

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Zuzana Stránská

DYSLIPIDÉMIE METABOLICKÉHO SYNDROMU A POHYBOVÁ AKTIVITA

DYSLIPIDEMIA OF METABOLIC SYNDROME AND PHYSICAL ACTIVITY

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc. MBA

Praha, 2014

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Výsledky, publikované v této práci, vznikly při řešení grantového projektu IGA MZ ČR 8384-3.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 19. 5. 2014

Autor: Zuzana Stránská

Podpis:

Identifikační záznam:

STRÁNSKÁ, Zuzana. Dyslipidémie metabolického syndromu a pohybová aktivita.

[Dyslipidaemia of metabolic syndrome and physical activity]. Praha, 2014. 86 s.

Disertační práce (Dis.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, 3. interní klinika.

Vedoucí práce Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc. MBA

Poděkování

Metodologie výzkumu pohybové aktivity je personálně, časově i finančně velice náročná. Já jsem si téma vztahu pohybové aktivity a metabolismu vybrala instinktivně. Celý život jsem vedená ke sportu a aktivnímu využití volného času. Jsem vděčná prostředí horského města Vrchlabí, kde jsem vyrůstala, že mi tento základ do života vstúpilo v čele s mým otcem Jiřím Paulů, bývalým vrcholovým volejbalistou Slavie a Dukly Praha. Cítím jako svoji povinnost a poslání, šířit ideu pohybové aktivity dále jak ve svém nejbližším okolí, tak jako lékařka mezi pacienty a ukázat jim cestu, jak si mohou zásadním způsobem zlepšit a prodloužit svůj život.

Předkládaná disertační práce je především kolektivním dílem. Vznikla díky mimořádné erudici, úsilí a podpoře kolegia 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Na prvním místě patří moje poděkování přednostovi kliniky a mému školiteli, panu prof. MUDr. Štěpánu Svačinovi, DrSc., MBA za to, že mi věřil, profesně mě vychoval, byl ochoten vždy pomoci a i v nelehkých okamžicích vyzařoval svým mimořádným espretem a optimismem.

Dále bych chtěla poděkovat as. MUDr. Martinu Matoulkovi, Ph.D., který celý projekt vymyslel a zaštitil odborně a manažersky. Z mnoha kladů jeho osobnosti a přínosu pro společnou práci nutno vyzvednout neutuchající vstřícný, přátelský a týmový přístup.

Moje poděkování též náleží panu prof. MUDr. Martinu Haluzíkovi, DrSc. za nedocenitelné odborné a lidské rady.

Děkuji svému tchánovi prof. MUDr. Pravoslavu Stránskému, CSc. za všechno, co mě naučil, za bezbřehou trpělivost, laskavost a píli, se kterou se mi celá léta věnoval. V okruhu svojí rodiny samozřejmě nemohu zapomenout na manžela Roberta a svoji maminku Lenku Paulů, kteří mě ve chvílích největších pochybností nezdolně věřili a dodávali mi odvalu.

Obsah	strana
Použité zkratky	6
Abstrakt	9
Abstract	10
1. Úvod	11
2. Dyslipidémie metabolického syndromu	14
2. 1. Metabolismus VLDL a inzulínová rezistence	16
3. Dyslipidémie metabolického syndromu a pohybová aktivita	19
3. 1. Pohybová aktivita a triacylglyceroly	19
3. 1. 1. Pohybová aktivita a periferní clearance VLDL	21
3. 1. 2. Pohybová aktivita a centrální produkce VLDL v játrech	23
4. Pohybová aktivita a HDL-cholesterol	26
5. Dyslipidémie metabolického syndromu a příčně pruhovaný sval	29
6. Část praktická – vlastní práce	32
6. 1. Hypotéza a cíle disertační práce	32
7. Metodika	34
7. 1. Soubor	34
7. 2. Design	35
7. 3. Statistika	38
7. 4. Výsledky	39
7. 5. Diskuse	52
7. 6. Závěr	59
8. Literatura	61
9. Přehled publikační činnosti autorky k tématu	80

Použité zkratky

AIP	aterogenní index plasmy
ALT	alanin aminotransferáza
apoB	apoprotein B
AST	aspartát aminotransferáza
BMI	hmotnostně-výškový index (Body Mass Index)
CETP	cholesteryl-ester-transfer protein
CPT-1	karnitin palmitoyltransferáza-1
DM2	diabetes mellitus 2. typu
Fat%	% tělesného tuku
GGT	gamma-glutamyl transferáza
H ₀	nulová hypotéza
HDL-C	HDL-cholesterol
HL	jaterní (hepatická) lipáza
CH	celkový cholesterol
CHR	clamped heart rate test
IA	index aterogenity
LCL	dolní mez spolehlivosti (lower confidence limit)

LDL	lipoproteiny o nízké hustotě (low density lipoproteins)
LDL-C	LDL-cholesterol
LPL	lipoproteinová lipáza
M	median
Mass	celková tělesná hmotnost (total body mass)
MIRKO myš	myš s knockoutovaným receptorem pro inzulín v příčně pruhovaném svalu
MS	metabolický syndrom
MTP	mikrosomální triacylglyceroly transportující protein
NAFLD	nealkoholická jaterní steatóza
NS	statisticky nevýznamný (non-significant)
p	koeficient statistické významnosti (p value)
PA	pohybová aktivita
SEM	střední chyba aritmetického průměru (standard error of mean)
TAG	triacylglyceroly
TF	tepová frekvence
TFmax	maximální tepová frekvence
UCL	horní mez spolehlivosti (upper confidence limit)

VLDL ₁	lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low density lipoproteins)
VMK	volné mastné kyseliny
VO ₂ max	maximální spotřeba kyslíku
W	maximální silová zdatnost [Watt]
Waist	obvod pasu (waist circumference)
Z-score	míra vzdálenosti určité proměnné od průměru vyjádřená počtem směrodatných odchylek

Abstrakt

Hypotéza: Předpokládáme, že u obézních osob pohybová aktivita (PA) ovlivňuje metabolismus lipidů nejen činností svalů a zvýšením zdatnosti, ale také prostřednictvím změn antropometrických ukazatelů jako je pokles tělesné hmotnosti, celkového tělesného tuku a především intraabdominálně a intrahepatálně uloženého tuku.

Soubor vyšetřených: Vyhodnoceno bylo 37 pacientek z obezitologické ambulance, dlouhodobě fyzicky neaktivních, bez diabetu, BMI medián (M) 34,8 kg/m². Vylučovací kritéria zahrnovala nedávný hmotnostní úbytek a medikaci ovlivňující metabolismus lipidů či srdeční frekvenci.

Metody: Řízená PA 60 min o intenzitě 65 % VO₂max, modifikované Clamped Heart Rate testem. M celkové doby cvičení byl 34 hodin během 115 dní. Hlavní výstupy měření: celkový cholesterol (CH), triacylglyceroly, HDL-cholesterol (HDL-C), LDL-cholesterol (LDL-C), index aterogenity (IA), aterogenní index plasmy (AIP), maximální spotřeba kyslíku (VO₂max), tělesná hmotnost (Mass), body mass index (BMI), obvod pasu (Waist) a procento tělesného tuku (Fat%).

Výsledky: difference na začátku (start; _s) a na konci (end; _e) studie ($p < 0,05$): AIP $-0,049$, Mass $-3,6$ (kg), BMI $-1,7$ (kg/m²), Waist $-2,5$ (cm), Fat% $-2,5$, VO₂max 2,92 (l.min⁻¹.kg⁻¹), W 16,4 (Watt). Pearsonovy a Spearmanovy korelační koeficienty mezi proměnnými s Gaussovým, resp. negaussovským rozložením ($p < 0,05$): AIP a Mass (na začátku_s a na konci_e; s_e), AIP a BMI (s_e), AIP a Fat% (s_e), AIP a Waist (s_e), LDL a BMI (s_e), LDL a Fat% (s_e), LDL a Waist (s_e), CH a VO₂max (s_e), LDL-C a VO₂max (s_e), AIP_e a VO₂max_e, IA_e a VO₂max_e, apoB_e a VO₂max_e, AIP a LDL-C (s_e), AIP a apoB (s_e), apoB a CH (s_e), apoB a LDL-C (s_e).

Závěr: Zlepšení lipidového profilu směrem k produkci antiaterogenních částic není pravděpodobně dílem pouze zvýšení fyzické zdatnosti, ale především úbytku celkového tělesného a zejména intraabdominálně uloženého tuku.

Abstract

Objective: In obese patients, we hypothesized physical exercise (PE) to affect lipids rather through its intrahepatic fat accumulation-lowering effect, associated with a decrease of total body fat (Fat%) and even weight (Mass), than through muscle work and an improvement of physical fitness.

Design and setting: Thirty seven sedentary, non-diabetic women (BMI median 34.8 kg/m²) from our out-patient department were tested. Elimination criteria: recent weight reduction, lipid-influencing or heart rate-modifying medication.

Interventions: PE protocol: 60 min supervised trainings, intensity at 65% of VO₂max, modified by the Clamped Heart Rate test. Median (M) of total training hours was 34 during 115 days .

Main Outcome Measurements: an effect of PE on total cholesterol (CH), triacylglycerols, HDL-cholesterol (HDL-C), LDL-cholesterol (LDL-C), index of atherogenicity (IA), atherogenic index of plasma (AIP), maximum peak oxygen consumption (VO₂max), Mass, body mass index (BMI), waist circumference (Waist) and Fat%.

Results: Statistically significant differences at start (_s) and at the end (_e) of PE ($p < 0.05$): AIP -0.049 , Mass -3.6 (kg), BMI -1.7 (kg/m²), Waist -2.5 (cm), Fat% -2.5 , VO₂max 2.92 (l.min⁻¹.kg⁻¹), W 16.4 (Watt).

Correlation coefficients, Pearson's between Gaussian distributed (Gd-v) variables and Spearman's (non Gd-v) statistically significant ($p < 0.05$): AIP and Mass (both at start _s and at the end _e; s_e), AIP and BMI (s_e), AIP and Fat% (s_e), AIP and Waist (s_e), LDL and BMI (s_e), LDL and Fat% (s_e), LDL and Waist (s_e), CH and VO₂max (s_e), LDL-C and VO₂max (s_e), AIP_e and VO₂max_e, IA_e and VO₂max_e, apoB_e and VO₂max_e, AIP and LDL-C (s_e), AIP and apoB (s_e), apoB and CH (s_e), apoB and LDL-C (s_e).

Conclusions: PE improves lipid profile towards production of antiatherogenic particles more likely due to changes in anthropometric parameters than in improvement of physical fitness.

1. Úvod

Metabolický syndrom (MS) je onemocnění s vysokou prevalencí (v naší populaci v rozmezí 25 - 30 %). V posledních letech přibývá důkazů o tom, že klinický význam MS nespočívá jenom ve spojení se zvýšeným výskytem kardiovaskulárních onemocnění, ale též v ovlivnění celkové morbidity a mortality včetně zvýšeného rizika vzniku některých nádorů. Od dob Raevenovy teorie metabolického syndromu X je na MS nahlíženo jako na cluster mnoha chorobných stavů, které mají mezi sebou navzájem složité patofyziologické vazby (Svacina 2009). Definice MS se v průběhu času vyvíjela a dnes zahrnuje jak obezitu, tak tzv. dyslipidémii (Svacina 2010). Světovou a Evropskou diabetologickou společností (IDF a EASD) navrženou definici MS z roku 2005 shrnuje Tabulka. Dvě diagnostická kritéria se týkají lipidů. Jedná se o zvýšení triacylglycerolů (TAG; dle starší nomenklatury triglyceridů) a pokles HDL cholesterolu (high density lipoprotein cholesterol; HDL-C) (Alberti, Zimmet et al. 2005). Epidemiologické studie z posledních let potvrdily, že zvýšení TAG v séru zejména ve spojení s poklesem HDL-C je samostatným rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění (Pelikanova 2011).

Pohybová aktivita je druh pohybu člověka, který je výsledkem svalové práce provázené zvýšením energetického výdeje. Nakumulovaný souhrn zdraví prospěšných sportovních a jiných pohybových aktivit je definován jako *pohybová aktivnost* (Hendl 2011). Vedle toho pojem *cvičení (exercise)* představuje plánovanou či strukturovanou pohybovou aktivitu, provozovanou z nějakého důvodu a s nějakým cílem. Může se jednat o cvičení aerobní, anaerobní či jejich kombinaci (Mann, Beedie et al. 2014). Je prokázáno, že pohybová aktivnost snižuje mortalitu ze všech příčin a také úmrtnost na kardiovaskulární příhody. Jak v primární, tak sekundární prevenci to jistě souvisí s benefity spojenými s efektem nejen na hmotnost, ale na všechny složky MS najednou (Hendl 2011). Efekt pohybové aktivity a pohybové aktivnosti na hlavní komponenty MS ovšem není stejný. Pohybová aktivita zlepšuje zhruba stejnou měrou (málo až středně silně) kompenzaci diabetu a krevní tlak (Snowling and Hopkins 2006). Na snížení

glykémie má pohybová aktivita vliv bezprostřední a jