě co možno nezávislé, tzn. odvozené z různých funkčních testů. Prakticky se však běžně používají i indexy odvozené z jednoho testu, normy dispozičního indexu je třeba stanovit na základě kontrolní skupiny (13).

V této studii jsme na souboru nediabetických jedinců ukázali, že snižující se hodnota dispozičního indexu souvisí s vyšší hmotností, zhoršujícím se lipidovým profilem a vyšší

lačnou i stimulovanou glykemií. Přestože se střední hodnoty sledovaných parametrů pohybovaly víceméně v normě, je jasné, že jedinci s nižšími hodnotami indexu jsou ve větším riziku rozvoje metabolického syndromu a DM2, na což poukazuje i zcela recentní přehledový článek (14).

Důležitým zjištěním v této studii je fakt, že nižší hodnoty dispozičního indexu, které jsou odrazem zhoršující se inzulínové senzitivity a funkce beta buněk, jsou charakteristické pro jedince s pozitivní rodinnou anamnézou DM2. Rodinné studie i studie dvojčat prokázaly heritabilitu jak indexu sekrece inzulínu (rozmezí stanovené heritability v různých studiích: 0,50–0,78), tak v menší míře i indexu inzulínové senzitivity (0,08–0,59) (15). V souladu s výsledky celogenomových studií zaměřených na DM2 jsme prokázali asociaci zhoršené glukózové tolerance (nízké hodnoty dispozičního indexu) s geny souvisejícími se sekrecí inzulínu, v našem případě *KCNJ11* a *SLC30A8*.

Produkt genu *KCNJ11* (Kir6.2 – potassium inward rectifier) je podjednotkou ATP dependentního draselného kanálu pankreatických beta buněk. Kanál je proteinovým komplexem složeným ze dvou podjednotek, podjednotky formující vlastní pór kanálu (Kir 6.2) a regulační podjednotky, která je sulfonyleurovým receptorem (SUR 1). Je to kandidátní gen pro DM2 (16, 17). Polymorfismus Glu23Lys (rs5219) zvyšuje prahovou koncentraci ATP potřebnou pro zahájení sekrece inzulínu, a hraje tak významnou roli v glukózovém metabolismu. V rozsáhlých celogenomových analýzách (18) byla u tohoto polymorfismu potvrzena asociace s DM2.

Protein SLC30A8 je členem rodiny zinkových transportérů. Zinek je důležitý pro syntézu, skladování i sekreci inzulínu. Varianty v genu *SLC30A8* mohou ovlivňovat akumulaci zinku v inzulínových granulech, a ovlivňovat tak stabilitu inzulínu a jeho uvolňování. Nezávisle na sobě potvrdilo několik studií silnou asociaci polymorfismu Arg325Trp (rs13266634) s DM2 (18–20).

Další signifikantní asociaci s nízkou hodnotou dispozičního indexu jsme našli u genů působících v energetickém a lipidovém metabolismu – *B2AR* a *PPARA*.

Beta-2 adrenergní receptor (B2AR) je hlavní lipolytický receptor v lidských tukových buňkách. Gen pro *B2AR* je proto kandidátním genem pro obezitu. Kromě tukové tkáně je exprimován také v kosterních svalech a pankreatických beta-buňkách. Může tak ovlivňovat i citlivost tkání k inzulínu a inzulínovou sekreci. Polymorfismus Gln27Glu (rs1042714) je asociován s obezitou (21), metabolickým syndromem (22) a různými dyslipidemiemi (23, 24). Nicméně závěry studií nejsou vždy jednoznačné, např. dánská studie u téměř 8000 lidí neukázala jednoznačnou asociaci polymorfismu Gln27Glu s obezitou, hypertenzí ani s diabetem (25).

Receptor aktivovaný peroxizomovými proliférátory alfa (PPARA) je exprimován zejména v játrech, ledvinách, srdci a příčně pruhovaném svalstvu. Experimentální studie prokázaly, že PPARA působí jako transkripční regulátor genů zapojených do lipidového metabolismu. Dříve publikované klinické studie poukázaly na vztah polymorfismu Leu162Val (rs1800206) k inzulínové senzitivě (26) a lipidovému metabolismu (27). Asociační studie s diabetem 2. typu však nejsou jednoznačné. Zatímco Andrulionyte et al. (28) potvrdil asociaci polymorfismu Leu162Val s diabetem, Silbernagel et al. (29) neprokázal asociaci s diabetem ani s obezitou.

Asociace kandidátních genů pro diabetes, souvisejících se sekrecí inzulínu, se zdají být konzistentnější napříč publikovanými studiemi, u genů pro inzulínovou senzitivitu a dalších genů tato jednota neplatí. V naší práci jsme potvrdili zhoršující se glukózovou toleranci se dvěma geny, které mají vliv na sekreci inzulínu (*KCNJ11*, *SLC30A8*). U dalšího kandidátního genu *TCF7L2* jsme zaznamenali tendenci k vyššímu zastoupení rizikových genotypů ve skupině s nižším dispozičním indexem, i když rozdíly nebyly statisticky významné (data nejsou uvedena). Stejně tak byla zřejmá, ale statisticky nevýznamná tendence k vyššímu zastoupení rizikových genotypů

polymorfismů v genu *FTO* ve skupině s nízkým dispozičním indexem (data nejsou uvedena), což souvisí s vyššími hodnotami BMI a obvodovými rozměry v této skupině. Zbývající dva geny, u kterých jsme potvrdili asociaci s nižším dispozičním indexem, jsou geny zúčastněné v energetickém a lipidovém metabolismu (*B2AR*, *PPARA*).

Genetická náchylnost ke komplexnímu onemocnění, jakým je diabetes 2. typu, nebo glukózová intolerance obecně, je mozaikou složenou z genů zúčastněných v mnoha vývojových a metabolických drahách, je kombinací genů kandidátních nejen pro diabetes, ale i pro další metabolická onemocnění, např. pro obezitu. Naše studie potvrzuje nejen genetickou determinaci a heritabilitu sekrece inzulínu, ale ukazuje, že dispoziční index je ovlivněn i geny spojenými s energetickým a lipidovým metabolismem.

#### Zkratky

AUC	– plocha pod křivkou glykémie
BMI	– poměr tělesné hmotnosti v kg a výšky v m <sup>2</sup>
DI	– dispoziční index
DM2	– diabetes mellitus 2. typu
HDL	– vysokodenzitní lipoprotein
HOMA	– Homeostatic Model Assessment
IFG	– porušená lačná glykémie
IGI	– inzulínogenní index
IGT	– porušená glukózová tolerance
ISlcomp	– index inzulínové senzitivity
IVGTT	– intravenózní glukózový toleranční test
LDL	– nízkodenzitní lipoprotein
MODY	– Maturity Onset Diabetes of the Young
OGTT	– orální glukózový toleranční test
PCR	– polymerázová řetězová reakce
QUICKI	– Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RFLP	– polymorfismus délky restrikčních fragmentů
SSCP	– polymorfismus jednovláknových řetězců
UCL	– horní hranice konfidenčního intervalu
WHR	– poměr obvodu pasu a obvodu boků

#### LITERATURA

1. Zeggini E, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008; 40: 638–645.
2. Bendlova B, et al. Study of the genetic causes of polygenetically determined endocrinopathies-patience can bring success. *Čas Lék čes* 2007; 146: 198–204.
3. Rich SS, Bergman RN. The genetic basis of glucose homeostasis. *Curr Diabetes Rev* 2005; 1(3): 221–226.
4. Phillips DI, et al. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test šity specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabetic Medicine* 1994; 11: 286–292.
5. Tura A, et al. Insulinogenic indices from insulin and C-peptide: comparison of beta-cell function from OGTT and IVGTT. *Diabetes Res Clin pract* 2006; 72: 298–301.
6. Kahn SE, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1663–1672.
7. Bláha P. ANTROPO- ein Programm für automatische Bearbeitung antropologischer Daten. *Wiss. Zeitschrift der Humboldt-Universität zu Berlin* 1991; 5: 153–156.
8. Matsuda M, et al. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462–1470.
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
10. Bendlová B, Mazura I. Místo molekulární genetiky v endokrinologii. In: Stárka L. Aktuální endokrinologie. Praha: Maxdorf 1999; 42–52.

11. **Bendlová B., Včelák J.** DNA diagnostika. In: Kreze et al. Všeobecná a klinická endokrinologie. Bratislava: Academic Electronic Press 2004; 92–100.
12. **Roden M.** Clinical Diabetes Research: Methods and Techniques. Chichester: John Wiley & Sons 2007.
13. **Pacini G, et al.** Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003; 17: 305–322.
14. **Aschner P.** Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010; 8(3):407–412.
15. **Stumvoll M, Goldstein B, Van Haefen TW.** Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet 2005; 365: 1333–1346.
16. **Riedel MJ, et al.** Current status of the E23K Kir6.2 polymorphism: implications for type-2 diabetes. Hum Genet 2005; 116: 133–145
17. **Villareal DT, et al.** Kir6.2 variant E23K increases ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel activity and is associated with impaired insulin release and enhanced insulin sensitivity in adults with normal glucose tolerance. Diabetes 2009; 58(8): 1869–1878.
18. **Zeggini E, et al.** Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. Science 2007; 316(5829): 1336–1341. Erratum in: Science 2007; 317(5841): 1035–1036.
19. **Sladek R, et al.** A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. Nature 2007; 445(7130): 881–885.
20. **Scott LJ, et al.** A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. Science 2007; 316(5829): 1341–1345.
21. **Large V, et al.** Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. J Clin Invest 1997; 100: 3005–3013.
22. **Dallongeville J., et al.** The gly16-arg16 and gln27-glu27 polymorphisms of beta-2-adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men. J Clin Endocr Metab 2003; 88: 4862–4866.
23. **Iwamoto N, et al.** Gln27Glu beta2-adrenergic receptor variant is associated with hypertriglyceridemia and the development of fatty liver. Clin Chim Acta 2001; 314(1–2): 85–91.
24. **Carlsson M, et al.** Common variants in the beta2-(Gln27Glu) and beta3-(Trp64Arg)—adrenoceptor genes are associated with elevated serum NEFA concentrations and type II diabetes. Diabetologia 2001; 44(5): 629–636.
25. **Gjesing AP, et al.** Studies of the associations between functional beta2-adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7,808 white subjects. Diabetologia 2007; 50(3): 563–568.
26. **Bossé Y, et al.** Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. Nat Genet 2010; 42(7): 579–589.
27. **Tai ES, et al.** Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study. J Nutr 2005; 135(3): 397–403.
28. **Andrulionyte L, et al.** Single nucleotide polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha gene (PPARA) influence the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial. Diabetes 2007; 56(4): 1181–1186.
29. **Silbernagel G, et al.** The L162V polymorphism of the peroxisome proliferator activated receptor alpha gene (PPARA) is not associated with type 2 diabetes, BMI or body fat composition. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009; 117(3): 113–118.

*Podpořeno grantem IGA MZ ČR NS/10209-3/2009.*

*Všem lékařům a sestřám z oddělení funkční diagnostiky pod vedením prof. MUDr. K. Vondry, DrSc. děkujeme za technické zajištění funkčních testů. Děkujeme i všem dobrovolníkům za účast ve studii.*

## VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích  
*neopomíjeli citovat domácí autorů.*

Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.

Děkujeme za porozumění a spolupráci.

*Redakční rada Časopisu lékařů českých*



## PŮVODNÍ PRÁCE

# Současný stav stravování a pohybové aktivity ve vztahu k obezitě u sedmiletých dětí – studie WHO

Radka Braunerová<sup>1</sup>, Marie Kunešová<sup>1</sup>, Bohuslav Procházka<sup>2</sup>,  
Jana Vignerová<sup>3</sup>, Jana Pařízková<sup>1</sup>, Jitka Riedlová<sup>3</sup>,  
Hana Zamrazilová<sup>1</sup>, Martin Hill<sup>1</sup>, Alena Šteflová<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Endokrinologický ústav Praha, Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity

<sup>2</sup>Pediatrická ambulance, Kutná Hora

<sup>3</sup>Státní zdravotní ústav, Praha

<sup>4</sup>Kancelář WHO v České republice, Praha

## SOUHRN

**Východisko.** Obezita v dětství je celosvětově závažným zdravotním problémem. Srovnání trendů ve vývoji prevalence obezity mezi jednotlivými zeměmi musí být prováděno standardizovanými postupy. WHO/Europe v roce 2006 zahájila projekt „Childhood Obesity Surveillance Initiative“, jejímž cílem je v evropských zemích monitorovat prevalenci dětské obezity a faktorů s ní souvisejících. V tomto článku předkládáme výsledky české části tohoto projektu týkající se stravování a pohybové aktivity.

**Metody a výsledky.** Soubor tvořilo 1704 sedmiletých dětí, které byly vyšetřeny v roce 2008 svým pediatrem (měření základních antropometrických charakteristik). Byly vyplněny dotazníky o stravovacích návycích, pohybové aktivitě, rodině a školním prostředí. Statistické metody. Vícerozměrná regrese s redukcí dimenzionality (obousměrná ortogonální projekce do latentní struktury) a ANOVA. Frekvence příjmu nízkotučného mléka pozitivně korelovala s BMI ( $p = 0,0001$ ), frekvence konzumace plnotučného mléka negativně korelovala s BMI ( $p = 0,005$ ). Tyto výsledky zřejmě odrážejí úpravu diety u dětí se stoupající hmotností. Větší frekvence preventivních programů zaměřených na zdravý životní styl ve škole byla negativně asociována s BMI ( $p = 0,026$ ).

**Závěry.** Konzumace nízkotučného mléka je u sedmiletých dětí asociována s vyšším BMI, naopak konzumace plnotučného mléka s nižším BMI. Preventivní programy ve škole mají žádoucí efekt na hmotnost dětí.

**Klíčová slova:** dětská obezita, stravovací návyky, prevence.

## SUMMARY

**Braunerová R, Kunešová M, Procházka B, Vignerová J, Pařízková J, Riedlová J, Zamrazilová H, Hill M, Šteflová A. Relation between dietary and physical activity patterns and obesity in seven year old children – current situation – WHO study**

**Background.** Childhood obesity is a global health problem. For monitoring of trends in obesity prevalence and comparison between countries standardized methods are necessary. WHO/Europe launched the “Childhood Obesity Surveillance Initiative” project in 2006 aiming to monitor childhood obesity and associated factors in European countries. This paper provides an overview of the situation in the Czech Republic with focus on diet and physical activity.

**Methods and Results.** The cohort included 1704 seven-year olds who were examined by paediatricians in 2008 (essential anthropometric measurements). Questionnaires on children's eating habits, physical activity, family, and school environment were filled in. Statistical methods employed. Multivariate regression with reduction of dimensionality (bi-directional orthogonal projection to the latent structure), one-way ANOVA.

Low-fat milk intake frequency was positively correlated with BMI ( $p = 0.0001$ ), while full-fat milk intake was negatively correlated ( $p = 0.005$ ). These results probably reflect the change in the diet due to increasing BMI. Number of preventive school programmes aimed on health promotion was negatively associated with BMI ( $p = 0.026$ ).

**Conclusions.** Surprisingly, low-fat milk consumption was associated with higher BMI in seven years old children, while full-fat milk consumption was associated with lower BMI. School preventive programmes positively affect children's weight.

**Key words:** childhood obesity, eating habits, prevention.

Br.

Čas Lék čes 2010; 149: 533–536

## Adresa pro korespondenci:

MUDr. Radka Braunerová, Ph.D.  
Endokrinologický ústav, Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity  
Národní 8, 116 94 Praha 1  
fax: +420 224 905 325, e-mail: rbraunerova@endo.cz

## ÚVOD

Prevalence obezity celosvětově stoupá. Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) mělo v roce 2005 přibližně 1,6 miliardy dospělých osob (starších 15 let) nadváhu a nejméně 400 milionů bylo obézních. WHO předpokládá, že v roce 2015 bude přibližně 2,3 miliardy osob trpět nadváhou a více než 700 milionů obezitou. Tímto zdravotním problémem jsou postiženy také děti – odhaduje se, že více než 22 milionů dětí mladších 5 let je obézních (1). Za posledních 20 let se prevalence obezity v dětské populaci zvýšila trojnásobně. Přibližně jedna pětina až jedna třetina dětí, které mají nadváhu v předškolním věku, ji bude mít také v dospělosti. U starších dětí a adolescentů vzrůstá pravděpodobnost nadváhy pokračující do dospělosti až na 50 % (1). Obezita v dětství vede ke zvýšenému výskytu komplikujících nemocí (např. hypertenze (2), dyslipidémie, časný rozvoj aterosklerózy, kardiovaskulární choroby a ortopedické problémy). V dospělosti zvyšuje morbiditu i mortalitu, a to nejen nepřímo zvýšením rizika rozvoje obezity v pozdějším věku, ale i přímo jakožto nezávislý rizikový faktor výše uvedených chorob (3, 4). Již v časném dětství můžeme u obézních dětí zachytit metabolické změny, především dyslipidémii a známky inzulinové rezistence, které mohou vést až k rozvoji metabolického syndromu. Ovlivněn je také kardiovaskulární systém dítěte, značné procento dětí má arteriální hypertenzi a v dospělosti tromboembolickou chorobu. Již v dětství mohou vznikat cévní varikózní změny. U obézních pubertálních chlapců může docházet k hypogonadismu díky zvýšené aktivitě aromatázy konvertující androgeny na estrogény. U dívek s těžším stupněm obezity bývá přítomen syndrom polycystických ovarií. Výrazné změny probíhají na skeletu, vzhledem ke zrychlenému metabolismu kostí u rostoucího dítěte. Dochází ke vzniku skoliózy, hrudní kyfózy a přetížení dolních končetin včetně vzniku artritických změn (5). Obézní děti často trpí také psychickými a sociálními problémy, a to již od předškolního věku. Mimo jiné mívají zhoršené pocity psychického zdraví, nižší sebehodnocení, bývají vystaveny posměchu, trpí pocity méněcennosti, častěji se u nich vyskytuje deprese (6).

Jedinou možností jak zastavit epidemii obezity u dětí je prevence, neboť léčba bývá obtížná. Proto je nutné mít dobře fungující systém sloužící k dlouhodobému sledování prevalence obezity, jejího vývoje v čase a také faktorů, které ji ovlivňují. Pouze některé státy Evropy (mezi nimi Česká republika) monitorují výskyt obezity na národní úrovni. V České republice mají dlouholetou tradici antropologické výzkumy dětí a mládeže, a to již od roku 1895 (7). Srovnání na mezinárodní úrovni je v současné době složité, neboť chybí standardizované postupy. Proto v roce 2006 Regionální kancelář WHO pro Evropu zahájila projekt „Childhood Obesity Surveillance Initiative“ (COSI) zaměřený na dlouhodobé monitorování vývoje nadváhy a obezity u dětí ve věku 6–9 let. Prvního kola tohoto projektu se zúčastnilo 13 evropských zemí (Belgie, Bulharsko, Česká republika, Kypr, Irsko, Itálie, Litva, Lotyšsko, Malta, Norsko, Portugalsko, Slovinsko a Švédsko). V tomto článku prezentujeme data z české části studie se zaměřením na stravování a pohybovou aktivitu dětí ve školním prostředí i v rodině.

## SOUBOR DĚTÍ A POUŽITÉ A METODY

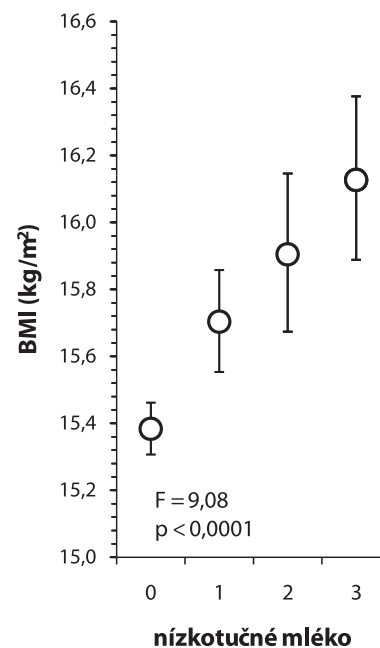
Soubor tvořilo 1704 sedmiletých dětí (rozmezí 6,5–7,5 let), které byly během roku 2008 vyšetřeny svým dětským lékařem v rámci preventivní prohlídky či při návštěvě pro běžné onemocnění. Celkem se na studii podílelo 46 pediatrů. Nejprve rodiče podepsali informovaný souhlas s účastí dítěte ve studii. Poté bylo provedeno základní antropometrické měření (výška, hmotnost, obvod pasu a boků). Dále rodiče vyplnili dotazník týkající se životního stylu dítěte (pohybová aktivita, stravovací návyky) a socioekonomických charakteristik rodiny (vzdělání, zaměstnání a zdravotní stav rodičů, počet členů

domácnosti, typ bydlení, místo bydliště, region apod.). Pediatr nebo pracovník Endokrinologického ústavu jakožto národního koordinačního centra kontaktoval ředitele či jiného zástupce školy a vyplnil dotazník zaměřený na školní prostředí. Zjišťovaly se možnosti stravování – školní jídelna, automaty na jídlo a nápoje včetně sortimentu, dostupnost ovoce a zeleniny, nabídka mléka a mléčných výrobků za dotovanou cenu, nabídka sladkostí a slaných pochutin ve škole, možnosti pohybové aktivity – v rámci vyučování, o přestávkách, sportovní kroužky a dále organizování projektů týkající se podpory zdravého životního stylu apod.

Data byla statisticky zpracována pomocí programu SIMCA firmy UMETRICS, Umeå. Byly použity tyto metody: vícerozměrná regrese s redukcí dimenzionality (obousměrná ortogonální projekce do latentní struktury) a ANOVA.

## VÝSLEDKY

Prevalence obezity u sedmiletých dětí v České republice v roce 2008 byla 5,4 % dívek a 8,2 % chlapců. Nadváhou či obezitou dohromady trpělo 12,7 % dívek a 15 % chlapců. Data byla vyhodnocena na základě českých referenčních údajů (V. celostátní antropologický výzkum (8)). Z analýzy dat získaných z dotazníků vyplněných rodiči týkajícími se příjmu potravy dětí byla zjištěna statisticky významná asociace body mass indexu (BMI) s konzumací mléka. Čím častěji děti pijí nízkotučné mléko, tím mají větší BMI (graf 1). Naopak u plnotučného mléka je závislost opačná – častější konzumaci odpovídá nižší BMI (graf 2). V grafech 3 a 4 jsou uvedena data získaná ze školních dotazníků. Vidíme zde vztah BMI

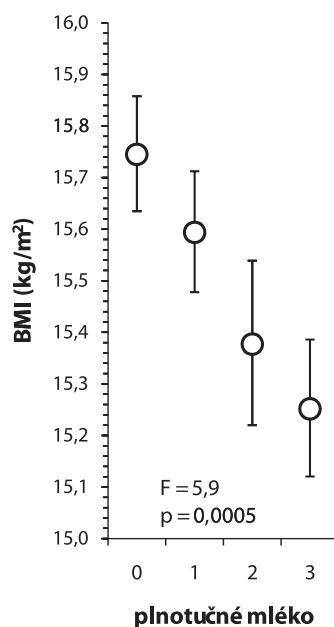


**Graf 1.** Konzumace nízkotučného mléka a BMI

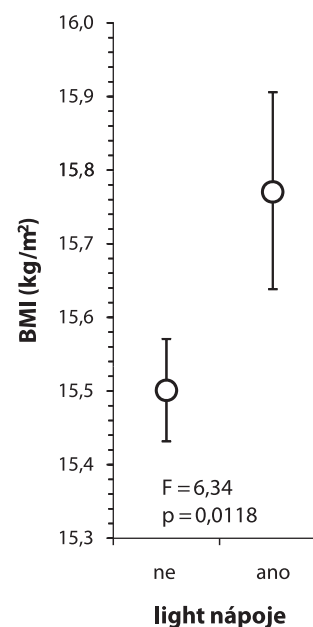
0 = nikdy, 1 = 1–3 dny v týdnu, 2 = 4–6 dní v týdnu, 3 = každý den

a dostupnosti (tj. zda mohou děti tyto nápoje získat ve škole, ať už ve školní jídelně či v nápojových automatech) studených nápojů bez cukru či dietních (light) nápojů. Pokud jsou tyto nápoje dostupné, je BMI vyšší. Korelace mezi BMI a množstvím času stráveného u televize či počítače, ať již ve všední den nebo o víkendech, nebyla statisticky významná, byl patrný pouze trend k vyššímu BMI při vyšším počtu hodin takto strávených.

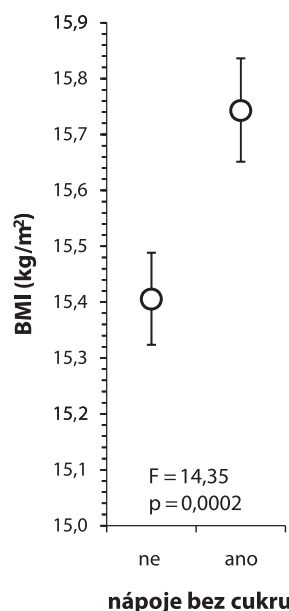
Důležitým výsledkem je statisticky významný pozitivní vliv počtu projektů podporujících zdravý životní styl na hmotnost



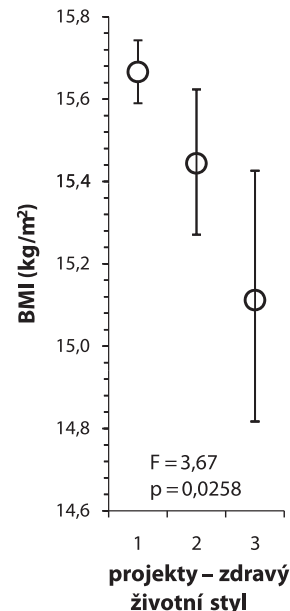
**Graf 2.** Konzumace plnotučného mléka a BMI  
0 = nikdy, 1 = 1–3 dny v týdnu, 2 = 4–6 dni v týdnu, 3 = každý den



**Graf 4.** Dostupnost dietních (light) nápojů ve škole a BMI



**Graf 3.** Dostupnost chlazených nápojů bez cukru ve škole a BMI



**Graf 5.** Projekty podporující zdravý životní styl organizované školou  
1 = nebyly organizovány, 2 = jen pro některé děti,  
3 = pro všechny děti

děti. Děti, které navštěvovaly školy častěji organizující takovéto projekty, měly významně nižší BMI (graf 5).

## DISKUZE

Výsledky vyplývající ze zpracovaných dat jsou poměrně překvapivé. Očekávali jsme spíše asociaci nižších hodnot BMI s konzumací nízkotučného mléka a dostupností neslazených a dietních nápojů a naopak asociaci vyššího BMI s konzumací plnotučného mléka, jak je obvykle publikováno (9, 10), případně se u mladších dětí souvislost neprojeví, jak uvádí O'Connor (11). Výsledky zjištěné v naší studii lze vysvětlit tím, že podávání nízkotučného mléka a neslazených nápojů, tedy nápojů doporučených při redukčních dietách, je spíše důsledkem nadměrné hmotnosti než její příčinou. Je

možné, že rodiče, případně i děti samy, dávají přednost nízkotučnému mléku před plnotučným, právě když dítě již problémy s váhou má. Ve věku 7 let je méně pravděpodobný pozitivní vliv vyšší konzumace tučnějšího mléka na BMI, který byl ukázán u dvouletých dětí (12).

Ve školách s větším procentem obézních dětí by se mohl uplatňovat obdobný přístup, kdy při uvědomění si stávajícího problému může vedení školy usilovat o zajištění nabídky neslazených a dietních nápojů s cílem napomoci úpravě hmotnosti dětí. Pozitivní korelace konzumace slazených nápojů s BMI dítěte byla opakovaně prokázána (13), v této studii jsme však tento vztah nepotvrdili, důvodem může být stahování slazených nápojů ze školních automatů. Vliv školního prostředí na dětskou obezitu se jeví jako zásadní. Jednou z důležitých strategií jak snížit příjem energie z nutričně chudých energeticky bohatých potravin je právě vyloučení slazených nápojů ze školních jídelen a automatů (14, 15).

Na rozdíl od řady autorů, kteří prokázali souvislost mezi časem stráveným u televize či počítače a BMI dětí (16, 17), my jsme pozorovali pouze tendenci k této závislosti. Skupina dětí, která ve volném čase nepracuje s počítačem nebo nesleduje televizi, měla nízkou četnost, možná proto zůstaly výsledky pod hranicí statistické významnosti.

Vztah počtu školních projektů zaměřených na zdravý životní styl s BMI sedmiletých dětí potvrzuje jejich důležitost a význam ve smyslu ovlivnění hmotnosti dětí a získání vhodných nutričních a pohybových návyků již v mladším školním věku.

Kromě životního stylu dítěte může mít na BMI vliv řada genetických a epigenetických faktorů, zejména časná postnatální výživa, která ovlivňuje jak vzrůst (18) tak množství tělesného tuku (19, 20).

## ZÁVĚR

Častější konzumace nízkotučného mléka a dostupnost neslazených a dietních nápojů ve škole je asociována s vyšším BMI, zatímco vyšší příjem plnotučného mléka je asociován s nižším BMI. Větší počet preventivních programů propagujících zdravý životní styl ve školách má příznivý vliv na hmotnost sedmiletých dětí v České republice.

## Zkratky

BMI – body mass index

COSI – Childhood Obesity Surveillance Initiative

WHO – Světová zdravotnická organizace

## LITERATURA

1. **WHO/Europe.** Nutrition. Facts and figures. .
2. **Procházka B, Stožický F.** Výskyt rizikových faktorů ischemické choroby srdeční u dětí. *Cor Vasa* 2009; 51: 397–403.
3. **Krassas GE, Tzotzas T.** Do obese children become obese adults: childhood predictors of adult disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 1(Suppl 3): 455–459.
4. **Freedman DS, et al.** The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103: 1175–1182.
5. **Lisá L.** Typy a následky dětské obezity. In: Pařízková J, Lisá L, et al. *Obezita v dětství a dospívání.* Praha: Galén 2007; 107–124.
6. **Fraňková S.** Psychologické aspekty dětské obezity. In: Pařízková J, Lisá L, et al. *Obezita v dětství a dospívání.* Praha: Galén 2007; 175–192.
7. **Matiegka J.** Somatologie školní mládeže. Praha: Nakladatelství české akademie věd a umění 1927.
8. **Lhotská L, et al.** V. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 1991 (České země). *Antropometrické charakteristiky.* Praha: Státní zdravotní ústav 1993.
9. **Libuda L., Kersting M.** Soft drinks and body weight development in childhood: is there a relationship? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 596–600.
10. **James J, Kerr D.** Prevention of childhood obesity by reducing soft drinks. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(Suppl 2): S54–S57.
11. **O'Connor TM, et al.** Beverage intake among preschool children and its effect on weight status. *Pediatrics* 2006; 118: e1010–e1018.
12. **Huh SY, et al.** Prospective association between milk intake and adiposity in preschool-aged children. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 563–570.
13. **Kunešová M, et al.** Overweight in Czech children and adolescents – association with parental obesity and socioeconomic factors. *J Publ Health* 2007; 15: 163–170.
14. **Briefel RR, et al.** School food environments and practices affect dietary behaviors of US public school children. *J Am Diet Assoc* 2009; 109(Suppl 2): S91–S107.
15. **Fox MK, et al.** Association between school food environment and practices and body mass index of US public school children. *J Am Diet Assoc* 2009; 109( Suppl 2): S108–S117.
16. **Bener A.** Obesity and low vision as a result of excessive Internet use and television viewing. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 21 (Epub ahead of print).
17. **Davison KK.** Cross-sectional and longitudinal associations between TV viewing and girls' body mass index, overweight status, and percentage of body fat. *J Pediatr* 2006; 149: 32–37.
18. **Zamrazilová H, et al.** Vliv časné postnatální výživy u předčasně narozených dětí na jejich antropometrické a hormonální charakteristiky ve věku 10 let. *Čas Lék čes* 2007; 146: 278–283.
19. **Rolland-Cachera MF, et al.** Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 573–578.
20. **Pařízková J.** Interaction between physical activity and nutrition early in life and their impact on later development. *Nutr Res Rev* 1998; 11: 71–90.

Podpořeno grantem NS/9832-4 IGA MZ ČR.

## PŮVODNÍ PRÁCE

# Redukce abdominální obezity a kardiometabolických rizik u obézních adolescentů krátkodobým lázeňským redukčním programem

Petr Hlavatý, Hana Zamrazilová, Marie Kunešová, Lenka Dušátková,  
Barbora Sedláčková, Vojtěch Hainer  
Endokrinologický ústav Praha

## SOUHRN

**Východisko.** Již u dětí a adolescentů je nadváha a obezita spojena s řadou metabolických a kardiovaskulárních komplikací. Závažnost obezity v dětském věku spočívá i v jejím častém přetrvávání do dospělosti. Obezita je významným časným rizikovým faktorem pro morbiditu a mortalitu v dospělosti. Cílem této studie bylo sledování změn vybraných antropometrických parametrů a kardiometabolických rizik u dospívajících s nadváhou a s obezitou během čtyřtýdenního lázeňského redukčního programu.

**Metody a výsledky.** Do studie bylo zařazeno 342 adolescentů (121 chlapců, 221 dívek) ve věku 13,0–17,9 let ( $14,9 \pm 1,4$  let) s nadváhou nebo obezitou (BMI  $30,1 \pm 4,4$ ), kteří podstoupili čtyřtýdenní lázeňský redukční program. Data jsou uváděna jako průměr  $\pm$  SD. Byly sledovány antropometrické (tělesná výška a hmotnost, obvod pasu, sagitální abdominální rozměr, množství celkového a trunkálního tuku a stupeň zmnožení viscerálního tuku), klinické (krevní tlak) a biochemické (celkový, HDL- a LDL-cholesterol, triacylglyceroly, glykémie, inzulín) parametry. Vyšetření byla provedena na začátku redukčního programu a po 4 týdnech. Pro statistické vyhodnocení dat byla použita ANOVA. V odpovědi na redukční režim došlo u všech subjektů k signifikantnímu poklesu výchozí tělesné hmotnosti ( $-6,3 \pm 2,3$  %), procenta celkového tělesného ( $-2,7 \pm 2,5$  %) a trunkálního ( $-2,5 \pm 1,5$  %) tuku, stupně zmnožení viscerálního tělesného tuku ( $-2,1 \pm 2,8$ ), jakož i ke zmenšení obvodu pasu ( $-4,7 \pm 3,2$  cm) a sagitálního abdominálního rozměru ( $-1,0 \pm 1,8$  cm). Byly zaznamenány pozitivní změny v lipidovém spektru a pokles inzulínové rezistence zjišťované pomocí HOMA-IR indexu. Zároveň se významně snížil jak systolický, tak diastolický krevní tlak.

**Závěry.** Krátkodobý redukční program vede u adolescentů k signifikantní redukci tělesné hmotnosti, trunkálního a viscerálního tuku a kardiometabolických rizik.

**Klíčová slova:** obezita, kardiometabolická rizika, redukční program, viscerální tuk, trunkální tuk, obvod pasu, sagitální abdominální rozměr, adolescenti.

## SUMMARY

**Hlavatý P, Zamrazilová H, Kunešová M, Dušátková L, Sedláčková B, Hainer V. Reduction of abdominal obesity and cardiometabolic health risks in obese adolescents in response to a short-term spa weight management program**

**Background.** Overweight and obesity is associated with metabolic and cardiovascular complications even in children and adolescents. Obesity in childhood represents a serious health problem, as an obese child frequently remains obese subject in adulthood. Obesity is also an important early risk factor for morbidity and mortality in adulthood. The aim of this study was to follow changes in selected anthropometric parameters and cardiometabolic risks in overweight and obese adolescents in response to a 4-week spa weight management program.

**Methods and Results.** The studied cohort included 342 adolescents (boys,  $n = 121$ , girls,  $n = 221$ ); mean age ( $\pm$  SD)  $14.9 \pm 1.4$  years (range 13.0 to 17.9 years) with overweight or obesity, mean BMI ( $\pm$  SD)  $30.1 \pm 4.4$  kg/m<sup>2</sup> who underwent a 4-week spa weight management program. Anthropometric (body height and weight, waist circumference, sagittal abdominal diameter, total body fat and intra-abdominal fat), clinical (blood pressure) and biochemical (total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, triglycerides, glucose, insulin) parameters were studied. All examinations were conducted before and after a 4-week weight management program. Statistical evaluation of the data was performed by ANOVA. The data are expressed as means  $\pm$  SD. In response to treatment all subjects demonstrated significant decreases in initial body weight ( $-6.3 \pm 2.3$  %), percent of total fat ( $-2.7 \pm 2.5$  %), percent of trunk fat ( $-2.5 \pm 1.5$  %), degree of enlargement in visceral fat stores ( $-2.1 \pm 2.8$ ), as well as reductions in waist

**Adresa pro korespondenci:**

MUDr. Petr Hlavatý  
Oddělení obezitologie, Endokrinologický ústav  
Národní 8, 116 94 Praha 1  
fax: +420 224 905 105, e-mail: phlavaty@endo.cz

circumference ( $-4.7 \pm 3.2$  cm) and sagittal abdominal diameter ( $-1.0 \pm 1.8$  cm). Positive changes in lipid profile and decrease in insulin resistance as measured by HOMA-IR were also recorded together with significant reductions in both systolic and diastolic blood pressures.

**Conclusions.** Short-term weight management program in adolescents led to significant reductions in body weight, trunk and visceral fat and cardiometabolic health risks.

**Key words:** obesity, cardiometabolic health risks, weight management program, visceral fat, trunk fat, waist circumference, sagittal abdominal diameter, adolescents. HI.

*Čas Lék čes 2010; 149: 537–541*

## ÚVOD

Obezita je charakterizována zvýšeným podílem tukové tkáně v organismu. U dětí a adolescentů je spojena s řadou zdravotních problémů a je významným časným rizikovým faktorem morbidity a mortality v dospělosti (1–3). Závažnost obezity v dětském věku spočívá i v jejím častém přetrvávání do dospělosti. Až 80 % obézních dětí se stává obézními dospělými (4). Řada metabolických a kardiovaskulárních komplikací obezity je přítomna již u dětí a dospívajících. Nejčastější komplikací je inzulínová rezistence s hyperinzulinémií (5, 6). Dále jsou často přítomny kardiovaskulární komplikace (3, 7), dyslipidémie (8) a diabetes mellitus 2. typu (2, 9).

Podle 6. celostátního antropologického výzkumu z roku 2001 byla prevalence nadváhy u dětí ve věku 6–11 let 8,9 % u chlapců a 8,5 % u dívek. Obézních bylo 6,6 % chlapců a 5,6 % dívek (10). Z výsledků studie České obezitologické společnosti z roku 2005 vyplývá další nárůst nadváhy a obezity v dětské populaci. U dětí ve věku 6–12 let má nadváhu nebo je obézních 20 %, ve věkové skupině 13–17 let je to 11 % (11).

Pro diagnostiku nadváhy a obezity se nejčastěji využívá stanovení indexu tělesné hmotnosti (body mass index – BMI). Absolutní hodnoty BMI jsou však u dětí a dospívajících nižší než u dospělých a jsou závislé na věku a pohlaví. Proto se pro jejich interpretaci používají percentilové grafy (12, 13). K posouzení nadváhy a obezity jsou u dětí starších 5 let a u adolescentů využívány percentilové grafy BMI. Hodnoty mezi 90. až 97. percentilem jsou považovány za nadváhu, hodnoty nad 97. percentilem znamenají obezitu (14). Měření obvodu pasu (15) nebo posouzení poměru obvodu pasu/výška (16) představují nevhodnější a jednoduchý prostředek k diagnostice abdominální obezity.

Výsledky studií sledujících vliv krátkodobého redukčního programu u dospělých ukazují, že pokles tělesné hmotnosti o 5–10 % oproti výchozí hmotnosti je asociovan s významným zlepšením kardiomtabolických komplikací obezity. Tento úbytek hmotnosti vede ke zlepšení lipidového profilu (17, 18), úpravě parametrů glukózového metabolismu (19) a k poklesu krevního tlaku (20). Studie sledující vliv krátkodobého redukčního režimu u dětí prokázaly obdobné příznivé výsledky (21–23).

Léčba nadměrné hmotnosti u dětí spočívá především v úpravě stravovacích návyků a zvýšení pohybové aktivity. Cílem úpravy jídelníčku není výrazná redukce energetického příjmu, ale zejména úprava skladby stravy. Jde o omezení příjmu jídel typů fast-food, sladkostí, slazených nápojů a zvýšení příjmu zeleniny, celozrnných obilovin, polotučných mléčných výrobků, libového masa a ryb. K dosažení těchto změn se dobře uplatňují skupinové redukční kurzy, kterých se mají účastnit i rodiče, individuální terapie nebo krátkodobé lázeňské pobyty.

Cílem této studie bylo sledování změn vybraných antropometrických parametrů a kardiomtabolických rizik u adolescentů s nadváhou a obezitou v odpověď na čtyřtýdenní lázeňský redukční program.

## SOUBOR ADOLESCENTŮ A POUŽITÉ METODY

### Sledovaný soubor

Do studie bylo zařazeno 342 adolescentů (121 chlapců, 221 dívek) ve věku 13,0–17,9, průměrný věk 14,9 let  $\pm$  1,4 (SD) s nadváhou nebo obezitou, průměrné BMI 30,1 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  4,4 (SD), kteří podstoupili čtyřtýdenní lázeňský redukční program. Cílem programu byla úprava energetického příjmu dle nutričních doporučení pro jednotlivé věkové skupiny, omezení příjmu tuků (< 30 % energetického příjmu) a jednoduchých sacharidů, pravidelnost příjmu potravy (tři hlavní jídla a dvě svačiny denně). Dieta byla připravena pod dohledem nutričního terapeuta. Součástí redukčního režimu byla i pravidelná pohybová aktivita střední intenzity v trvání alespoň 4 hodiny denně a kognitivně behaviorální terapie.

### Metodika

Klinická a biochemická vyšetření byla provedena na začátku redukčního programu a po 4 týdnech.

### Klinická vyšetření

Tělesná hmotnost byla měřena pomocí bioimpedančního přístroje Tanita BC 418 MA (Tanita Corporation, Tokyo, Japan; přesnost 0,1 kg). Tělesná výška byla stanovena stadiometrem (přesnost 0,1 cm). Obvod pasu byl měřen pomocí krejčovského metru (přesnost 0,1 cm) v horizontální rovině uprostřed vzdálenosti mezi dolním okrajem žeber a horním okrajem kyčelní kosti. Sagitální abdominální rozměr (SAD) byl stanoven pomocí pelvimetru ve vzpřímené poloze změřením vzdálenosti mezi přední stěnou břicha a zády ve střední čáře v horizontální rovině ve výši L4/5.

Množství celkového tuku, trunkálního tuku a množství beztukové hmoty bylo měřeno pomocí bioimpedančního přístroje Tanita BC 418 MA (Tanita Corporation, Tokyo, Japan). Stupeň zmoženosti viscerálního tuku byly stanoveny pomocí přístroje Tanita AB-140 ViScan (Tanita Corporation, Tokyo, Japan). Měření byla provedena dle doporučených postupů stanovených výrobcem se zvláštním zřetelem na zajištění adekvátní hydratace.

Krevní tlak byl měřen vsedě za klidových podmínek pomocí digitálního tlakoměru Omron i – C10 (Omron, Kyoto, Japan) s použitím odpovídající manžety. Měření bylo provedeno 2× a z naměřených hodnot byl vypočten průměr.

### Biochemická vyšetření

Odběr krve byl proveden ráno, po minimálně 10 hodinách lačnění. Laboratorní vyšetření byla provedena v laboratoři Endokrinologického ústavu na přístrojích Integra 400+, Modular E170 a Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH., Mannheim, Germany). Byly sledovány následující parametry: celkový cholesterol, HDL-cholesterol a LDL-cholesterol, triacylglyceroly, glykémie, inzulín, C-peptid. Inzulínová rezistence byla stanovena pomocí indexu HOMA-IR (24).

## Statistická analýza

## VÝSLEDKY

Pro statistické vyhodnocení dat byla použita ANOVA. Pro statistickou analýzu byl použit software Statgraphics Centurion XV (Statpoint Inc., Warrenton, Virginia, USA).

Základní charakteristika sledovaného souboru na začátku studie je uvedena v tabulce 1. Hodnota BMI u všech sledova-

Tab. 1. Základní charakteristiky sledovaného souboru

	Chlapci (n = 121)	Dívky (n = 221)	Celkem (n = 342)	p
Věk (roky)	14,6 ± 1,2	15,0 ± 1,5	14,9 ± 1,4	< 0,01
<b>Antropometrické ukazatele</b>				
výška (cm)	171,4 ± 9,8	165,2 ± 6,8	167,4 ± 8,5	< 0,001
tělesná hmotnost (kg)	92,8 ± 20,0	84,1 ± 14,3	87,2 ± 17,01	< 0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,3 ± 4,8	30,7 ± 4,1	30,9 ± 4,4	(NS)
obvod pasu (cm)	98,1 ± 10,7	89,4 ± 8,4	92,5 ± 10,2	< 0,001
sagitální abdominální rozměr (cm)	26,5 ± 3,8	24,8 ± 3,3	25,4 ± 3,6	< 0,001
tělesný tuk (kg)	32,3 ± 11,2	32,9 ± 9,9	32,7 ± 10,3	(NS)
tělesný tuk (%)	34,1 ± 6,6	38,5 ± 5,5	36,9 ± 6,2	< 0,001
beztuková hmota (kg)	60,6 ± 11,8	51,1 ± 6,1	54,5 ± 9,7	< 0,001
trunkální tuk (kg)	13,6 ± 4,6	15,0 ± 5,1	14,6 ± 4,9	(NS)
trunkální tuk (%)	30,2 ± 8,6	33,4 ± 4,5	32,3 ± 7,1	< 0,001
viscerální tuk (stupeň)	22,0 ± 7,8	11,1 ± 3,4	15,0 ± 7,5	< 0,001
<b>Krevní tlak</b>				
systolický (mm Hg)	122,6 ± 12,1	114,9 ± 10,5	117,7 ± 11,7	< 0,001
diastolický (mm Hg)	78,2 ± 9,3	75,5 ± 7,9	76,5 ± 8,5	< 0,010
<b>Biochemické ukazatele</b>				
cholesterol (mmol/l)	4,3 ± 0,8	4,3 ± 1,0	4,3 ± 0,9	(NS)
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	(NS)
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,6 ± 0,7	2,6 ± 0,9	2,6 ± 0,8	(NS)
triacylglyceroly (mmol/l)	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,5	(NS)
glykémie (mmol/l)	5,0 ± 0,4	4,8 ± 0,9	4,9 ± 0,8	(NS)
inzulín (mIU/l)	16,3 ± 9,3	14,2 ± 7,6	14,9 ± 8,3	< 0,050
HOMA-IR	3,7 ± 2,2	3,1 ± 1,8	3,3 ± 2,0	< 0,050

p – diference mezi chlapci a dívkami; (NS) nevýznamné

Tab. 2. Změna antropometrických a biochemických ukazatelů po 4 týdenním redukčním programu

	Chlapci (n = 121)	Dívky (n = 221)	Celkem (n = 342)
<b>Antropometrické ukazatele</b>			
tělesná hmotnost (kg)	-6,6 ± 2,6 *	-5,0 ± 2,1 *	5,6 ± 2,4 *
tělesná hmotnost (%)	-7,1 ± 2,3 *	-5,9 ± 2,2 *	-6,3 ± 2,3 * +
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-2,2 ± 0,8 *	-1,8 ± 0,7 *	-2,0 ± 0,8 * +
obvod pasu (cm)	-6,1 ± 3,6 *	-4,0 ± 2,8 *	-4,7 ± 3,2 * +
sagitální abdominální rozměr (cm)	-1,4 ± 1,7 *	-0,8 ± 1,8 *	-1,0 ± 1,8 * +
tělesný tuk (kg)	-5,6 ± 3,0 *	-3,6 ± 2,6 *	-4,3 ± 2,9 * +
tělesný tuk (%)	-3,7 ± 2,6 *	-2,2 ± 2,3 *	-2,7 ± 2,5 * +
beztuková hmota (kg)	-1,0 ± 2,3 (NS)	-1,4 ± 2,0 (NS)	-1,3 ± 2,1 (NS)
trunkální tuk (kg)	-2,2 ± 1,3 *	-1,6 ± 1,5 *	-1,8 ± 1,5 * +
trunkální tuk (%)	-3,5 ± 1,7 *	-2,0 ± 1,5 §	-2,5 ± 1,5 * +
viscerální tuk (stupeň)	-3,7 ± 4,0 *	-1,3 ± 1,2 *	-2,1 ± 2,8 * +
<b>Krevní tlak</b>			
systolický (mm Hg)	-4,2 ± 12,0 *	-3,1 ± 10,8 *	-3,5 ± 11,2 *
diastolický (mm Hg)	-3,3 ± 11,4 *	-2,3 ± 9,1 *	-2,6 ± 10,0 *
<b>Biochemické ukazatele</b>			
cholesterol (mmol/l)	-1,0 ± 0,6 *	-0,6 ± 0,6 *	-0,7 ± 0,6 * +
HDL-cholesterol (mmol/l)	-0,1 ± 0,2 *	-0,1 ± 0,2 *	-0,1 ± 0,2 *
LDL-cholesterol (mmol/l)	-0,8 ± 0,5 *	-0,5 ± 0,5 *	-0,6 ± 0,6 * +
triacylglyceroly (mmol/l)	-0,3 ± 0,5 *	-0,1 ± 0,4 *	-0,1 ± 0,4 * +
glykémie (mmol/l)	-0,1 ± 0,6 (NS)	-0,0 ± 0,5 (NS)	-0,0 ± 0,5 (NS)
inzulín (mIU/l)	-2,0 ± 11,4 *	-1,6 ± 8,6 *	-1,8 ± 9,7 *
HOMA-IR	-0,5 ± 3,0 *	-0,4 ± 2,1 *	-0,4 ± 2,5 *

významnost změny \* p < 0,001; § p < 0,05; (NS) nevýznamné  
+ významná diference mezi chlapci a dívkami

ných subjektů byla v pásmu nadváhy nebo obezity, tedy nad 90. percentilem dle percentilového grafu. Rozdíl hodnot BMI u dívek a u chlapců nebyl statisticky významný. U dívek byly významně nižší hodnoty obvodu pasu, SAD, množství beztukové hmoty a stupně zmnožení viscerálního tuku stanovených pomocí bioimpedance. Naopak signifikantně vyšší hodnoty u dívek jsme naměřili u podílu celkového tělesného tuku i trunkálního tuku na tělesné hmotnosti. Změny sledovaných antropometrických a biochemických parametrů jsou uvedeny v tabulce 2. U všech subjektů došlo k signifikantnímu poklesu tělesné hmotnosti. Na tomto poklesu se nejvíce podílela redukce množství celkového tělesného tuku a tuku na trupu. Zároveň došlo k poklesu stupně zmnožení viscerálního tuku stanovené pomocí bioimpedance, obvodu pasu a SAD. U všech těchto sledovaných parametrů byl pokles signifikantně větší u chlapců než u dívek. Významnost změn byla u většiny parametrů zachována i po adjustaci na změnu hmotnosti. Ke ztrátě významnosti došlo u poklesu množství trunkálního a viscerálního tuku a u změny velikosti SAD. U hodnot beztukové hmoty stanovené pomocí bioimpedance jsme naměřili pouze minimální, statisticky nevýznamný pokles. Hodnoty však nepřekročily hranici významnosti ani při hodnocení celého sledovaného souboru, ani při hodnocení chlapců a dívek samostatně.

V biochemických parametrech jsme zaznamenali významné změny v lipidovém spektru. Signifikantně se snížila hladina celkového cholesterolu, LDL i HDL cholesterolu a triacylglycerolů. U hodnot glykémie jsme nezaznamenali žádnou změnu, došlo však ke snížení hladiny inzulínu nalačno a k poklesu HOMA-IR indexu. V odpověď na redukční režim rovněž významně poklesly hodnoty systolického i diastolického krevního tlaku. Při sledování změn samostatně u chlapců a u dívek byl signifikantně nižší pokles v hodnotách celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolů u dívek. Intersexuální rozdíly ve změnách glykémie, inzulínémie, HOMA-IR a krevního tlaku nebyly významné.

## DISKUZE

Krátkodobý lázeňský redukční program vedl u sledovaných adolescentů k signifikantní redukci tělesné hmotnosti. Z výsledků zároveň vyplývá, že na tomto poklesu se významně podílel zejména pokles celkového tělesného tuku z 34,1 % na 30,3 % u chlapců a z 38,5 % na 36,3 % u dívek. Pokles trunkálního tuku se podstatně podílel (ze 40 % u chlapců a 44 % u dívek) na poklesu celkového tuku.

S ohledem na kardiometabolická rizika obezity je však důležité hodnotit zejména množství viscerálního tuku (25, 26). Nedávná studie ukázala, že zvýšené množství viscerálního tuku je spojeno s porušenou citlivostí k působení inzulínu, zvýšením hladiny triacylglycerolů a snížením HDL cholesterolu (27). Přesné stanovení množství viscerálního tuku v běžné klinické praxi je však obtížné. Z běžných antropometrických metod lze k určení množství viscerálního tuku použít měření obvodu pasu nebo stanovení SAD. Tyto parametry významně korelují s hodnotami viscerálního tuku naměřenými jak pomocí CT, tak NMR (28–30). Tyto speciální zobrazovací metody poskytují velmi přesné výsledky, jejich využití je však určeno zejména pro výzkumné účely. V poslední době se však objevují i bioimpedanční přístroje, které umožňují stanovení množství viscerálního tuku (31–33).

V naší recentní studii jsme porovnávali u adolescentů hodnoty trunkálního a viscerálního tuku naměřené pomocí bioimpedančního přístroje ViScan a hodnoty naměřené duální rentgenovou absorpcimetrií a MRI. Bioimpedanční přístroj ViScan se ukázal jako spolehlivý nástroj pro posouzení množství trunkálního tuku. K posouzení jeho výhod oproti antropometrickým měřením v hodnocení viscerálního tuku u adolescentů je potřeba dalších studií (33). V této studii jsme naměřili statisticky významné poklesy jak v hodnotách obvo-

du pasu a SAD, tak i v redukci množství trunkálního tuku a množství viscerálního tuku měřeného pomocí přístroje ViScan. Pozorovaný pokles v parametrech charakterizujících abdominální obezitu byl významně vyšší u chlapců než u dívek. Možným vysvětlením je vyšší fyzická aktivita u chlapců než u dívek. Studie zaměřené na vliv tělesné aktivity ukazují, že tělesná aktivita může významně přispět k preferenčnímu snížení množství abdominálního tělesného tuku (34–36). Existuje několik studií zaměřených na pozitivní vliv snížení nadměrné hmotnosti u adolescentů. Výsledky jsou ovšem často hodnoceny pro obě pohlaví dohromady (21, 37, 38).

Nicméně nedávná studie Knöpfli et al., která sledovala vliv komplexního programu zahrnujícího kalorické omezení, každodenní fyzickou aktivitu a změny chování po dobu osmítýdenní hospitalizace, potvrdila naše výsledky. U chlapců byl prokázán větší úbytek hmotnosti i výraznější pokles celkového tělesného tuku v porovnání s dívkami (39). Podobně větší hmotnostní úbytky u chlapců byly popsány i ve studii sledující starší děti a adolescenty, kteří se účastnili táborů zaměřených na hubnutí (40).

Krátkodobý lázeňský redukční program vedl ke zlepšení citlivosti na inzulín. Došlo k poklesu inzulínu a HOMA-IR indexu, zatímco hodnoty glykémie nalačno zůstaly bez významné změny. Tato zlepšená citlivost k působení inzulínu může souviset se současným poklesem množství viscerálního tuku. Tento závěr je podpořen i studií u starších obézních mužů a žen, ve které vedl pokles viscerálního tuku ke zlepšení metabolismu glukózy a snížení rezistence vůči inzulínu (36). V naší studii byla redukce abdominální obezity spojená se zlepšením lipidového profilu, který zahrnoval snížení hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolů. Zaznamenali jsme však i menší, přesto signifikantní pokles HDL-cholesterolu. Podobný pokles hladiny HDL-cholesterolu bývá popisován u krátkodobých redukčních režimů, při dlouhodobém udržení dosažených úbytků hmotnosti hladiny HDL-cholesterolu stoupají na původní hodnoty (41). Podstatné snížení BMI a obvodu pasu provázené zlepšením lipidového profilu a citlivosti k inzulínu, které jsme zaznamenali v naší studii, bylo prokázáno i ve studii obézních dospívajících chlapců po dvouměsíčním programu kombinujícím mírnou fyzickou aktivitu a dietní omezení (42).

Úbytek hmotnosti doprovázený snížením množství viscerálního tuku a kardiometabolických rizik během krátkodobého redukčního programu je nepochybným závěrem naší studie. Udržení dosaženého poklesu hmotnosti, změn chování a zdravotních dopadů je ovšem potřeba sledovat v dalších dlouhodobých studiích. Je však zřejmé, že dlouhodobé udržení úbytku hmotnosti dosaženého během krátkodobého redukčního programu není možné bez pomoci rodiny, školy a skupinově orientovaných programů.

## ZÁVĚR

Naše studie hodnotila účinnost čtyřtýdenního lázeňského redukčního programu, který zahrnoval dietu s nízkým obsahem tuků, pravidelnou fyzickou aktivitu a kognitivně behaviorální terapii. Prokázali jsme, že i krátkodobý redukční program vede nejen k signifikantnímu poklesu tělesné hmotnosti, ale také k redukci abdominální obezity a s ní souvisejících kardiometabolických rizik.

### Zkratky

BMI	– index tělesné hmotnosti (body mass index)
CT	– počítačová tomografie (computed tomography)
HDL	– lipoproteiny o vysoké hustotě (high-density lipoproteins)
HOMA-IR	– homeostatic model assessment (insulin resistance)
LDL	– lipoproteiny o nízké hustotě (low-density lipoproteins)



NMR – magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)  
SAD – sagitální abdominální rozměr  
(sagittal abdominal diameter)

## LITERATURA

- Daniels, S.** The consequences of childhood overweight and obesity. *Future Child* 2006; 16: 47–67.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al.** Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362–2374.
- Cali AMG, Caprio S.** Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: S31–S36.
- Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, et al.** Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med* 1993; 22: 167–177.
- Caprio S.** Insulin resistance in childhood obesity. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab* 2002; 15(Suppl 1): 487–492.
- Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, et al.** Prevalence and determinants of insulin resistance among US adolescents. A population-based study. *Diabetes Care* 2006; 29: 2427–2432.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al.** Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650–1655.
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, et al.** The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103: 1175–1182.
- Kaufman FR.** Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(Suppl 2): 737–744.
- Bláha P, Vignerová J, Riedlová J, et al.** VI. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže. *Čes.-slov. Pediat.* 2003; 58: 766–770.
- Kunešová M, Hainer V.** Životní styl a obezita v ČR. *STEM/MARK a.s.*, 2006.
- Reilly JJ.** Diagnostic accuracy of the BMI for age in paediatrics. *Int J Obes* 2006; 30: 595–597.
- Must A, Anderson SE.** Body mass index in children and adolescents: considerations for population-based applications. *Int J Obes* 2006; 30: 590–594.
- Lisá L, Kytarová J, Stožický F, et al.** Doporučený postup prevence a léčby dětské obezity. *DMEV* 2008; 3: 140–144.
- McCarthy HD, Ellis SM, Cole TJ.** Central overweight and obesity in British youth aged 11–16 years: cross sectional surveys of waist circumference. *Br Med J* 2003; 326: 624–627.
- Reilly JJ, Kelly J, Wilson DC.** Accuracy of simple clinical and epidemiological definitions of childhood obesity: systematic review and evidence appraisal. *Obes Rev* 2010 (Epub ahead of print).
- Brook RD, Bard RL, Glazewski L, et al.** Effect of short-term weight loss on the metabolic syndrome and conduit vascular endothelial function in overweight adults. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1012–1016.
- Noakes M, Clifton PM.** Weight loss and plasma lipids. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 65–70.
- Racette SB, Weiss EP, Hickner RC, et al.** Modest weight loss improves insulin action in obese African Americans. *Metabolism* 2005; 54: 960–965.
- Bihan H, Takbou K, Cohen R, et al.** Impact of short-duration lifestyle intervention in collaboration with general practitioners in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2009; 35: 185–191.
- Kirk S, Zeller M, Claytor R, et al.** The relationship of health outcomes to improvement in BMI in children and adolescents. *Obes Res* 2005; 13: 876–882.
- Reinehr T, Andler W.** Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child* 2004; 89: 419–422.
- Sung RY, Yu CW, Chang SK, et al.** Effects of dietary intervention and strength training on blood lipid level in obese children. *Arch Dis Child* 2002; 86: 407–410.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
- Ho TF.** Cardiovascular risks associated with obesity in children and adolescents. *Ann Med Singapore* 2009; 38: 48–49.
- Kim JA, Park HS.** Association of abdominal fat distribution and cardiometabolic risk factors among obese Korean adolescents. *Diabetes Metab* 2008; 34: 126–130.
- Taksali SE, Caprio S, Dziura J, et al.** High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent. A determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes* 2008; 57: 367–371.
- Sampaio LR, Simões EJ, Assis AM, et al.** Validity and reliability of the sagittal abdominal diameter as a predictor abdominal fat. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 980–986.
- Zamboni M, Turcato E, Armellini F, et al.** Sagittal abdominal diameter as a practical predictor of visceral fat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 655–660.
- Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, et al.** Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes* 2006; 30: 23–30.
- Ryo M, Maeda K, Onda T, et al.** A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance. *Diabetes Care* 2005; 28: 451–453.
- Nagai M, Komiya H, Mori Y, et al.** Development of a new method for estimating visceral fat area with multi-frequency bioelectrical impedance. *Tokohu J Exp Med* 2008; 214: 105–112.
- Zamrazilová H, Hlavatý P, Dušátková L, et al.** Nová jednoduchá metoda stanovení viscerálního a trunkálního tuku pomocí bioelektrické impedance: Srovnání s magnetickou rezonancí a duální rentgenovou absorpcimetrií u českých adolescentů. *Čas Lék Čes* 2010; 149: 417–422.
- Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, et al.** Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 323–330.
- Irving BA, Davis CK, Brock DW, et al.** Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 1863–1872.
- O'Leary VB, Marchetti CM, Krishnan RK, et al.** Exercise-induced reversal of insulin resistance in obese elderly is associated with reduced visceral fat. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1584–1589.
- Wabitsch M, Braun U, Heinze E, et al.** Body composition in 5–18-y-old obese children and adolescents before and after weight reduction as assessed by deuterium dilution and bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 1–6.
- Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, et al.** Body-fat distribution and changes in the atherogenic risk-factor profile in obese adolescent girls during weight reduction. *Am J Clin Nutr.* 1994; 60: 54–60.
- Knöpfli BH, Radtke T, Lehmann M, et al.** Effects of a multidisciplinary inpatient intervention on body composition, aerobic fitness, and quality of life in severely obese girls and boys. *J Adolesc Health* 2008; 42: 119–127.
- Huelsing J, Kanafani N, Mao J, et al.** Camp jump start: effects of a residential summer weight-loss camp for older children and adolescents. *Pediatrics* 2010; 125: 884–890.
- Noakes M, Clifton PM.** Weight loss and plasma lipids. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 65–70.
- Ben Ounis O, Elloumi M, Ben Chiekh I, et al.** Effects of two-month physical-endurance and diet-restriction programmes on lipid profiles and insulin resistance in obese adolescent boys. *Diabetes Metab* 2008; 34: 595–600.

Podpořeno grantem č. CZ0123 z Norska prostřednictvím Norského finančního mechanismu.

Poděkování: MUDr. R. Dudkovi, Odborný léčebný ústav Metylovi-  
ce; MUDr. L. Vašíčkové, Léčebna Dr. L. Filipa, Poděbrady; MUDr. H.  
Maršálkové, Olivova dětská léčebna, Říčany; MUDr. L. Šuglové,  
Hamzova odborná léčebna pro děti a dospělé, Luže - Košumberk;  
MUDr. J. Kotkovi, Státní léčebné lázně Bludov; MUDr. K. Bednaříko-  
vé, Jihomoravské dětské centrum specializované zdravotní péče,  
Křetín; MUDr. J. Virčíkové, Lázeňská léčebna Mánes, Karlovy Vary;  
Mgr. R. Poděbradské, Lázně Dolní Lipová

## PŮVODNÍ PRÁCE

# Změny plazmatických hladin obestatinu a ghrelinu po podání rozpustné vlákniny s glukózou a samotné vlákniny zdravým ženám a pacientkám s bulimia nervosa

<sup>1</sup>Hana Doubková, <sup>1</sup>Jana Kopečková, <sup>1</sup>Dana Sedláčková,  
<sup>3</sup>Martin Haluzík, <sup>1</sup>Hana Kvasničková, <sup>2</sup>Hana Papežová,  
<sup>1</sup>Vojtěch Hainer, <sup>1</sup>Jara Nedvídková

<sup>1</sup>Endokrinologický ústav Praha, Laboratoř klinické a experimentální neuroendokrinologie

<sup>2</sup>Univerzita Karlova Praha, 1. lékařská fakulta, Psychiatrická klinika VFN

<sup>3</sup>Univerzita Karlova Praha, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika VFN

## SOUHRN

**Východisko.** Nedávný objev nového peptidového hormonu obestatinu, odvozeného od stejného genu jako ghrelin, přidal další poznatky ke komplexnosti fyziologie ghrelinu. I tak však zůstává nezodpovězených mnoho otázek, včetně vlivu složení potravy na regulaci orexigenního ghrelinu a obestatinu považovaného spíše za anorexigen. V této studii byl sledován vliv složení kalorické a nekalorické potravy na plazmatické hladiny ghrelinu a obestatinu u zdravých žen ( $n = 6$ ; věk  $23,83 \pm 1,1$  let; BMI  $20,85 \pm 0,87$  kg/m<sup>2</sup>) a u žen s bulimia nervosa ( $n = 6$ ; věk  $26,6 \pm 5,2$  let; BMI  $19,2 \pm 1,44$  kg/m<sup>2</sup>) charakterizovaných abnormálním jídelním chováním a narušenou energetickou rovnováhou.

**Metody a výsledky.** Plazmatické hladiny ghrelinu a obestatinu byly měřeny po celonočním hladovění před a po podání rozpustné vlákniny nebo vlákniny s glukózou. Hladiny hormonů byly stanoveny pomocí radioimunologických kitů. U obou skupin žen se hladiny ghrelinu a obestatinu po podání rozpustné vlákniny v průběhu křivky významně neměnily. Po podání rozpustné vlákniny s glukózou byl zjištěn významný pokles ghrelinu i obestatinu u pacientek s bulimia nervosa i u zdravých žen, a to postupně v prvních 30–90 minutách po požití. Poté se hladiny obou hormonů vracely k preprandiálním hodnotám.

**Závěry.** Postprandiální plazmatické hladiny ghrelinu i obestatinu klesají v závislosti na kalorickém obsahu potravy u zdravých žen i u pacientek s bulimia nervosa.

**Klíčová slova:** bulimia nervosa, ghrelin, obestatin, rozpustná vláknina.

## SUMMARY

**Doubková H, Kopečková J, Sedláčková D, Haluzík M, Kvasničková H, Papežová H, Hainer V, Nedvídková J.**  
*Changes of plasma obestatin and ghrelin levels after soluble fiber with glucose and after fiber alone in healthy women and in patients with bulimia nervosa*

**Background.** The recent identification of obestatin, a novel peptide hormone derived from the same gene as ghrelin, has added further complexity to ghrelin physiology. Despite the rapid progress, many questions remain unanswered, including the regulation of orexigen ghrelin and putative anorexigen obestatin secretion by food composition in humans. The present study was undertaken to investigate the influence of caloric and noncaloric food on plasma ghrelin and obestatin concentrations in healthy women ( $n = 6$ ; age  $23.83 \pm 1.1$  years; BMI  $20.85 \pm 0.87$  kg/m<sup>2</sup>) and in bulimia nervosa patients ( $n = 6$ ; age  $26.6 \pm 5.2$  years; BMI  $19.2 \pm 1.44$  kg/m<sup>2</sup>), characterized by abnormal eating behaviour and imbalance in energy homeostasis.

**Methods and Results.** After overnight fasting, plasma ghrelin and obestatin were measured by commercial radioimmunoassay kits before and after consumption of soluble fiber alone or with glucose. In both groups plasma ghrelin and obestatin levels did not change after fiber alone, but decreased after fiber with glucose. During 30–90 min after ingestion we observed significant decrease ( $p < 0.05$ ) of plasma ghrelin and obestatin levels after soluble fiber with glucose in healthy women and also in patients with bulimia nervosa, after then the levels of both hormones started to increase to preprandial levels.

**Conclusions.** We conclude that postprandial ghrelin and obestatin plasma levels decrease in relation to caloric content of the meal in healthy women and in patients with bulimia nervosa.

**Key words:** bulimia nervosa, ghrelin, obestatin, fiber.

Do.

Čas Lék čes 2010; 149: 542–545

## Adresa pro korespondenci:

RNDr. Jara Nedvídková, PhD.

Endokrinologický ústav

Národní 8, 116 94 Praha 1

fax: +420 224 905 325, e-mail: jnedvidkova@endo.cz

## ÚVOD

Peptidy, které jsou produkty osy gastrointestinální trakt – mozek, se významnou měrou podílejí na regulaci energetické homeostázy a jídelního chování u člověka. Mezi tyto peptidy patří gastrointestinální hormon ghrelin a nedávno objevený obestatin (1, 2). Ghrelin je produkovan převážně v žaludku, ale jeho exprese byla zjištěna i v dalších periferních a centrálních tkáních. Předpokládá se, že ghrelin je orexigenním faktorem, který stimuluje příjem potravy a moduluje energetickou rovnováhu (3). Gastrointestinální peptid obestatin byl objeven Zhangem et al. (4) jako produkt posttranslační úpravy preproghrelinové molekuly, podobně jako je tomu u ghrelu. Zhang et al. a také další autoři (4, 5) pozorovali, že injekční aplikace obestatinu do třetí mozkové komory myši navodila omezení příjmu potravy. Většina autorů pozdějších studií však anorexigenní vlastnosti obestatinu neprokázala (6–9). V naší předchozí studii jsme pozorovali zvýšené bazální plazmatické hladiny jak ghrelu, tak obestatinu u pacientek s anorexia nervosa a nižší bazální plazmatické hladiny ghrelu a obestatinu u obézních osob (10).

Při zpracování potravy v gastrointestinálním traktu je významná aktivace chemo- a mechanoreceptorů. Objem jídla nebo jeho složení jsou kontrolovány zpětnovazebnými signály sytosti ze žaludku, tenkého střeva, jater a tukových zásob. Jak ghrelin, tak obestatin jsou po příjmu potravy uvolňovány do krevního oběhu. Optimalizují trávicí proces, podílejí se na energetické rovnováze organismu a ovlivňují jeho fyziologický stav a jídelní chování. Dosud je málo známo o vlivu složení potravy na plazmatické hladiny ghrelu a obestatinu u člověka. Významnou esenciální komponentou zdravé výživy je kromě živin (nutrientů) také rozpustná vláknina známá svým vysokým sytícím efektem.

Cílem této studie bylo sledování vlivu rozpustné vlákniny (Psyllium) a rozpustné vlákniny obohacené glukózou ve stejném objemu na postprandiální plazmatické hladiny orexigenního ghrelu a putativního anorexigenu obestatinu u zdravých kontrolních žen a u žen s onemocněním bulimia nervosa (BN) s narušeným jídelním chováním a poruchami energetické rovnováhy (11).

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací a byla schválena etickou komisí Endokrinologického ústavu v Praze. Všechny účastnice podepsaly před zahájením studie informovaný souhlas s účastí ve studii.

Sledovaný soubor tvořilo šest žen s onemocněním bulimia nervosa diagnostikovaným podle DSM-IV (4<sup>th</sup> edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 1994), (věk  $26,6 \pm 5,2$  let; BMI  $19,2 \pm 1,44$  kg/m<sup>2</sup>), hospitalizovaných na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN v Praze, a šest zdravých žen (věk  $23,83 \pm 1,1$  let; BMI  $20,85 \pm 0,87$  kg/m<sup>2</sup>). Pacientky s BN byly klinicky stabilizované a relativně v dobrém zdravotním stavu s výjimkou jejich narušeného jídelního chování a amenorey. U těchto pacientek byla průměrná frekvence přejídání a zvracení  $2,8 \times$  za den a průměrná délka onemocnění poruchou příjmu potravy 5 let a 6 měsíců. Všechny nemocné se zúčastnily studie týden po jejich přijetí k hospitalizaci na psychiatrické klinice. Zdravé kontrolní ženy netrpěly žádným akutním ani chronickým onemocněním, při odběrech krve byly ve folikulární fázi menstruačního cyklu. Obě skupiny žen naposledy konzumovaly potravu v 18.00 hodin v den před experimentem a byly požádány o celonoční hladovění. Všechny účastnice studie se dostavily k odběrům do Endokrinologického ústavu v 7.00 hodin ráno. Studie trvala 4 hodiny a sestávala z konzumace rozpustné vlákniny a krevních odběrů. Před jejím zahájením bylo měřeno tělesné složení metodou bioimpedance (Tanita, Japan), výška a hmotnost probandek a bylo provedeno standardní lékařské vyšetření.

## Popis studie

Každá účastnice studie vypila během 15 minut 4 gramy rozpustné vlákniny (Psyllium) ve 300 ml vody (celkový energetický obsah 0,48 kJ). Po uplynutí jednoho týdne se týž ženy účastnily experimentu, při kterém během 15 minut vypily Psyllium obohacené o 78 g glukózy, společně rozpouštěné ve 300 ml vody (celkový energetický obsah 1255,5 kJ). V obou testech byla vláknina smíchána s vodou 12 hodin před konzumací.

**Tab. 1.** Preprandiální (0 min) a postprandiální (30, 60, 90, 150, 210 min) hladina plazmatického ghrelu a obestatinu u pacientek s BN a u kontrolních žen. Počet kontrolních žen i pacientek je 6, hodnoty jsou uvedeny jako průměr  $\pm$  SEM

Pacientky s BN						
	0 min	30 min	60 min	90 min	150 min	210 min
Obestatin 1 (pg/ml)	249 $\pm$ 42,5*	245 $\pm$ 41,0	253 $\pm$ 40,3	253 $\pm$ 42	267 $\pm$ 29,0*	264 $\pm$ 46,4
Obestatin 2 (pg/ml)	239 $\pm$ 42,3*	216 $\pm$ 38,4*	223 $\pm$ 45*	222 $\pm$ 44,2*	232 $\pm$ 24,7	243 $\pm$ 23,6
GhreTot 1 (pg/ml)	1288 $\pm$ 362	1321 $\pm$ 338	1309 $\pm$ 338	1314 $\pm$ 346	1330 $\pm$ 427	1403 $\pm$ 392*
GhreTot 2 (pg/ml)	1178 $\pm$ 290	1025 $\pm$ 185*	934 $\pm$ 181,4*	942 $\pm$ 156*	1001 $\pm$ 136,5*	1092 $\pm$ 235,4
Zdravé kontroly						
	0 min	30 min	60 min	90 min	150 min	210 min
Obestatin 1 (pg/ml)	208 $\pm$ 80	199 $\pm$ 58,0	217 $\pm$ 41,4	204 $\pm$ 46,6	205 $\pm$ 49,5	225 $\pm$ 48
Obestatin 2 (pg/ml)	217 $\pm$ 41,7	193 $\pm$ 43,3*	200 $\pm$ 32,7*	185 $\pm$ 37,2*	209 $\pm$ 48,7	228 $\pm$ 46,7
GhreTot 1 (pg/ml)	794 $\pm$ 303,5	815 $\pm$ 341	861 $\pm$ 250,4	798 $\pm$ 352,3	799 $\pm$ 274	910 $\pm$ 318*
GhreTot 2 (pg/ml)	859 $\pm$ 316,3	730 $\pm$ 297*	662 $\pm$ 242*	676 $\pm$ 273,4*	772 $\pm$ 260,7*	968,3 $\pm$ 334*

GhreTot 1 – plazmatické hladiny ghrelu po podání rozpustné vlákniny

GhreTot 2 – plazmatické hladiny ghrelu po podání rozpustné vlákniny s glukózou

Obestatin 1 – plazmatické hladiny obestatinu po podání rozpustné vlákniny

Obestatin 2 – plazmatické hladiny obestatinu po podání rozpustné vlákniny s glukózou

+ hladina významnosti  $p < 0,05$  bazální hodnoty obestatinu v plazmě mezi skupinami

\*označuje rozdíl v hladině hormonu ve srovnání s preprandiální hodnotou (čas 0 min), hladina významnosti  $p < 0,05$

Sledovaným ženám byla v 7.30 hodin po celonočním půstu odebrána krev z loketní žíly do zkumavek s Na<sub>2</sub>EDTA a aprotininem (inhibice proteáz) pro získání plazmy. První odběr byl proveden před jídlem v čase 0 a další odběry následovaly po jídle v časech 30, 60, 90, 150 a 210 minut. Bezprostředně po odběru byla krev uložena do ledové lázně, centrifugována 20 minut při 4° C a získaná plazma byla zamražena při -30° C až do doby stanovení vzorků (tab. 1).

### Analýza vzorků

Immunoreaktivita plazmatického obestatinu byla měřena komerčním radioimunologickým (RIA) kitem společnosti Phoenix Pharmaceuticals Inc., Belmont, CA, USA. Intra- a interassay variabilita byla 5,0 % a 14,2 %, senzitivita byla 50 pg/ml. Celkový plazmatický ghrelin byl stanoven komerčním kitem společnosti Linco Research, Inc., St. Charles, Missouri, USA. Intra- a interassay variabilita pro celkový ghrelin byla 6,4 % a 16,3 %, sensitivita byla 93 pg/ml.

### Statistická analýza

Závislost hormonálních hladin na statutu pacienta a fázi jídelního testu byla vyhodnocena s užitím ANOVA modelu pro opakovaná měření zahrnujícího faktory subjekt, status pacienta a fáze jídelního testu. ANOVA model následovala vícenásobná porovnávání s užitím metody nejmenšího významného rozdílu. Pro testování byla zvolena hladina statistické významnosti  $p < 0,05$ . Z důvodu negaussovského rozdělení u všech závisle proměnných byly tyto podrobeny mocninným transformacím k dosažení distribuční symetrie a konstantního rozptylu v datech i reziduích.

## VÝSLEDKY

V naší studii jsme zjistili postprandiální pokles plazmatických hladin celkového ghreluinu a obestatinu po konzumaci rozpustné vlákniny obohacené o glukózu, a to u zdravých žen i pacientek s BN. Bazální plazmatické hladiny ghreluinu nebyly u kontrolních žen a pacientek s BN významně odlišné, i když byl pozorován trend k vyšším hladinám u pacientek s BN (velké individuální odchylky). Bazální plazmatické hladiny obestatinu byly u pacientek s bulimia nervosa významně vyšší ( $p < 0,05$ ).

Celkový plazmatický ghrelin poklesl u kontrolních žen z průměrné bazální hodnoty  $859 \pm 316$  pg/ml na  $662 \pm 242$  pg/ml v 60. minutě (největší pokles,  $p < 0,05$ ). Podobně poklesla u zdravých žen plazmatická hladina obestatinu z průměrné bazální hodnoty  $217 \pm 41$  na  $185 \pm 37$  pg/ml v 90. minutě po podání vlákniny s glukózou (největší pokles,  $p < 0,05$ ). U pacientek s BN poklesl celkový plazmatický ghrelin po podání vlákniny s glukózou z průměrné hladiny  $1178 \pm 290$  pg/ml na hodnotu  $934 \pm 181$  pg/ml v 60. minutě (největší pokles,  $p < 0,05$ ). Plazmatické hladiny obestatinu poklesly u pacientek s BN po podání vlákniny s glukózou z průměrné bazální hodnoty  $239 \pm 42$  pg/ml na  $216 \pm 38$  pg/ml ve 30. min (největší pokles,  $p < 0,05$ ). Podání samotné rozpustné vlákniny nevedlo ke statisticky významným změnám v plazmatických hladinách sledovaných hormonů, a to jak u zdravých žen, tak u pacientek s BN. Výjimkou byly hodnoty v poslední 210. minutě, kdy došlo k signifikantnímu zvýšení plazmatických hladin ghreluinu oproti preprandiálním hodnotám u obou sledovaných skupin (pacientky s BN:  $1403 \pm 392$  pg/ml vs.  $1288 \pm 362$  pg/ml,  $p < 0,05$ ; kontroly:  $910 \pm 318$  pg/ml vs.  $794 \pm 303$ ,  $p < 0,05$ ).

## DISKUZE

V této studii byl sledován vliv konzumace nekalorické a kalorické stravy o stejném objemu na plazmatické hladiny orexigenního hormonu ghreluinu a putativního anorexigenu obestatinu v postprandiální době u zdravých žen a pacientek s BN. Tyto dva gastrointestinální hormony jsou intenzivně sledovány. Předpokládá se, že se významně uplatňují v poruchách regulace příjmu potravy a pocitu sytosti, kam jsou řazeny zejména pacientky s onemocněním anorexia a bulimia nervosa. V předcházející studii jsme pozorovali podobný pokles plazmatických hladin ghreluinu a obestatinu u zdravých žen po snídani s převážujícím sacharidovým obsahem. Ukázali jsme, že sekrece obestatinu je vyšší ve srovnání s ghrelinem u BN pacientek v porovnání s jejich sekrecí u zdravých žen (2).

V této studii jsme pozorovali signifikantně vyšší bazální plazmatické hladiny obestatinu ( $p < 0,05$ ), ne však ghreluinu (vyšší rozptyl hodnot), u pacientek s BN oproti kontrolním ženám, přestože obě skupiny měly obdobný body mass index (BMI). Tanaka et al. (12) pozoroval vyšší hladiny ghreluinu u pacientek s BN se stejným BMI, jako měly zdravé ženy. Konzumace rozpustné vlákniny obohacené glukózou vyvolala u našich probandek pokles plazmatických hladin jak ghreluinu, tak i obestatinu. Sekrece ghreluinu a obestatinu je stimulovaná řadou faktorů, jako jsou nervové faktory (prostřednictvím n. vagus), mechanické (distenze žaludku) nebo chemické faktory (obsah a složení makronutrientů v potravě). Odpověď plazmatického ghreluinu na stravu může být ovlivněna typem nutričních a celkovým energetickým obsahem dané potravy, jak jsme již dříve, podobně jako i jiní autoři, pozorovali u pacientek s mentální anorexií po standardní snídani (1, 13–15). Námi pozorovaný pokles plazmatických hladin ghreluinu a současně i obestatinu po podání vlákniny s glukózou může poukazovat na význam jak ghreluinu, tak obestatinu při regulaci příjmu potravy u lidí.

Neočekávaně jsme pozorovali, že po podání samotné rozpustné vlákniny jak zdravým ženám, tak pacientkám s BN nedošlo k významným změnám v plazmatických hladinách ghreluinu i obestatinu s výjimkou posledního sledovaného času (210. minuta). To znamená, že pokles plazmatického ghreluinu a obestatinu byl odlišný po kalorické a nekalorické stravě u obou sledovaných skupin.

Shiia et al. (16) zjistili u zdravých osob, že plazmatická hladina ghreluinu klesá rovněž po intravenózním podání glukózy, což znamená, že sekrece ghreluinu nemusí být ovlivněna jen průchodem jídla žaludkem, tedy jeho expanzí (16). Tyto nálezy by mohly ukazovat, že akutní odpověď plazmatické hladiny ghreluinu a obestatinu je pouze částečně závislá na přítomnosti potravy v žaludku, ale pravděpodobně také závislá na nutriční hodnotě potravy a její odezvě ve změně hladiny glukózy v krvi a aktivaci jiných tkání mimo žaludek. Záleží i na trvání příjmu potravy.

## ZÁVĚR

Závěrem konstatujeme, že rozpustná vláknina obohacená glukózou významně modifikovala postprandiální signál pocházející z gastrointestinálního traktu; výsledky ukázaly, že krátkodobá odpověď plazmatické hladiny ghreluinu a obestatinu je závislá na kalorické hodnotě stravy téhož objemu jak u pacientek s BN, tak u zdravých žen. Výsledky této studie ukazují spíše na paralelní změny sekrece ghreluinu a obestatinu za fyziologických podmínek, ale také za patologických podmínek charakterizovaných energetickou nerovnováhou, což nás vede k úvaze, že porušený metabolický stav může potenciálně ovlivnit expresi preproghrelinového genu nebo úpravu produktů jeho exprese. Rozhodující vliv na příjem potravy a energetickou homeostázu by mohl

rovněž záviset na poměru ghrelinu a obestatinu. Pro objasnění základních mechanismů spojených s chronickou potravní deprivací, jako je u pacientek s BN, je třeba provést další studie.

#### Zkratky

BMI – body mass index  
BN – bulimia nervosa  
SEM – střední chyba průměru

#### LITERATURA

1. **Nedvídková J, Krykorková I, Barták V, Papežová H, Gold PW, Alesci S, Pacak K.** Loss of meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1678–1682.
2. **Sedláčková D, Dostálová I, Hainer V, Beranová L, Kvasničková H, Hill M, Haluzik M, Nedvídková J.** Simultaneous Decrease of Plasma Obestatin and Ghrelin Levels after a High-Carbohydrate Breakfast in Healthy Women. *Physiol Res* 2008; 57(Suppl 1): S29.
3. **Gasco V, Beccuti G, Marotta F, Benso A, Granata R, Broglio F, Ghigo E.** Endocrine and Metabolic Actions of Ghrelin. *Endocr Dev* 2010; 17: 86–95.
4. **Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ.** Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996–999.
5. **Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP.** Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 264–269.
6. **Germain N, Galusca B, Grouselle D, Frere D, Tolle V, Zizzari P, Lang F, Epelbaum J, Estour B.** Ghrelin/obestatin ratio in two populations with low bodyweight: Constitutional thinness and anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 413–419.
7. **Gourcerol G, Coskun T, Craft LS, Mayer JP, Heiman ML, Wang L, Million M, St-Pierre DH, Taché Y.** Preproghrelin-derived peptide, obestatin, fails to influence food intake in lean or obese rodents. *Obesity* 2007; 15: 2643–2652.
8. **Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Scognamiglio P, Maj M.** Plasma obestatin, ghrelin, and Ghrelin/obestatin ratio are increased in underweight patients with anorexia nervosa but not in symptomatic patients with bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4418–4421.
9. **Nakahara T, Harada T, Yasuhara D, Shimada N, Amitani H, Sakoguchi T, Kamiji MM, Asakawa A, Inui A.** Plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 252–255.
10. **Zamrazilová H, Hainer V, Sedláčková D, Papežová H, Kunešová M, Bellisle F, Hill M, Nedvídková J.** Plasma obestatin levels in normal weight, obese and anorectic women. *Physiol Res* 2008; 57(Suppl 1): S49–S55.
11. **Vitiello B, Lederhendler I.** Research on eating disorders: current status and future prospects. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 777–786.
12. **Tanaka M, Tatebe Y, Nakahara T, Yasuhara D, Sagiya K, Muranaga T, Ueno H, Nakazato M, Nozoe S, Naruo T.** Eating pattern and the effect of oral glucose on ghrelin and insulin secretion in patients with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 574–579.
13. **Erdmann J, Töpsch R, Lippel F, Gussmann P, Schudziarra V.** Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin and glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3048–3054.
14. **Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T, Kangawa K.** Short-term secretory regulation of the active form of ghrelin and total ghrelin during an oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 913–914.
15. **Otto B, Tschöp M, Frühauf E, Heldwein W, Fichter M, Otto C, Cuntz U.** Postprandial ghrelin release in anorectic patients before and after weight gain. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 577–581.
16. **Shiiba T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MSW, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S.** Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 240–244.

*Práce vznikla za podpory grantu č. NR/ 9158-3 IGA MZ ČR a Výzkumného záměru MZOVFN2005.*

*Rádi bychom poděkovali paní Dianě Riegerové, Nadeždě Procházkové, Janě Novotné a Romaně Bajtlové za jejich technickou asistenci.*

## KAZUISTIKA

# Primární hyperparatyreóza jako příčina hyperkalcémie u pacientky s karcinomem prsu

Kateřina Zajíčková  
Endokrinologický ústav Praha

## SOUHRN

Hyperkalcémie u karcinomu prsu vzniká nejčastěji na podkladě metastatického postižení skeletu nebo v důsledku paraneoplastické sekrece parathormon-related peptidu. Kazuistika popisuje 69letou ženu s invazivním duktálním karcinomem prsu a hyperkalcémií (3,4 mmol/l), pro kterou byla odeslána na endokrinologii. Pacientka odmítla standardní onkologickou léčbu a vzhledem k pozitivitě estrogenních receptorů souhlasila pouze s léčbou antiestrogenem. Scintigrafie skeletu neprokázala metastatické postižení. Ve vstupním laboratorním vyšetření byla potvrzena hyperkalcémie, současně hypofosfatémie a významně zvýšený parathormon (793 ng/l). Klinicky pacientka připouštěla bolesti ve skeletu a dyspeptické obtíže. Sonografickým vyšetřením krku byla zjištěna objemná uzlová struma s převahou levého laloku. Scintigrafie příštítných tělísek ukázala pravděpodobně zvětšené příštítné tělísko za dolním pólém levého laloku štítnice. Pacientka podstoupila totální tyroidektomii s extirpací příštítného tělíška. Histologické vyšetření ukázalo benigní adenomatózní strumu a benigní adenom příštítného tělíška. V pooperačních odběrech došlo k normalizaci sérového vápníku a postupně se upravila i hodnota parathormonu. Ihned po operaci byla zahájena substituce vitamínem D s vápníkem a vzhledem k diagnostikované osteoporóze byl nasazen bisfosfonát. Příklad primární hyperparatyreózy s neobvykle vysokou hodnotou parathormonu u pacientky s nádorem prsu ukazuje, že hyperkalcémie nemusí vždy se základním onkologickým onemocněním souviset. Pro diagnózu primární hyperparatyreózy vedle negativní kostní scintigrafie svědčila vysoká hodnota parathormonu a mírný úbytek kostního minerálu.

**Klíčová slova:** hyperkalcémie, parathormon, karcinom prsu, primární hyperparatyreóza.

## SUMMARY

## Zajíčková K. Primary hyperparathyroidism as a cause of hypercalcemia in a patient with breast cancer

Hypercalcemia associated with breast cancer arises either from metastatic bone disease or from paraneoplastic secretion of parathyroid hormone-related peptide. We report a female 69-year-old patient with invasive intraductal breast cancer and hypercalcemia (3,4 mmol/l) referred to endocrinologist. Standard care in oncology was refused and with respect to the presence of estrogenic receptors the patient accepted only antiestrogenic treatment. Bone scan revealed no skeletal metastasis. Entry laboratory exam confirmed hypercalcemia, hypophosphatemia and significantly elevated parathyroid hormone (793 ng/l). The patient complained of bone pain and dyspepsia. Neck ultrasound showed a multinodular goiter with particularly enlarged left lobe. Parathyroid gland scintigraphy revealed a possible parathyroid adenoma behind the lower pole of the left thyroid lobe. The patient underwent thyroidectomy with an excision of the parathyroid mass. Microscopic examination identified a benign adenomatous goitre and benign parathyroid adenoma. Postoperatively, both serum calcium and parathyroid hormone normalized. Replacement of calcium and vitamin D were initiated both with bisphosphonate with regard to newly diagnosed osteoporosis. This case demonstrates a patient with breast cancer and hypercalcemia unrelated to the malignant disease. Primary hyperparathyroidism should be considered as a possible cause of hypercalcemia in breast cancer patients in the setting of negative bone scan, elevated parathyroid hormone and mildly deteriorated bone mineral density.

**Key words:** hypercalcemia, parathyroid hormone, breast cancer, primary hyperparathyroidism. Za.

Čas Lék čes 2010; 149: 546–548

## ÚVOD

Hyperkalcémie jako projev pokročilého onemocnění doprovází karcinom prsu ve 30–40 %. Vzniká nejčastěji na podkladě metastatického postižení skeletu (osteolytická hyperkalcémie) nebo v důsledku paraneoplastické sekrece PTHrP (parathormon-related peptide), kdy jde o tzv. humorální hyperkalcémii doprovázející malignity (1).

## KAZUISTIKA

Kazuistika popisuje 69letou ženu, u které byl diagnostikován invazivní duktální karcinom prsu 30 × 25 mm (T3NxM0). Na endokrinologii byla pacientka odeslána pro hyperkalcémii zjištěnou v rámci kontrol na onkologii (3,4 mmol/l). Scintigrafie skeletu neprokázala metastatické postižení. Pacientka si nepřála podstoupit standardní onkologickou léčbu včetně

## Adresa pro korespondenci:

MUDr. Kateřina Zajíčková, PhD.  
Endokrinologický ústav  
Národní 8, 116 94 Praha 1  
fax.: +420 224 905 325, e-mail: kzajickova@endo.cz

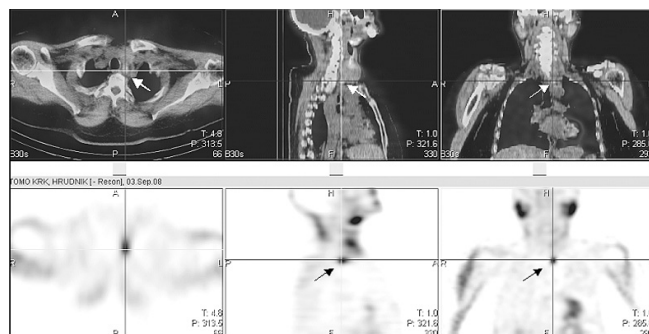
operace a vzhledem k biopsicky potvrzené pozitivě estrogenních receptorů byla zahájena pouze léčba antiestrogenem fulvestranem.

Ve vstupním laboratorním vyšetření byla potvrzena hyperkalcémie (celkový vápník 3,23 mmol/l), současně hypofosfátémie, a více než 10násobně zvýšený sérový parathormon (PTH) (tab. 1). Osteoformační kostní markery (kostní alkalické

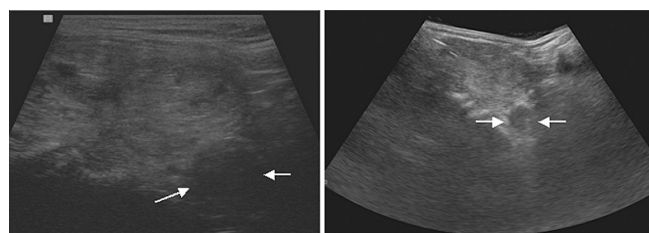
Tab. 1. Vstupní laboratorní vyšetření

Celkový vápník	3,23 mmol/l	2,10–2,42
Ionizovaný vápník	1,76 mmol/l	1,17–1,31
Fosfor	0,79 mmol/l	0,87–1,45
Kreatinin	71,50 $\mu$ mol/l	44,0–80,0
TSH	1,04 mIU/l	0,27–4,20
Parathormon	793,9 ng/l	15,0–65,0
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	112,9 pmol/l	48,0–110,0
Kostní alkalická fosfatáza	39,10 $\mu$ g/l	4,0–22,40
Osteokalcin	254 $\mu$ g/l	11,0–43,0
Beta crosslaps	1,05 $\mu$ g/l	do 1,23
Vápník v moči /24 hod	7,63 mmol/d	2,50–8,0
Fosfor v moči /24 hod	23,4 mmol/d	7,0–21,0

TSH – tyreotropin, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – 1,25 dihydroxycholecalciferol



Obr. 1. Scintigrafie příštítných tělísek doplněná tomografií krku a hrudníku (SPECT/low dose CT). Drobné oválné ložisko zvýšené akumulace radiofarmaka (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) za dolním polem zvětšeného levého laloku štítnice hluboko prevertebrálně (šipka)



Obr. 2. Sonografické vyšetření štítné žlázy – neostře ohraničené hypoechoenní ložisko s minimálními průtoky hluboko pod dolním polem levého laloku štítnice (14 x 18 x 20 mm (2,5 ml)) (šipka)

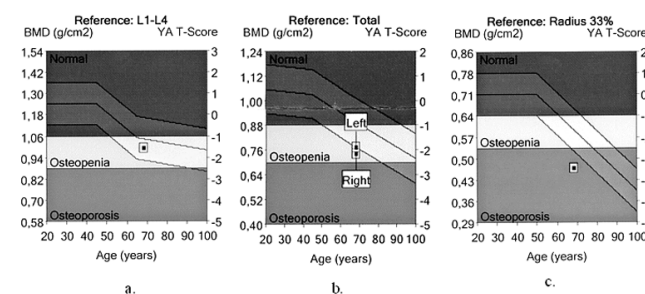
ká fosfatáza a osteokalcin) byly významně zvýšené, zatímco kolagenní příčné spojky (beta crosslaps) jako ukazatel osteoresorpce byly v normě.

Klinicky pacientka připouštěla bolesti ve skeletu a dyspeptické obtíže. Při vyšetření byla pacientka normotenzní, při palpaci krku byl hmatný zvětšený levý lalok štítnice. V anamnéze již v minulosti zjištěna uzlová struma s převahou levého laloku, ale navrhovaná strumektomie byla odmítnuta.

Tab. 2. Pooperační laboratorní vyšetření

Celkový vápník	2,37 mmol/l	2,10–2,42
Ionizovaný vápník	1,22 mmol/l	1,17–1,31
Fosfor	1,04 mmol/l	0,87–1,45
Kreatinin	81,40 $\mu$ mol/l	44,0–80,0
TSH	35,6 mIU/l	0,27–4,20
Parathormon	107,9 ng/l	15,0–65,0
Osteokalcin	100,9 $\mu$ g/l	11,0–43,0
Beta crosslaps	0,33 $\mu$ g/l	do 1,23

TSH – tyreotropin



Obr. 3. Denzita kostního minerálu (BMD) stanovená dvouenergií rentgenovou absorpciometrií (kostní denzitometrie)  
a. BMD a T-skóre v oblasti bederní páteře (L1-L4)  
b. BMD a T-skóre v oblasti proximálního femuru (Total)  
c. BMD a T-skóre v oblasti distální třetiny předloktí (Radius 33%)

Sonografickým vyšetřením krku byla potvrzena objemná uzlová struma s převahou levého laloku (pravý lalok 73 x 25 x 24 mm (21,9 ml), levý lalok 80 x 38 x 40 mm (60,8 ml)). Scintigrafie příštítných tělísek (časné a pozdní <sup>99m</sup>Tc-MIBI) doplněná tomografií ukázala ložisko zvýšené akumulace radiofarmaka za dolním polem levého laloku štítnice hluboko prevertebrálně, které by mohlo odpovídat zvětšenému příštítnému tělísku (obr. 1). Následné sonografické vyšetření zobrazilo neostře ohraničené hypoechoenní ložisko s minimálními průtoky (14 x 18 x 20 mm (2,5 ml)) hluboko pod dolním polem levého laloku štítnice (obr. 2).

Vzhledem k vzestupu kalcémie až na hodnoty 3,4 mmol/l byl v předoperačním období nasazen cinacalcet v dávce 60 mg denně. Kalcémie se při léčbě pohybovala kolem 3,0 mmol/l.

Pacientka podstoupila totální tyroidektomii se současnou extirpací zvětšeného příštítného tělíska. Histologické vyšetření ukázalo benigní adenomatózní strumu a benigní pseudomultinodózní adenom příštítného tělíska (2,5 x 1,5 cm).

V pooperačních odběrech došlo k normalizaci sérového vápníku a k významnému poklesu PTH a osteokalcinu, které ale zůstaly mírně zvýšené (tab. 2).

Denzitometrie ukázala významné snížení denzity kostního minerálu v krčku kosti stehenní (T-skóre -2,6) a zejména v distálním předloktí (T-skóre -3,5) (obr. 3). Ihned v pooperačním období byla zahájena substituce vitaminem D<sub>3</sub> (2000 IU denně) a vápníkem (1000 mg denně). Vzhledem k diagnostikované osteoporóze byl nasazen bisfosfonát (ibandronát 150 mg měsíčně).

Kontrolní odběry 3 měsíce po operaci ukázaly přetrvávající normokalcémii, hladina PTH a osteokalcinu se zcela normalizovala. Pacientka byla klinicky bez obtíží, udávala zlepšení únavy ve srovnání s předoperačním obdobím.

## DISKUZE

Kazuistika ukazuje pokročilou primární hyperparatyreózu s neobvykle vysokou hodnotou PTH u pacientky s nádorem prsu. Vzhledem k více než 10násobně zvýšeným hodnotám

**Tab. 3.** Diferenciální diagnostika mezi humorální hyperkalcémií u malignit (HHM) a primární hyperparatyreózou (PHP)

	HHM	PHP
Celkový vápník	↑	↑
Ionizovaný vápník	↑	↑
Fosfor	↓	↓
Parathormon	↓	↑
PTHrP	↑	↓
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	↓	↑
Kostní alkalická fosfatáza	↓	↑
Beta crosslaps	↑↑	↑
Denzita kostního minerálu	↓↓	norm./↓
Trvání hyperkalcémie	↓	↑

PTHrP – parathormon-related peptide, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – 1,25 dihydroxycholecalciferol, ↑ zvýšení sledovaného parametru, ↓ snížení sledovaného parametru

PTH ve vstupním vyšetření a základní onkologické diagnóze byla zvažována i možnost „chybného“ stanovení PTH, respektive jeho zkřížená reaktivita s PTHrP. Odlišení humorální hyperkalcémie u malignit od primární hyperparatyreózy je ve vztahu k dalšímu postupu a prognóze pacientky s onkologickým onemocněním důležité. V současné době laboratorní stanovení PTH pomocí dvou monoklonálních protilátek možnost zkřížené reakce mezi PTH a PTHrP vylučuje (2).

Hyperkalcémie se současným zvýšením PTH vzniká nejčastěji na podkladě sporadického adenomu příštítného tělíska. Extrémně vysoké hodnoty PTH doprovázejí velmi vzácný karcinom příštítného tělíska. Paratyroidektomie představuje v obou situacích správné řešení a biologickou povahu nádoru dokáže spolehlivě posoudit až jeho histologické vyšetření.

Vzhledem k tomu, že paraneoplastická hyperkalcémie je prognosticky závažné zjištění a pacienti s tímto nálezem většinou nepřežívají déle než několik měsíců, v popsané kazuistice proti humorální hyperkalcémii svědčila delší anamnéza hyperkalcémie dokumentovaná na onkologii a dobrý klinický stav pacientky. Pro primární hyperparatyreózu naopak svědčila vysoká hodnota PTH s převažujícím zvýšením ukazatelů osteoformace a relativně nízký pokles kostního minerálu při densitometrii. Právě pokles minerálu v oblasti skeletu s převahou kortikální kosti (krček kosti stehenní a distální třetina radia) s relativním šetřením kosti trabekulární typicky doprovází primární hyperparatyreózu (3). Sérový kalcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>vitamin D) bývá u primární hyperparatyreózy zvýšený, u humorální hyperkalcémie naopak nízký (1). Odlišnosti v laboratorním obrazu u humorální hyperkalcémie a primární hyperparatyreózy ukazuje tabulka 3.

Primární hyperparatyreóza a karcinom prsu postihují zejména starší ženy, proto jejich koexistence u postmenopauzálních žen není překvapující. Podle některých autorů se primární hyperparatyreóza nalézá u žen s karcinomem prsu dokonce častěji než u žen bez nádorového onemocnění

(4, 5). Několik prospektivních studií navíc ukázalo, že ženy s primární hyperparatyreózou v anamnéze mají větší riziko karcinomu prsu ve vyšším věku (6). Toto zjištění by mohlo ukazovat na možný kauzální vztah mezi kalcémií a rizikem karcinomu prsu a bude nutné je ověřit v dalších studiích.

## ZÁVĚR

Dokumentovaný případ pokročilé primární hyperparatyreózy s neobvykle vysokou hodnotou PTH u pacientky s nádorem prsu ukazuje, že hyperkalcémie nemusí vždy se základním onkologickým onemocněním souviset. Na primární hyperparatyreózu je nutno pomýšlet zejména, pokud hyperkalcémii doprovází negativní kostní scintigrafie, vysoký PTH, zvýšené osteoformační kostní ukazatele a pouze mírný úbytek kostního minerálu.

## Zkratky

1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	– 1,25 dihydroxycholecalciferol
BMD	– denzita kostního minerálu
HHM	– humorální hyperkalcémie u malignit
PHP	– primární hyperparatyreóza
PTH	– parathormon
PTHrP	– parathormon-related peptid
TSH	– tyreotropin

## LITERATURA

1. **Stewart AF.** Hyperparathyroidism, humoral hypercalcemia of malignancy, and the anabolic actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein on the skeleton. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 758–762.
2. **Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, Brennan GL, Nozawa-Ung K, Kim LY, Keutmann HT, Wang CA, Potts JT Jr, Segre GV.** Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 1987; 33: 1364–1367.
3. **Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J, Silverberg SJ.** The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3462–3470.
4. **Fierabracci P, Pinchera A, Miccoli P, Conte PF, Vignali E, Zaccagnini M, Marcocci C, Giani C.** Increased prevalence of primary hyperparathyroidism in treated breast cancer. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 315–320.
5. **Tanaka Y.** Primary hyperparathyroidism with breast carcinoma. *Breast Cancer* 2009; 17: 265–268.
6. **Nulsson IL, Zedenius J, Yin L, Ekblom A.** The association between primary hyperparathyroidism and malignancy: nationwide cohort analysis on cancer incidence after parathyroidectomy. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 135–140.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR 8634-3.

Obrazová dokumentace byla použita s laskavým svolením MUDr. K. Michalové (scintigrafie), MUDr. Z. Nováka (sonografie krku) a MUDr. P. Kasalického (denzitometrie).



## 12. konference SRNT Europe (Evropská společnost pro léčbu závislosti na tabáku, Society for Research on Nicotine and Tobacco)

Bath, UK, 6. až 9. září 2010

Dvanácté konference SRNT Europe se účastnilo více než 450 těch, kdo se zabývají různými aspekty závislosti na tabáku, především z výzkumného hlediska po celém světě – byli z 29 zemí. Snažíme se ovšem také naplňovat podtitul konference „Translating Science into Policy“, tedy pomoci k tomu, aby poznatky založené na důkazech měly dopad na praxi. V oblasti výzkumu nikotinu a tabáku je tento dopad v porovnání s tolika jasnými důkazy překvapivě malý. Program byl nabitý, a i když jsme se střídaly, nestačily jsme samozřejmě zdaleka poslechnout všechna témata, která by nás zajímala. Zde alespoň pár ukázek.

Poněkud překvapivé bylo, že samotný nikotin nemusí hrát klíčovou roli ve vzniku závislosti na tabáku. Podstatný význam byl vždy připisován vyplavení dopaminu v nucleus accumbens. Ten vyvolává blaho, proto jsme se domnívali, že závislost souvisí výhradně s dopaminem – to ale nemusí být pravda. Nikotin sám o sobě asi není schopen tak spolehlivě vyvolat závislost, protože aktivita neuronů stimulovaných receptory 5-HT by tomu zbránila. Ale pokud je nikotin v tabáku, který obsahuje inhibitory MAO, pak závislost vyvolá mnohem snadněji. Tabák totiž obsahuje inhibitory MAO, které desenzitizují 5-HT receptory. Expresi těchto inhibitorů podporují cukry – proto patrně cukry a čokoláda patří mezi stále více zastoupená aditiva v tabákových výrobcích, a ačkoli vypadají nevině, zvyšují návykovost cigaret. Do této teorie také zapadá fakt, že psychiatři pacienti mají vysokou prevalenci kouření – inhibitory MAO, které užívají, mohou podporovat vznik závislosti na nikotinu.

Z psychiatrické oblasti zazněla řada přednášek, například o expresi nAChR (nikotin-acetylcholinových receptorů) u schizofrenní populace pacientů nebo vlivu nikotinu na Parkinsonovu nemoc. Prevalence této nemoci je v kuřácké populaci nižší. Ohledně možnosti léčby Parkinsonovy nemoci nikotinem existuje méně než deset studií a jenom polovina z nich prokázala benefit nikotinu jakožto dopaminergního agonisty pro léčbu Parkinsonovy nemoci. Nicméně při testech na opicích, myších a krysách bylo prokázáno zmírnění dyskinezií navozených léčbou L-Dopa. Zároveň nedošlo k ovlivnění klinického stadia nemoci.

Zajímavé byly otázky kolem reaktivity střešní sliznice a jejího ovlivnění nikotinem. Aktivace nAChR (nikotin-acetylcholinových receptorů) potlačuje expresi NF- $\kappa$ B (transkripční nukleární faktor kappa B), a tím následně zvýší fagocytózu. Výsledkem je potlačení zánětlivé odpovědi střešní sliznice. Tento fakt může hrát roli v nižší prevalenci ulcerózní kolitidy u kuřáků, přesná role této důležité kaskády ale zatím není objasněna.

Velký zájem vzbudila sekce o kouření a sebevraždách. O toto téma se zvedl zájem po poplašných zprávách, že některé léky závislosti na tabáku mohou zvyšovat riziko sebevraždy. Ukazuje se ale, že to nejsou léky, nýbrž cigarety. Ve velkých studiích včetně známé rozsáhlé finské studie dvojčat (33 let sledování) se opakovaně prokázalo cca 2–3×

vyšší riziko sebevraždy u kuřáků v porovnání s nekuřáky, a to i po vyloučení vlivu psychiatrických onemocnění včetně deprese – riziko v spojené s kouřením zůstalo u kuřáků prakticky přesně stejné. Abstinence od kouření přitom neznamenala žádné zhoršení deprese nebo jiných psychiatrických nemocí. Naopak ti, kdo kouřit přestali, měli lepší náladu, zatímco relaps predikoval depresi a smutnou náladu. Ukázalo se také, že kouření v době dospívání predikuje sebevražedné chování v dospělosti, opět jako samostatný rizikový faktor.

Samostatná sekce byla věnovaná snahám tabákového průmyslu podminovat snahu EU o uzákonění nekuřáckých veřejných prostor či dalších aspektů účinné kontroly tabáku.

Jednota panuje v názoru, že léčbou závislosti na tabáku by se měli zabývat všichni zdravotníci, zvláštní sekci na toto téma měly sestry – velmi kladné reakce vzbudily zprávy o aktivitách českých sester včetně jejich samostatných doporučení léčby, která přijala Česká asociace sester v roce 2010. Nic se nezměnilo na schématu, že kromě krátké intervence by měla být v rámci zdravotních systémů dostupná léčba intenzivní. Například National Health Service v UK do „smoking cessation services“ investuje ročně 74 milionů liber – a v tom nejsou započítány příspěvky na léky. Prokazatelně to jsou dobře investované peníze, je to jeden z nejlevějších cest ke QALY (quality adjusted life year, rok kvalitního zachráněného života) a jedna z nejvýhodnějších (cost-effective) lékařských intervencí s ohledem na náklady.

Pokud jde o farmakoterapii, stále máme tři léky první linie: vareniklin, nikotin a bupropion. Vareniklin se ukazuje jako bezpečný a účinný, dokonce se uvažuje o dalších indikacích, například v rámci psychiatrie.

Zajímavé informace ohledně preferencí užití jednotlivých typů léčiv přinesly studie enzymu COMT (catechol-O-metyltransferáza), který odbourává dopamin. Při genetickém výzkumu byly prokázány dvě alely tohoto enzymu – val a met. Pacienti se dvěma val alelami mají 4× vyšší aktivitu COMT a tím nižší hladiny dopaminu. Při prospektivních klinických studiích měli tito pacienti 3× větší riziko relapsu než pacienti s alespoň jednou alelou met. Jinak řečeno jsou pacienti se dvěma alelami val rychlími metabolizátoři nikotinu, proto je u nich vhodnější terapie bez obsahu nikotinu (bupropion, vareniklin), zatímco u pomalých metabolizátorů je náhradní nikotinová terapie výhodou.

Velká pozornost byla věnována stále více prokazovaným genetickým aspektům závislosti na nikotinu (odhaduje se, že z 60 %), zejména v souvislosti s nAChR. V současné době probíhají studie týkající se  $\alpha_4\beta_2$ ,  $\alpha_6\beta_2$  a  $\alpha_7$  nAChR. Ukazuje se, že  $\alpha_7$  nAChR hraje důležitou roli v poznávání a vytváření paměťových stop. K využití těchto poznatků je však potřeba dalších studií.

To, zda lze pacientům doporučit léčbu redukcí počtu cigaret, zůstává i nadále otázkou a předmětem výzkumu. Roli hraje i rychlost redukce, schéma a také druh farmakoterapie

– ve studiích byli redukující pacienti léčeni náhradní nikotinovou terapií; ti, kdo užívali nikotinové žvýkačky, byli úspěšnější než uživatelé náplastí. Přesný význam samotného nikotinu zatím ale není jasný. Zdá se také, že čím déle redukce trvá před samotným dnem D (den, kdy pacient přestane kouřit/užívat tabákové výrobky), tím nižší je úspěšnost této léčby.

Přednesly jsme dvě přednášky, v nichž jsme popsaly léčbu závislosti na tabáku v České republice, a prezentovaly

dva postery na téma léčby závislosti u psychicky nemocných a souvislost změn hmotnosti s odvykáním kouření.

*MUDr. Eva Králíková, CSc., MUDr. Alexandra Kmeťová  
Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN  
a Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky  
1. LF UK a VFN, Praha  
Studničkova 7, 128 00 Praha 2  
e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz*

## Pokroky v urogynekologii

**Kyjov, 9. až 10. září 2010**

Ve dnech 9. až 10. září 2010 uspořádalo Urologické oddělení Nemocnice Kyjov pod odbornou záštitou Sekce pro urodynamiku, neurourologii a urogynekologii ČUS České urologické společnosti ČLS J. E. Purkyně II. ročník workshopu „Pokroky v urogynekologii“.

Scénář workshopu byl vytvořen na základě praxí osvědčeného schématu, kdy první den byl věnován teoretickým prezentacím a druhý den pak pokračoval projekcí videopřenosů operací z operačních sálů Kyjovské nemocnice.

Přednáškovou sekci, která proběhla v hotelu Skalák ve Skalce u Kyjova, tvořily přehledové přednášky zaměřené na stěžejní témata moderní urogynekologie. Byly předneseny následující prezentace:

1. MUDr. Miroslav Krhovský: Pánevní dno ženy pohledem Integrální teorie a moderní pohled na stresovou inkontinenci
2. MUDr. Michal Fedorko, FEBU: Vyšetřovací algoritmy u močové inkontinence a defektů pánevního dna
3. MUDr. Martin Kučera: Typy a stadia pánevních prolapsů
4. MUDr. Miroslav Krhovský: Chirurgická léčba pánevních prolapsů
5. MUDr. Kamil Švábík: Svráštují se sítky, či je jen muchláme
6. MUDr. Miroslav Krhovský: Úskalí a perspektivy urogynekologické implantologie
7. MUDr. Miroslav Krhovský: Principy zavádění sítkových implantátů

Přednáškový podvečer byl doplněn přehledem portfolia produktů pro řešení stresové inkontinence a prolapsů pánevního dna u žen společnosti Johnson & Johnson, divize Gynecare, který byl představen reprezentantem firmy Johnson & Johnson Mgr. Rostislavem Kutajem.

Druhý den byly prezentovány komentované videopřenosy z centrálních sálů Kyjovské nemocnice. Byly předvedeny tři operace:

1. Řešení recidivy stresové inkontinence u pacientky po hysterectomii a Burchově kolpopexii,
2. Řešení rektokély III. stupně u pacientky po hysterectomii metodou implantace sítě CR Mesh,
3. Řešení cystokély III. stupně metodou implantace sítě CR Mesh.

Cílem workshopu byla prezentace principů integrální teorie a nejnovějších miniinvazivních operačních metod a technologií, které využívají k chirurgické léčbě močové inkontinence a prolapsů pánevního dna alloplastické implantáty.

Akce byla zařazena do kreditního systému celoživotního vzdělávání a zúčastnilo se jí 51 urologů a gynekologů z celé České republiky.

*Za koordinační výbor  
prim. MUDr. Miroslav Krhovský  
Urologického oddělení Nemocnice Kyjov  
Strážovská 1247, 697 33 Kyjov  
e-mail: miroslav.krhovsky@seznam.cz*

## 4. hematologický den

**Plzeň, 17. září 2010**

Dne 17. září 2010 se v Plzni konal již 4. hematologický den, zaměřený tentokrát na problematiku hemofilie. Program připravily lékařky hematologického úseku UKBH FN v Plzni, hostem byl MUDr. P. Novák z firmy Biogenix.

Celý program byl součástí probíhajícího Operačního programu Vzdělávání pro konkurenceschopnost „Vzdělávací síť hemofilických center“, jehož hlavním řešitelem je IBA Masarykovy Univerzity v Brně a který je podporován Evropským sociálním fondem v ČR, Evropskou unií a MŠMT ČR.

J. Šlechtová hovořila na téma hemofilie a von Willebrandova choroba včera a dnes. Zaměřila se na charakteristiku těchto vážných krvácivých chorob, laboratorní diagnostiku a především na minulé i současné léčebné možnosti a na budoucnost genové terapie. Ve druhé přednášce (autorky J. Šlechtová, Z. Hajšmanová) nazvané „Hemofilický pseudotumor – noční můra hematologů“ hovořila o problematice hemofilických pseudotumorů, vlastních zkušenostech, etiologii vzniku a léčebných možnostech.



Z. Hajšmanová hovořila o organizaci péče o hemofiliky v České republice a o organizaci péče ve vyspělých zemích, o Českém národním hemofilickém programu, o vzniku CCC (Comprehensive Care Centre) a HTC (Hemophilia Treatment Centre) centrech. CCC centra by měla být v České republice celkem čtyři – dvě pro děti a dvě pro dospělé, vždy po jednom pro dětské pacienty v Praze a Brně (Praha FN Motol, FN Brno – Dětská nemocnice) a po jednom v Praze a Brně pro dospělé (Praha ÚHK, FN Brno – Bohunice). HTC by měla poskytovat péči dětským i dospělým pacientům ve fakultních nemocnicích v Olomouci, Ostravě, Hradci Králové a v Plzni a ve dvou krajských nemocnicích (Nemocnice České Budějovice, nemocnice Liberec/Ústí nad Labem). Podmínkou jmenování center bude nezbytný audit, který proběhne ve všech centrech během několika týdnů. V CCC by měly být realizovány plánované chirurgické a ortopedické výkony u všech pacientů s inhibitory a imunotoleranční léčba, u nemocných bez inhibitoru všechny ortopedické výkony včetně synovektomie (ortopedické výkony jsou již dnes a nadále



budou u dospělých realizovány na Ortopedické klinice FN Na Bulovce). Ve druhé přednášce autorka hovořila o profylaktické léčbě u hemofiliků v dospělém věku.

O péči o dětské hemofiliky hovořily Z. Černá a J. Grejcarová.

O získané hemofilii hovořila P. Šigutová. Upozornila především na rozdílný typ krvácení u vrozené a získané hemofilie a na to, že touto vzácnou chorobou mohou onemocnět i ženy, zatímco vrozená hemofilie je záležitostí výsostně mužskou. Pro odlehčení závažného tématu uvedla interaktivní kvíz z koagulace.

P. Novák představil ELISA kity k diagnostice von Willebrandovy choroby a jako poslední vystoupila A. Lavičková s interaktivním kvízem z morfologie.

Všechny přednášky se setkaly s příznivým ohlasem.

MUDr. Jitka Šlechtová  
Hematologický úsek ÚKBH FN Plzeň  
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň  
e-mail: slechtova@fnplzen.cz

## Roční zkušenosti se stanovením PAI-1

Brno, 14. září 2010

„Roční zkušenosti se stanovením inhibitoru PAI-1“ bylo zařazeno jako téma do pravidelných seminářů konaných na našem oddělení. Důvodem zařazení bylo seznámit zájemce o tuto problematiku se zavedením další metody do nabídky laboratorních vyšetření a s výsledky po roce provádění tohoto testu.

PAI-1 (inhibitor aktivátoru plazminogenu typ 1) patří mezi inhibitory fibrinolytického systému. Jedná se o serinovou proteázu syntetizovanou převážně endoteliemi cév, hepatocyty, megakaryocyty, adipocyty, je přítomen v  $\alpha$ -granulích trombocytů jako jednořetězcový glykoprotein a v menší míře se nachází i v plazmě. PAI-1 se váže s tPA (tkáňový aktivátor plazminogenu) v poměru 1 : 1, a tím tPA inaktivuje. Vlastní proces je urychlován fibrinem, na který se PAI-1 váže a v této vazbě rychleji vychytává tPA z plazmy. Vysoká hladina PAI-1 je doprovázena různými trombotickými příhodami a je nezávislým rizikovým faktorem infarktu myokardu (1, 2).

### Metodika

Při zavádění metody stanovení PAI-1 do rutinního provozu bylo nutné nastudovat příslušnou literaturu, provést nastave-

ní softwaru analyzátoru BCS XP a specifické nastavení aplikačního protokolu, provést validaci metody a nastavení referenčního rozmezí fyziologických hodnot. Hladinu PAI-1 jsme stanovili metodou Berichrom® PAI pomocí chromogenních substrátů na analyzátoru BCS XP (Siemens).

Princip metody: PAI-1 ve vzorku deaktivuje přidanou urokinázu. Zbytková aktivita urokinázy je stanovena pomocí přeměny plazminogenu na plazmin. Vzniklý plazmin se měří štěpením chromogenního substrátu při vlnové délce 405 nm.

K validaci analytické metody patří mimo jiné ověření přesnosti v sérii, čase, ověření linearity, výpočet kombinované nejistoty a nastavení referenčních mezí. Pokud metoda vyhovuje ve všech podmínkách, může být pro daný analyzátor a danou laboratoř použita.

Opakovatelnost je součástí stanovení přesnosti metody, kdy výsledky získáme opakovaným stanovením analytu u téhož vzorku pomocí stejného analyzátoru a stejné obsluhy. Nazývá se též přesností v sérii. Pro stanovení byla použita lyofilizovaná firemní kontrola pro PAI-1: *Control Siemens* s udanou hodnotou  $2,95 \pm 0,74$  U/ml. Bylo provedeno 20 měření a pomocí programu Microsoft Excel vypočteny hod-

noty směrodatná odchylka SD, variační koeficient CV, průměr a medián.

průměr = 2,97 U/ml medián = 2,96 U/ml  
SD = 0,06 CV = 2,10 %

Výrobce setu garantuje opakovatelnost **pod 4 %**, což u námi aplikované metody odpovídá.

*Reprodukovatelnost* charakterizuje stabilitu metody, stanovení jsme prováděli jednou denně na témže analyzátoru, pokaždé s jinou obsluhou. Používá se též označení „přesnost v čase“. Pro ověření reprodukovatelnosti jsme použili firemní reagenции: *Standard 2 – Siemens* s udanou hodnotou PAI-1 – 5,49 U/ml.

průměr = 5,37 U/ml medián = 5,47 U/ml  
SD = 0,21 CV = 3,9 %

Výrobce setu uvádí hodnotu CV reprodukovatelnosti **mezi 3–6 %**.

*Ověření, případně upravení referenčních mezí* doporučených výrobcem diagnostického setu: Vyšetřeno bylo 20 relativně zdravých dárců ve věku 20–40 let. Venózní krev byla odebrána v dopoledních hodinách mezi 7. až 9. hodinou. Hodnoty se pohybovaly mezi 0,20–3,71 U/ml. Pomocí statistického programu Microsoft Excel byla vypočtena hodnota 10. a 90. percentilu a rozmezí mezi těmito hodnotami bylo použito jako referenční meze. Takto stanovené meze pro naši laboratoř odpovídají doporučeným mezím výrobce, proto nebyla tato hodnota nijak upravena.

## Výsledky

Za období 8/2009 až 8/2010 bylo vyšetřeno 336 pacientů. Skupina se známou pozitivitou některého trombofilního markeru (LA, PC, PS, APC resistance, FVLeiden ...) vykazovala zvýšenou hodnotu PAI-1 v 52 %, skupina bez známé patologie pak zvýšenou hodnotu PAI-1 v 23 %.

## Závěr

Z důvodu rozšíření nabídky laboratorních testů pro diagnostiku trombofilních stavů byl na našem oddělení zaveden test stanovení aktivity PAI-1. Po provedení validace metody a ověření referenčních mezí pro daný test byla metoda zavedena do rutinního provozu. Za období jednoho roku bylo provedeno 336 stanovení. Vyšší pozitivitu vykazují vzorky pacientů s prokázaným hyperkoagulačním stavem.

## Literatura

1. Meijers JCM, Tekelenburg W, Marquart JA, et al. Factor XI levels: A new risk factor for thrombosis. *Tromb Haemost* 2002; 88: 378–379
2. Nossent A, Eikenboom JCJ, Bertina RM. Plasma coagulation factor levels in venous thrombosis. *Sem Hematol* 2007; 44: 77–84.

Mgr. Magda Popelová  
Oddělení klinické hematologie FN u sv. Anny  
Pekařská 53, 656 91 Brno  
e-mail: magda.popelova@fnusa.cz

# XIX. konference endoskopické sekce ČGPS ČLS JEP

Poděbrady, 23. až 24. září 2010

Po XVIII. konferenci endoskopické sekce České gynekologicko-porodnické společnosti ČLS JEP, která se konala 8. až 9. října 2009 v Priessnitzových lázních – a týden poté byl Jeseník vzhledem ke sněhové kalamitě nedostupný, jsme pro letošní XIX. konferenci konanou 23. až 24. září 2010 zvolili méně drsné prostředí „Kongresového a kulturního centra Lázeňské Kolonády“ v Poděbradech. Konference byla organizačně zajištěna firmou Congress Prague, s.r.o. a podporována generálním partnerem, firmou Olympus Czech Group, s.r.o. Hlavními partnery byly potom firmy Hospimed, s.r.o. a Johnson & Johnson, s.r.o. Konference byla podpořena mnohými dalšími partnery, mediálními partnery a vystavovateli. V rámci přivítání účastníků bylo vzpomenuo památky nedožitých třiašedesátin doc. MUDr. Zdeňka Holuba, CSc., dlouholetého člena, místopředsedy a vědeckého sekretáře endoskopické sekce ČGPS ČLS JEP. Odborný program probíhal v sekcích lékařů a instrumentárek a porodních asistentek. Tak jako v loňském roce byla vyhlášena soutěž dotovaná finanční odměnou pro nejlepší sdělení lékaře do 33 let a nejlepší sdělení v sekci instrumentárek a porodních asistentek. Vítězi se stali MUDr. K. Kubínová z gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze za sdělení „Komplikace laparoskopické myomektomie“, která se představila v prvním přednáškovém bloku konference na téma „Fertilitu šetřící léčba benigních onemocnění dělohy“, a instrumentářky Š. Táborská a M. Králová z porodnicko-gynekologické kli-

niky LF a FN UP Olomouc za sdělení „Robotické centrum FN Olomouc“. V přednáškovém bloku „Hysteroskopie“ byla referována a diskutována dvě relativně nová témata, a to uplatnění hysteroskopie v řešení poporodních reziduí a při kontrole a eventuální následné repozici nesprávně uloženého nitroděložního tělíska. Přednáškový blok týkající se „Robotiky v gynekologické chirurgii“ zahájil přehlednou firemní přednáškou shrnující rozvoj robotické chirurgie u nás a ve světě MUDr. J. Řehák zastupující firmu Hospimed s.r.o. Dalšími přednáškami v tomto bloku byla zastoupena pracoviště mající nebo „sbírající“ zkušenosti s touto u nás dosud relativně novou operační technikou (FN Olomouc, Ústí nad Labem, ÚVN Praha). Tradičně velkému zájmu se těšil blok „Onkogynekologie“. V úvodní přednášce tohoto bloku se prof. D. Cibula, CSc. zabýval anatomii z pohledu onkologického gynekologického operátora. U operační terapie karcinomu čípku děložního zdůraznil význam „nerve sparing“ operační léčby pro pooperační morbiditu pacientky a klíčovou roli optimální resekcí parametřií pro výsledky terapie. Přehled dalších přednášek ukazuje na ucelenost tohoto přednáškového bloku a různých úhlů pohledu na problematiku úlohy minimálně invazivní operativy v gynekologické onkologii. Totální laparoskopická radikální parametrektomie, laparoskopická pelvická a paraaortální lymfadenektomie (T. Bielik), postavení LPSK v managementu Ca endometria (J. Sláma), srovnání úspěšnosti detekce sentinelové uzliny u pacientek čas-

ných stadií cervikálního karcinomu z laparotomického a laparoskopického přístupu (J. Klát), laparoskopická detekce parametrálních uzlin při léčbě časných stadií karcinomu děložního hrdla (M. Charvát), pooperační komplikace operací pro karcinom hrdla děložního-prospektivní studie (M. Halaška Jr.), laparoskopické řešení lymfokél po operacích gynekologických malignit (M. Studničková). Tradičně přednáškově i diskusně zajímavý byl blok „Mezioborové spolupráce“, ve kterém vystoupili řečníci z oboru anesteziologie, interního lékařství, intervenční radiologie a gynekologie. Blok byl potom zakončen firemní přednáškou firmy Johnson & Johnson „I jedna infekce je mnoho ...“. Aktivně se konference účastnili kolegové ze Slovenska jak ve formě prezentací, tak jako předsedající v jednotlivých tematických blocích. Jako zahraniční host se představil Jakub Tomaszewski, MD, Ph.D. z privátního gynekologicko-porodnického centra v Białystoku v Polsku, který přednesl dvě sdělení. V prvním sdělení „Internal cerclage (Tracheloplasty), indications, techniques and effects“ představil techniku a klinické souvislosti laparoskopicky provedené cerclage, která je u nás prováděna spíše ojediněle, a ve druhém sdělení „Endometriosis, laparoscopy and more ...“ sdělil své zkušenosti s terapií, především chirurgickou minimálně invazivní, endometriózy. Přednáška českého zvaného hosta, prvního předsedy sekce gynekolo-

gické endoskopie, prim. MUDr. Františka Záborského, CSc. byla zajímavým ohlédnutím za historií endoskopie, která vedla mnohé k zamyšlení nad jejími perspektivami. První den konference zakončil veselý společenský večer v Golf Clubu Poděbrady. Druhý den konference byl zahájen blokem „Endometrióza“. Prakticky všechna sdělení byla věnována aktuální problematice hluboké endometriózy. Zajímavé bylo obohacení bloku chirurgem, prof. R. Gúrllichem, který přednesl sdělení „Intestinální endometrióza-meziooborová spolupráce z pohledu chirurga“. Poslední blok „Varia“ zahrnul patnáct zajímavých sdělení, která vyvolala bohatou a zajímavou diskuzi. V odborném programu sekce instrumentárek a porodních asistentek bylo prezentováno deset sdělení z oblasti hysteroskopie, ultrazvuku, urogynekologie, robotiky, onkologie a perioperační péče.

Kromě diskuze odborné byly diskutovány i současné problémy a perspektivy našeho zdravotnictví. Konference se koná jedenkrát za rok, místo a datum konání konference v roce 2011 dosud nebylo určeno.

*doc. MUDr. David Kužel, CSc.  
předseda Sekce gynekologické endoskopie ČGPS ČLS JEP  
Apolinářská 18, 128 51 Praha 2  
e-mail: kuzeld@centrum.cz*

## Setkání pediatriů, alergologů, dermatologů, urologů a dětských balneologů

**Lázně Kynžvart, 25. až 26. září 2010**

Dětská lázeňská léčebna v Lázních Kynžvartu je jedinou lázeňskou léčebnou v rámci České republiky, jejímž zřizovatelem je Ministerstvo zdravotnictví ČR a do které jsou k léčbě přijímány výhradně děti, a to ve věkové kategorii od 2 do 15 let, resp. do ukončení základní školní docházky. S nefrourologickými indikacemi a k léčbě obezity přijímáme i dorostence.

Léčebna je umístěna na jihozápadním svahu Slavkovského lesa. Kapacita léčebny činí 330 lůžek, která jsou rozdělena v sedmi samostatných lázeňských domech, stojících v lázeňském parku, obklopeném rozsáhlým porostem smíšeného lesa v nadmořské výšce 730 metrů. Balneoprovoz a rehabilitační centrum s bazénem, jehož ošetřování vody je zajištěno ozonizací, saunou a posilovnou jsou situovány v samostatných budovách.

Mezioborového setkání se zúčastnilo 35 lékařů a 29 středních zdravotnických pracovníků. Účelem setkání byla prezentace významu balneoterapie a spolupráce odborníků při komplexní léčbě dětí s léčenými indikacemi. S touto proble-

matikou přítomné seznámil vedoucí lékař léčebny prim. MUDr. Josef Nebesař.

Následně vystoupil doc. MUDr. Vít Petřů, CSc. s přednáškou na téma „Adrenalin – lék první volby v léčbě anafylaxe“ a vrchní sestra FN Na Homolce v Praze Jaroslava Šimoníčková hovořila na téma, jak se i učitelé učí o alergii.

Po praktických ukázkách rehabilitačních technik a léčebných procedur v balneoprovozu setkání obohatila svojí komplexní odbornou přednáškou as. MUDr. Štěpánka Čapková z Dermatovenerologické kliniky FN v Praze – Motole na téma „Lokální léčba v dětské dermatologii“.

Akce byla všemi přítomnými hodnocena velmi kladně a organizátoři byli vyzváni k jejímu opakování.

*prim. MUDr. Josef Nebesař  
Dětská lázeňská léčebna  
Lázeňská 295, 354 91 Lázně Kynžvart  
e-mail: nebesar@detskalecebna.cz*

## ZPRÁVY

## SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v listopadu a v prosinci 2010 pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

**DNE 8. LISTOPADU 2010**

Přednáškový večer Ústavu patologie  
1. LF UK a VFN, Praha  
Přednosta: prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.

**Šiklův večer****Úloha patologa v současné diagnostice infekčních chorob**

Koordinátor: prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.

1. C. Povýšil: Úvod (5 min)
  2. C. Povýšil: Infekční choroby se specifickým patomorfologickým obrazem (8 min)
  3. H. Skálová: Změny plic u smrtelných případů chřipkového onemocnění poslední doby (8 min)
  4. I. Vítková: Infekční etiologie některých chorob zažívacího traktu (8 min)
  5. P. Dundr: Nádory genitálu virového původu (8 min)
  6. J. Stříteský: Patomorfologická diagnostika virových hepatitid (8 min)
  7. J. Dušková: Morfologicky charakteristická infekční onemocnění centrálního nervstva (8 min)
- Diskuze

**DNE 15. LISTOPADU 2010**

Slavnostní večer Univerzity Karlovy v Praze – k 17. listopadu  
Rektor UK: prof. RNDr. Václav Hampl, DrSc.

**Současné doktorské studium, habilitační a jmenovací řízení na Univerzitě Karlově**

Přednášející: prof. PhDr. Ivan Jakubec, CSc., prorektor UK  
Diskuze

**DNE 22. LISTOPADU 2010**

Přednáškový večer I. interní kliniky  
1. LF UK a VFN a Ústavu hematologie a krevní transfuze, Praha  
přednosta: prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

**Eiseltův večer****Novinky v diagnostice a léčbě hematologických onemocnění  
Večer věnovaný 30. výročí úmrtí prof. MUDr. F. Heřmanského, DrSc.**

Koordinátor: prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

1. M. Trněný: Úvod – prof. F. Heřmanský (1916–1980) (5 min)
  2. P. Cieslar: Mechanismy primární hemostázy. Heřmanského Pudlákův syndrom (13 min)
  3. R. Pytlík, M. Trněný: Současná diagnostika a léčba maligních lymfomů (13 min)
  4. C. Šálek: Současná diagnostika a léčba akutních leukémií (13 min)
  5. I. Špička: Mnohočetný myelom (13 min)
- Diskuze

**DNE 29. LISTOPADU 2010**

Přednáškový večer II. chirurgické kardiovaskulární kliniky 1. LF UK a VFN, Praha  
Přednosta: doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.

**Divišův večer****Moderní trendy kardiovaskulární chirurgie**

Koordinátor: doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.

1. J. Lindner: Úvod: Diviš, jeho žáci a pokračovatelé (5 min)
2. J. Lindner: Plicní endarterektomie (8 min)
3. J. Hlubocký: Záchovné operace aortální chlopně (8 min)
4. R. Špunda: Chirurgická revaskularizace myokardu u osmdesátníků (8 min)
5. V. Rohn: Minisystémy v současné

kardiochirurgii (8 min)

6. M. Špaček: Hypertermická izolovaná perfuze končetin (HILP) u pacientů s maligním melanomem (8 min)

7. P. Mítáš: Kritická končetinová ischémie, větvený bypass, výsledky léčby (8 min)

8. T. Grus: Současné výsledky operací karotid (8 min)

Diskuze

**DNE 6. PROSINCE 2010**

Slavnostní přednáškový večer Spolku lékařů českých v Praze  
Předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

**Thomayerova přednáška****Význam lipidů v patogenezi lidských onemocnění**

Přednášející: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

**DNE 13. PROSINCE 2010**

Předvánoční večer Spolku lékařů českých v Praze  
Předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

**Století panspermie?**

Přednášející: prof. RNDr. Jiří Grygar, CSc.

Fyzikální ústav AV ČR  
Ve druhé polovině večera vystoupí Dixieland 1. LF UK v Praze  
Umělecký vedoucí: prof. MUDr. Jiří Tichý, DrSc.  
Diskuze

*prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.  
vědecký sekretář*

*prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.  
předseda*

PLÁNOVANÉ AKCE  
ODBOURNÝCH SLOŽEK ČLS JEP

**9. až 10. listopadu 2010**

**Jubilejní 20. sympozium asistované reprodukce 9. česko-slovenská konference reprodukční gynekologie**

Místo konání: Brno  
Pořadatel: Sekce asistované reprodukce ČGPS ČLS JEP

**10. listopadu 2010**

**Klíšťová encefalitida**

Místo: Kladno  
Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

**10. listopadu 2010**

**VI. mělnický internistický den**

Místo: Mělník  
Pořadatel: Česká internistická společnost ČLS JEP a Mělnická zdravotní a.s. Nemocnice s poliklinikou Mělník

**10. listopadu 2010**

**Přednáškový večer Spolku lékařů ČLS JEP v Olomouci**

Místo: Teoretické ústavy LF UP Olomouc  
Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP v Olomouci ve spolupráci s Ortopedickou klinikou FNOL a LF UP v Olomouci

**10. listopadu 2010**

**Pracovní den České společnosti klinické biochemie ČLS JEP**

Místo: Brno  
Pořadatel: ČSKB ČLS JEP, OKBH FN Brno, Katedra laboratorních metod LF MU

**11. listopadu 2010**

**Odborný seminář kožního oddělení FN Ostrava**

Místo: učebna P1 v komplementu FN  
Pořadatel: Kožní oddělení FN Ostrava  
*Témata:*  
Ulcus cruris – diferenciální diagnostika bércových ulcerací  
Kombinovaná léčba bércových ulcerací  
Kožní projevy u dialyzovaných pacientů, uremická gangréna

**11. listopadu 2010**

**Problematika respiračních, střevních a exantemických virových nákaz**

Místo: SZÚ, Praha 10  
Pořadatel: SEM ČLS JEP

**12. listopadu 2010**

**12. brněnské setkání dětských neurologů a pediatriů**

Místo: Brno  
Pořadatel: Společnost dětské neurologie ČLS JEP, Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

**12. a 13. listopadu 2010**

**I. kongres biologické léčby**

Místo: Praha  
Pořadatel: Česká revmatologická společnost a Česká dermatovenerologická společnost ČLS JEP

**12. a 13. listopadu 2010**

**57. společný sjezd České a Slovenské společnosti pro klinickou neurofyzilogii 2010**

Místo: Aquapark Čestlice u Prahy  
Pořadatel: Společnost pro klinickou neurofyzilogii ČLS JEP, Slovenská společnost pro klinickou neurofyzilogii, Společnost biomedicínského inženýrství a lékařské informatiky ČLS JEP

**13. listopadu 2010**

**I. kongres praktických lékařů pro děti a dorost**

Místo: Praha  
Pořadatel: OS PDL ČLS JEP Zpč. regionu

**13. listopadu 2010**

**2. seminář kontinuálního vzdělávání PDL 2010**

Místo: Děčín  
Pořadatel: SPLDD ČR ve spolupráci s OSPDL ČLS JEP Zpč. regionu

**15. listopadu 2010**

**Pigmentové névy v dětském věku**

Místo: Obráťství, okr. Mělník  
Pořadatel: OS PDL ČLS JEP

**16. listopadu 2010**

**Repetitorium komplexní léčby chronických ran**

Místo: Třinec  
Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP

**18. listopadu 2010**

**366. přednáškový večer Spolku lékařů Litomyšl**

Litomyšl, hotel Zlatá Hvězda  
Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP Litomyšl

**20. listopadu 2010**

**Bolesti hlavy, mezioborový seminář**

Místo: Lékařský dům, Praha 2  
Pořadatel: Česká akupunkturistická společnost ČLS JEP

**23. a 24. listopadu 2010**

**21. kurz PTA**

Místo: IKEM, Praha 4  
Pořadatel: Česká společnost intervenční radiologie ČLS JEP, Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie IKEM, nadace prof. Rösche

**24. a 25. listopadu 2010**

**18. onkologicko-urologické sympozium**

Místo: Praha

Pořadatel: Česká onkologická společnost ČLS JEP

**24. listopadu 2010**

**Přednáškový večer Spolku lékařů ČLS JEP v Olomouci**

Místo: Teoretické ústavy LF UP Olomouc  
Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP v Olomouci ve spolupráci s Kardiochirurgickou klinikou FNOL a LF UP v Olomouci

**25. listopadu 2010**

**Novinky v korektivní dermatologii**

Místo: 3. lékařská fakulta UK, Praha  
Pořadatel: Společnost Korektivní dermatologie ČLS JEP a Dermatovenerologická klinika 3. LF UK

**26. listopadu 2010**

**14. mammologické sympozium**

Místo: Praha  
Pořadatel: Česká onkologická společnost ČLS JEP

**27. listopadu 2010**

**Sympozium pro praktické dětské lékaře a jejich sestry**

Místo: hotel Krystal, Praha 6  
Pořadatel: OS PDL ČLS JEP Zpč. regionu

**4. prosince 2010**

**Problematika kojeneckého věku**

Místo: Hradec Králové  
Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

**6. prosince 2010**

**Dětská gynekologie: Adolescenti – antikoncepce a ochrana před sexuálně přenosnými chorobami**

Místo: Obráťství 82, okr. Mělník  
Pořadatel: OS PDL ČLSJEP

**7. prosince 2010**

**Reminiscence z 25. kongresu ČSSM 2010 ve Staré Lesné**

Místo: Praha 2, Lékařský dům  
Pořadatel: SEM ČLS JEP

**9. prosince 2010**

**Odborný seminář kožního oddělení FN Ostrava**

Pořadatel: Kožní oddělení FN Ostrava  
Místo: učebna P1 v komplementu FN Ostrava, 4. patro  
*Témata:*  
Novinky z EADV 2010  
Atopická dermatitida  
Kontaktní a profesionální dermatitidy  
Novinky v dermatologické terapii  
Lymfologie, flebologie

## KNIHA

**Hartl P, Hartlová H.**  
VELKÝ  
PSYCHOLOGICKÝ SLOVNÍK

*Praha: Portál 2010, 1. vydání, 800 s., 1299 Kč. ISBN 978-80-7367-686-5.*

Naši lékařskou veřejnost bych rád upozornil na publikaci, která je mimořádná svým zaměřením, obsahově i zpracováním. Jedná se o zevrubný psychologický slovník, obsahující téměř dvacet tisíc (!) hesel z oblasti teoretické a aplikované psychologie a oborů, které jsou s psychologickými vědami propojené v duchu interdisciplinárního přístupu k člověku. Jde tedy nejenom o disciplíny společenské (např. sociologii), disciplíny humanitní (např. filozofii), ale i o oblasti věd neurovědních, přírodovědních, lékařských – pochopitelně s přímým vztahem k psychologii. Těžiště je samozřejmě v psychologické terminologii, která je za více než 100 let existence psychologie jako samostatného empirického oboru bohatá a různorodá. Vznik oboru psychologie bývá dáván do souvislosti se založením první experimentální psychologické laboratoře lékařem, psychologem a filozofem Wilhelmem

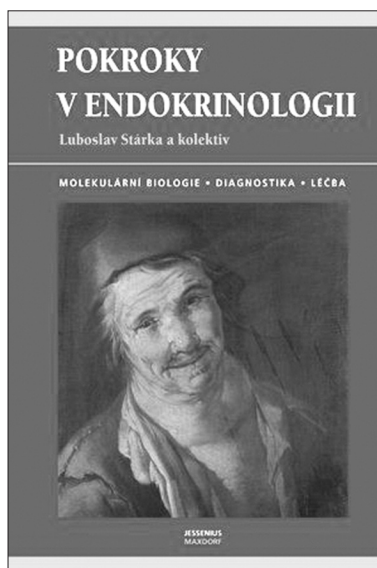
Wundtem roku 1879 v Lipsku a od té doby prošly psychologické vědy zajímavou cestu provázenou někdy až bouřlivým vývojem odborného pojmosloví. Recenzovaný slovník lze považovat i jako zdařilý pokus o sjednocení české psychologické terminologie. Lékaře bych rád upozornil, že zde najdou řádově stovky hesel z oblasti lékařské psychologie, psychosomatických souvislostí, psychoterapie, psychopatologie a psychiatrie. Snahou autorů, jak sami uvádějí, je zdůraznění evropských, zvláště pak francouzských, italských a německých kořenů psychiatrické terminologie.

Pokud jde o výběr a zpracování hesel, tak odpovídá odbornému zaměření autorů – manželů Hartlových – a tomu, že slovníkem se systematicky zabývají po desetiletí. Slovník je jejich celoživotním dílem. Doc. PhDr. Pavel Hartl, CSc. je psycholog a pedagog, PhDr. Helena Hartlová vystudovala andragogiku a pracovala jako redaktorka a překladatelka. Je nutné upozornit, že na cizojazyčných publikacích obdobného typu pracují desítky osob, v našem případě (a při oddanosti věci) postaraly osoby dvě – a o výjimečné kvalitě výsledků jejich díla není pochyb.

V psychologickém slovníku se setkáváme s hesly, která mají pochopitelně různou úroveň zobecnění i původ, proto je zde (vedle jejich anglického překladu) poukazováno i k dalším souvislostem a provázanostmi s jinými hesly. Pro čtenáře je důležité, že vše je řádně vysvětleno a zcela srozumitelně napsáno, užitečná jsou i biografická hesla více než dvou tisíc významných našich i zahraničních psychologů a odborníků příbuzných oborů. Prakticky použitelný (zvláště pro čtenáře a překladatele odborné literatury z angličtiny) je i anglicko-český terminologický slovník obsahující téměř 3000 výrazů. A abych nezapomněl, recenzované dílo je ilustrováno kresbami Karla Nepřaše, jehož kresby jsou milé a úsměvné.

**Velký psychologický slovník je podle mého názoru nejen počinem odborným, nýbrž i všeobecně kulturním, neboť přispívá ke vzdělanosti. Proto jej vřele doporučuji k pozornosti naší lékařské veřejnosti.**

*prof. PhDr. Jan Vymětal  
ÚHSL 1. LF UK  
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2*



## POKROKY V ENDOKRINOLOGII

Molekulární biologie, diagnostika, léčba

*Luboslav Stárka a kolektiv*

Padesáté výročí existence pražského Endokrinologického ústavu bylo příležitostí krátce připomenout důležité kapitoly historie české endokrinologie, zamyslet se nad budoucími směry v oboru, zdůraznit oblasti vědy, které v posledních letech na sebe obrátily pozornost a na s tím spojené změny endokrinologie v terénní praxi. Odborník jistě uvítá přehled pro endokrinologii důležitých pokroků v genetice nebo proteomice, současný pohled na funkci některých nově objevených hormonů, na pokroky v endokrinologii štítné žlázy, steroidních hormonů nebo řízení kostního metabolismu, ale i na pokroky v odvětvích blízkých, jako je chirurgie některých endokrinních žláz, diabetologie nebo endokrinologická onkologie.

*Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2007, 792 stran, váz. formát B5, cena 995 Kč, edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-129-5.*

**Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.**





# Instruction to the Authors the Journal of Czech Physicians

Journal of Czech Physicians charges publication of articles with a dedication to a grant or otherwise supported research and development from the public sources. One page of the black-white journal page costs 1800 CZK, the colour page 2000 CZK, including VAT which can be drawn from the specified public sources.

If authors wish to publish the grant support, research plan support, etc., they should send a written order (available at address: [http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych?&confirm\\_rules=1](http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych?&confirm_rules=1)) to the address: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, Marcela Havlíková (tel./fax: 224 266 226, e-mail: [havlikova@cls.cz](mailto:havlikova@cls.cz)). The invoice will be send with the proofs; the tax certificate will be send after the issue is printed. Manuscripts with the dedication but without the accompanying order will be evaluated by the editorial board, but the author will be notified about the obligation to send the order. If publisher does receive the order, the dedication will be erased during proofreading.

At the same www page ([http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych?&confirm\\_rules=1](http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych?&confirm_rules=1)) authors can find **Authors' statement** which should be signed by all authors and send to the address of the publisher. **Authors' statement** should be attached to each scientific article.

## JOURNAL OF CZECH PHYSICIANS

Is published by the Czech Medical Association of Jan Evangelista Purkyně. It is a multidisciplinary journal, strictly scientific which brings review articles and original contributions from all fields of medicine. It also brings information on the meetings, congresses, abstracts, book reviews, chapters from the history of medicine, personal information, casuistics, articles about the pre- and postgraduate medical education, answers for specialized questions of readers etc.

This Instructions for Authors are in accordance with "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (3<sup>rd</sup> revision, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – published in full translation in *Cas Lék Čes* 2000; 139(1): 31.

## GENERAL REQUIREMENTS FOR THE LAYOUT OF THE MANUSCRIPT

Accepted for publication in the Journal of Czech Physicians can be only the **manuscript not simultaneously being considered by other journals**. Exception is the abstract from scientific conferences.

**Manuscript should be submitted only in an electronic form. Files larger than 5 Mb should be mailed to the Editor in Chief (address see below) using an electronic medium. Electronic text should not be graphically formatted.** Along with e-mail address of the corresponding author, the phone number should be added.

During proofreading authors cannot change or extend the text. **The corrected proofs should be send immediately (not later than the 8th day) back to the Editorial Office.** Retarded proofs cannot be considered.

## UNITS OF MEASUREMENT

Results of the chemical, physical and clinical examination should be reported in SI form units (Système international d'Unités). Values of the heart rate, temperature, and blood pressure can be reported in conventional units.

## NAMES OF DRUGS

Drugs should be referred to by their brand names along with their generic names.

## ABBREVIATIONS AND SYMBOLS

When an abbreviation is first used, the word in full, followed by the abbreviation in parentheses should be given. Avoid using abbreviations in the title and abstract. Alphabetical list of abbreviations along with their explanation should be given at the end of manuscript.

## TABLES

Extensive tables with many data will not be accepted. Include table title, footnotes and symbols of statistical evaluation. Tables should be numbered and the number should be referred in the corresponding part of the text.

## FIGURES

Illustrations and photographs should reach the professional level. **Line drawings, photos and instrument outputs are acceptable only in file formats: TIF, EPS, JPG, and graphs from the Excel program processed for single-coloured print.** To preserve the quality, figures in JPG format should be of the highest resolution (the best is the compression rate 10-12). Titles of figure files should root from the author's name and the figure number (e.g. MACEK1.tif). **Names and initials of the referred patients have to be erased. Figures (graphs) should be numbered** and the number should be referred in the corresponding part of the text.

In the accompanying letter to the Editor in Chief, author has to state which figures should be in colour and for the above given Editor's address the written consent with the payment must be send. **Colour pages**, regardless how many figures they include, **must be covered by authors** (2000 Kc for a single printing page). The exact address of the payer should be included and payers of the physical or legal entity have to include their personal or VAT identification number. Figures not fulfilling the requirements will be published in blacked-white mode.

## KEY WORDS

Three to ten key words for indexing purposes should be supplied below the abstract. Use terms/phrases taken from Index Medicus (thesaurus MeSh)

## REFERENCES

Only authentic sources referred to in text can be cited. No formal references should be included. **In the text, references should be cited using Arabic numerals in parentheses in the order in which they appear.** Avoid references to abstracts, unpublished data and personal communications. Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for the correct text citation.

**Examples of reference styles:** from a book (1), chapter in a book (2), proceedings (3), journal article (4), online article (5).

1. **Dominik J, Záček P.** Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiologii) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.

2. **Jiskra J.** Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy soudobé endokrinologie, Stítná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.

3. **Dunovský J.** Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003; 5–15.

4. **Goetz P, et al.** Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. *Čas Lék Čes* 2008;147: 159–161.

5. **Horák J.** Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>

## THE USE OF FOREIGN MATERIAL

Material (diagrams, figures, graphs) taken from another sources/publications can appear only with a written consent of the author/publisher who is in possession of the copyright (copyright ©). Ask the authors of papers in print, unpublished data or personal communications for the consent. Send their written approval to the publisher together with the Authors' statement (see above).

## ETHICAL ASPECTS

To all manuscripts reporting data from studies involving human participants, approval of an appropriate institutional ethics committee must be added. **In the presented material names, initials of patients, hospital or protocol numbers should be avoided.** When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed or include the statutory declaration on the institutional review body's approval

## CONFLICT OF INTEREST

Author must disclose any funding from a company whose products were used in the study. Authors of the review articles on pharmacotherapy are expected not to have any financial interests (or a concurrency) in the company whose products are referred. All information provided to the Editors will be kept confidential.

## REQUIREMENTS FOR MANUSKRIP FORMATS

CURRENT TOPICS, REVIEW ARTICLE, PHARMACOTHERAPY, CASUISTICS, SPECIAL CONTRIBUTIONS

**Title page:** short concise name of the article, full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

**Summary:** identical Czech and English versions, maximal extend 200 words, no internal division, should be followed by 3 to 10 key words.

**Text of the article – list of abbreviations – references.**

**Address of the corresponding author:** full name and titles, address, fax number, e-mail address.

ORIGINAL ARTICLE, EXAMINATION METHODS

**Title page:** short concise name of the article, full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

**Structured abstract:** identical Czech and English versions, maximal extend 200 words, with the following headings:

**Objective:** 2 to 4 sentences providing the context or background for the study, 2 to 3 sentences characterizing the aim of the study

**Methods and results:** characteristics of the studied cohort, methods used, principal results expressed in the numeric form, the level of significance

**Conclusions:** should include an evaluation of the study and areas for further research

**Key words:** 3 to 10.

**Text of the article – methods – results – discussion - list of abbreviations – references.**

**Address of the corresponding author:** full name and titles, address, fax number, e-mail address.

## IMPORTANT NOTICE

**Since January 1, 2008 Editorial board will accept all manuscripts of the primary studies type and examination methods only with English translation supplied by the author. English manuscript should follow the requests of reviewers similarly as the Czech version and after the editorial procedure and corrections it will be published in the English version of the journal at Internet. Editors do not provide translations but they reserve the right to return translations of the inferior quality for revision.**

INFORMATION FROM CONGRESSES, HISTORY OF MEDICINE, LETTERS TO THE EDITOR, DISCUSSION

**The title page:** short concise name of the article; full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

**Text of the article**

**Address of the corresponding author:** full name and titles, address, fax number, e-mail address.

IN ALL MANUSCRIPT CRIPTFORMATS

In all types of manuscripts after the references information on the grant support (full name of the agency, number of the project) should be given together with the full address of the affiliate institution and home, and personal identification number.

**Each manuscript is evaluated by the editorial board and reviewed by two expert reviewers. Not accepted manuscripts are commonly returned within 3 months.**

**Editors can refuse the manuscript** that does not correspond to the published instructions; those negatively reviewed; when editors recently accepted or published another manuscript in the same topics; if the studied subject does not meet the aims of the Journal or editors.

**All manuscripts meeting the given requirements should be send for the address of the Editor in Chief:**

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.  
I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10  
e-mail: [horak@fnkv.cz](mailto:horak@fnkv.cz)

## LAUREÁTI NOBELOVY CENY

V roce 1965 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu tři pracovníci Pasteurova ústavu v Paříži – genetik François Jacob, mikrobiolog André Michel Lwoff a biochemik Jacques Lucien Monod – za zásadní přínos pro bakteriální genetiku.

## JACQUES LUCIEN MONOD

(1910–1976)

Narodil se 9. února 1910 v Paříži. Jeho matka Charlotte Todd MacGregorová (1869–1954) byla Američanka z Milwaukee se skotskými kořeny, otec Hector Lucien Monod (1867–1957) jako malíř vybočoval z tradice rodu švýcarských hugenotů, v němž po staletí převládali úředníci, duchovní, učitelé, lékaři a učenci: jen v přímém potomstvu jednoho z nich, pastora Jeana Monoda (1765–1836), je několik dalších pastora, vydavatel, ekonom, anglista, teatrolog, saharolog, teolog, historik, filozof, právníci i lékaři a mezi těmi pak i laureát Nobelovy ceny z roku 1957 Daniel Bovet (1907–1992) a Jacquesův děd Gustave Louis Monod (1840–1917). Také umělec Hector však byl vzdělaný člověk.

V roce 1917 se rodina přestěhovala do přímořského města Cannes. Sedmiletý Jacques k novému prostředí přilnul tak, že se potom po celý život cítil spíše jihofrancouzským venkovánem než Pařížanem. Na Lycée de Cannes byl jedním z jeho učitelů Dor de la Souchère, humanitní vědec, pozdější zakladatel a kurátor muzea v Antibes. Pod otcovým zušlechťujícím vlivem získal Jacques už v dětství hluboký vztah k hudbě, chtěl se stát dirigentem a naučil se hrát na violoncello (v dospělosti pak po dlouhá léta vedl smyčcové kvarteto a řídil bachovský pěvecký sbor). Otec však byl i milovníkem přírody a cítělem Darwinova díla, z něhož synovi předčítal a probudil v něm vážný zájem o biologii. Jacques lovil v okolních lesích brouky a pulce a po maturitě v roce 1928 se vrátil do Paříže studovat přírodní vědy na Sorbonně.

Tam ale tehdy právě výuka biologie zaostávala o celá desetiletí za pokrokem vědeckého poznání, ovšem s čestnými výjimkami: Při jednoměsíčním výcviku v létě 1929 na mořské biologické stanici v bretaňském Roscoffu zasvětil Monoda ředitel George Teissier do kvantitativních metod výzkumu, André Lwoff do problematiky výživy protistů, Boris Ephrussi do biochemické genetiky a Louis Rapkine mu zprostředkoval poznání, že komplexní výklad funkce živých organismů může poskytnout pouze molekulární biochemie. V letech 1930–1931 jako výzkum-

ný asistent na univerzitě ve Štrasburku studoval Jacques nálevníky v laboratoři biologie protistů, řízené předsedou Francouzské zoologické společnosti Edouardem Chattonem, autorem tehdy ještě nedoceneného rozlišování eukaryotického a prokaryotického systému buněčné organizace. Obvrženým nálevníkům patřily také první Monodovy publikace (La formation de l'ébauche buccale postérieure chez les Ciliés en division et ses relations de continuité topographique et génétique avec la bouche antérieure. C R Soc Biol 1931; 107: 540–544; Sur la topographie, la structure et la continuité génétique du système ciliaire de l'infusoire *Chilodon uncinatus*. Bull Soc zool Fr 1931; 56: 367–374; obě práce se Chattonem, Lwoffem a Lwoffovou).

Na Sorbonně dosáhl Jacques v roce 1931 bakalářského stupně a jako asistent pokračoval v letech 1932–1934 ve studiu nálevníků v Caulleryho Laboratoři evoluce živých organismů (Données quantitatives sur le galvanotropisme des Infusoires ciliés. Bull biol Fr Belg 1933; 67: 474–479). V létě 1934 se účastnil etnografické výpravy Paula-Emila Victora do Grónska na lodi *Pourquoi pas?*, jejímž kapitánem byl lékař Jean-Baptiste Charcot, syn slavného pařížského neurologa. V letech 1934–1945 pracoval Monod jako asistent v Pérezově zoologické laboratoři přírodovědecké fakulty (Galvanotropisme et âge physiologique. C R Acad Sci 1934; 198: 1882–1883). V roce 1935 byl jmenován docentem zoologie. Na příští rok plánoval účast na další výpravě do Grónska, Rockefellerovo stipendium na jeho a Ephrussiho osmiměsíční pobyt v Americe však plán zhatilo a Monodovi zachránilo život: 16. září 1936 ráno krátce po vyplutí z Reykjavíku se loď *Pourquoi pas?* roztránila o útesy islandského pobřeží a Charcot s 39 muži zahynul, přežil jen kormidelník.

V Kalifornském institutu technologie v Pasadeně studoval Monod s Ephrussim v laboratoři Thomase Hunta Morgana genetiku mušky octomilky (Specific Reactions of the Ovary to Interspecific Transplantation among Members of the *Melanogaster* Group of *Drosophila*. Genetics 1937; 22: 257–263; s Poulsonem) a obdivoval vysokou kvalitu výzkumné práce a svobodnou výměnu myšlenek i výsledků experimentů mezi badateli Morganova ústavu, kontrastující s akademickým klimatem na Sorbonně. Po návratu do Paříže pracoval několik měsíců v Ephrussiho laboratoři v Ústavu fyzikálně-chemické biologie na biochemické genetice octomilky (Extraction et dosage du pigment de l'oeil de la *Drosophila*. C R Acad Sci

1938; 206: 1677–1679; s Neefsem), načež se vrátil ke svým úkolům na Sorbonně. V listopadu 1938 se oženil s Odette Geneviève Brühlovou, pozdější kurátorkou Guimetova muzea v Paříži. Z jejich synů – dvojčat pak vyrostli vědci: geolog Olivier a fyzik Philippe.

Při experimentech s *Escherichia coli* pozoroval Monod, že velikost kolonie je přímo úměrná výživě bakterií. Některé kolonie však rostly dvoufázově s mezidobím pomalého či nulového růstu. Monod zavedl pojem „diauxie“ (dvojitý růst) a usoudil, že bakterie užívají různé enzymy k metabolizaci různých druhů cukrů. U kolonií živých dvěma různými cukry zaznamenal dvě odlišné růstové křivky. Lwoff navrhl v roce 1940 výklad pozorovaného jevu jako enzymatickou adaptaci, při níž je nejprve aktivován a syntetizován jeden enzym a druhý je potlačován, načež je aktivován a syntetizován druhý enzym.

Za německé okupace ve 2. světové válce udržoval Jacques spojení s Nordmannovou skupinou a dalšími organizacemi odporu, jeho sorbonnská laboratoř se stala místem tajných schůzek a tiskárnou. Ve výzkumu ovšem neochaboval. V roce 1941 obhájil jako doktorskou práci studii fyziologie růstu bakterií na směsích cukrů, založenou na výzkumu enzymové adaptace (Recherches sur la croissance des cultures bactériennes. Paris: Hermann 1941). Vedoucí laboratoře neměl pak už zájem na další podpoře studie, Monod však v ní pokračoval (Influence de l'amide de l'acide nicotinique, de l'aneurine et de l'acide ascorbique sur la croissance des cultures de *B. coli*. Ann Inst Pasteur 1942; 68: 435–438) stejně jako v odbojové činnosti. V letech 1941–1943 spolupracoval se studentskou organizací odporu, na podzim 1943 s náčelníkem operačního štábu organizace ozbrojeného odporu Les Francs tireurs et partisans (FTP) Marcellem Prenantem, který mu uložil úkol získávat muže s vojenským výcvikem. Monod byl také zodpovědný za zachycování a předávání informací, organizoval přepadové akce v přípravách pro invazi spojenců. Byl zatčen gestapem, podařilo se mu však uprchnout. V letech 1944–1945 byl jako delegát FTP náčelníkem operačního štábu Vnitřních francouzských sil (Forces Françaises de l'Intérieur).

Po osvobození Paříže vstoupil na žádost generála de Lattre de Tassignyho do 1. francouzské armády a prošel s ní boji v Alsasku a Německu. Jako člen Tassignyho štábu přicházel do styku s lékaři mezi americkými důstojníky a ti se s ním dělili o vědecké časopisy, které vděčně hlтал a v nichž ho zejména zaujaly dva články o výsledcích amerického výzkumu ve válečných letech.

Jeden identifikoval DNA jako transformující princip, ve druhém Max Delbrück a Salvador Luria odhalují spontánní genetické mutace bakterií (později Monod vzpomínal, že nikdy nečetl žádný vědecký článek s takovým nadšením – pro něho se tím zrodila bakteriální genetika). Po návratu do Paříže ubytoval rodinu a pak se rychle vrátil na Sorbonnu, aby pracoval sám v zoologické laboratoři.

V roce 1945 mu Lwoff v oddělení mikrobiální fyziologie Pasteurova ústavu nabídl místo vedoucího laboratoře. Monod přijal. S Alicí Audureauovou studoval enzymovou indukci a usoudil, že produkce enzymů schopných tvorby nových druhů cukrů zdržuje růst kolonie bakterií, ale zvyšuje schopnost jejich adaptace na změnu prostředí a výživy, a tím i šanci na přežití (Mutation et adaptation enzymatique chez *Escherichia coli* – mutable. Ann Inst Pasteur 1946; 72: 868–878; s Audureauovou). V roce 1947 přednášel Monod na 11. sympoziu o růstu (The Phenomenon of Enzymatic Adaptation and Its Bearing on Problems of Genetics and Cellular Differentiation. Growth Symposium 1947; 11: 223–289). V Pasteurově ústavu objevil mutantní kmen *Escherichia coli* obsahující beta-galaktosidázu a **postuloval dvě teorie indukce (aktivity) specifického enzymatického systému**, podle nichž **indukce spočívá v deinhibici buď enzymu, nebo genu**. Sám se klonil ke druhému výkladu (Sur la biosynthèse de la bêta-galactosidase (lactase) chez *Escherichia coli*. La spécificité de l'induction. Biochim Biophys Acta 1951; 7: 585–599; s Cohen-Bazirem a Cohnem).

V roce 1953 byl jmenován přednostou oddělení buněčné biologie Pasteurova ústavu. Dva roky nato zahájil výzkum vztahu mezi úlohami dědičnosti a prostředí v syntéze enzymů. S Jacobem **formuloval model syntézy bílkovin**: skupinu genů na začátku vlákna bakteriální DNA nazval „**operon**“ a usoudil, že operon signalizuje začátek a konec tvorby specifické bílkoviny v buňce, v operonu objevil **operátorový gen**, signalizující začátek budování bílkoviny, a **strukturální gen**, na nějž se váže molekula bílkoviny k tvorbě vlákna messenger RNA, **regulátorový gen** kóduje pro **repressorovou bílkovinu**, která ovládá syntézu vazbou na operátorový či regulátorový gen, a výsledkem je **messenger RNA** jako šablona pro tvorbu specifické, jadernou DNA kódované bílkoviny na ribozomech cytoplazmy (Gènes de structure et gènes de régulation dans la biosynthèse des protéines. C R Acad Sci 1959; 249: 1282–1284; s Jacobem). V letech 1957–1958 s Arthurem B. Par-

deem a Jacobem v „experimentu PaJaMo“ **vytvořil obecný model syntézy enzymů a prokázal, že genová regulace závisí na dosud neznámé regulační molekule – represoru**, který spojuje zevní činitele s genetickou expresí v interakci s induktorem a specifickým regulačním genem, což umožňuje modulovat represi genového produktu (Sur l'expression et le rôle des allèles inductible et constitutif dans la synthèse de la bêta-galactosidase chez des zygotes d'*Escherichia coli*. C R Acad Sci 1958; 246: 3125–3128; s Pardeem a Jacobem).

V roce 1958 byl Monod povolán k profesuře biochemie na Sorbonně. Přijal ji s podmínkou, že přitom podrží své místo v Pasteurově ústavu. Na Sorbonně se stal přednostou stolice chemie metabolismu Fakulty přírodních věd. Publikoval článek, v němž **vysvětlil základní proces regulace genové exprese** (Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins. J Mol Biol 1961; 3: 318–356; s Jacobem). Publikoval první velký článek o alosterických bílkovinách (Allosteric Proteins and Cellular Control Systems. J Mol Biol 1963; 6: 306–309; se Changeuxem a Jacobem), **popsal promotor**, genetický prvek nezbytný k expresi operonu (Le promoteur, élément génétique nécessaire à l'expression d'un opéron. C R Acad Sci 1964; 258: 3125–3128; s Jacobem a Ullmannovou).

Dne 10. prosince 1965 ve Stockholmu převzal Jacob, Lwoff a Monod „za své objevy týkající se genetické kontroly syntézy enzymů a virů“ Nobelovu cenu. Člen Nobelova výboru Sven Gard v prezentačním projevu řekl, že laureáti poznali povahu životních funkcí důvěrněji než kdokoliv před nimi a položili základy pro vědu molekulární biologie v pravém smyslu toho slova. Poté, 11. prosince 1965 měl Jacques Monod nobelovskou přednášku (From Enzymatic Adaptation to Allosteric Transitions. Nobel Lecture. Science 1966; 152: 1470–1478).

Stolice chemie metabolismu na Sorbonně byla v dubnu 1966 přejmenována na stolicí molekulární biologie jako výraz uznání jeho podílu na zrodu nové vědy. V roce 1967 se stal profesorem molekulární biologie na Collège de France a členem kolegia přednostů Pasteurova ústavu. V roce 1970 publikoval esej o povaze buněčných biochemických procesů a přírodní filozofii moderní biologie s vyjádřením **přesvědčení, že vznik života a proces evoluce jsou dílem náhody** (Le hasard et la nécessité: essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne. Paris: Le Seuil 1970). V roce 1971 byl jmenován generálním ředitelem

Pasteurova ústavu právě ve chvíli, kdy byl ústav na pokraji finančního zhroutení. Tehdy Monod s jasným vědomím, co ho to bude stát, **obětoval svůj vlastní výzkum ve prospěch reorganizace a modernizace Pasteurova ústavu**.

Brzy však dvě těžké rány ochromily i toto úsilí. V roce 1972 zemřela jeho žena Odette a zakrátko on sám onemocněl aplastickou anémií. Hlas vědce, který nikdy nezapomínal, že je také občanem a v poválečném čtvrtstoletí se angažoval v nespočetných záležitostech, jako byl Lysenkův případ, problémy lidských a ženských práv, plánování rodiny, antikoncepce, potratů, rasismu, trestu smrti, eutanázie, alžírské války, světového míru či ochrany životního prostředí, se vytrácel nyní z veřejnosti. O tři roky později, když na počáteční fázi zamýšlených rozsáhlých změn k prospěchu svého ústavu vyčerpal všechny síly i čas, vrátil se Jacques Monod do svého domu v Cannes a 31. května 1976 tam zemřel. Jeho poslední slova byla: „*Je cherche à comprendre.*“

## LITERATURA

1. **Fantini B.** Jacques Monod et les origines de la biologie moléculaire. Les Recherches 1990; 21(218): 180–187.
2. **Lwoff A.** Jacques Lucien Monod 9 February 1910 – 31 May 1976. Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society 1977; 23: 385–412.
3. **Lwoff A, Ullmann A. (eds.)** Origins of Molecular Biology: A Tribute to Jacques Monod. New York: Academic Press 1979.
4. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 941–951.
5. **Markoš A. (ed.)** Náhoda a nutnost – Jacques Monod v zrcadle naší doby: sborník statí. Červený Kostelec: Pavel Mervart 2008.
6. **Monod J.** Pour une éthique de la connaissance. Bernardino Fantini. Paris: Editions de la Découverte 1988.
7. **Monod JL.** Le hasard et la nécessité: essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne. Paris: Du Seuil 1971.
8. **Pardee AB.** PaJaMas in Paris. Trends in Genetics 2002; 18: 585–587.
9. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004: 324–325.
10. **Soulier JP.** Jacques Monod: le choix de l'objectivité. Paris: Frison-Roche 1997.

MUDr. Pavel Čech  
Kabinet dějin lékařství 3. LF UK  
Ruská 87, 100 00 Praha 10  
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz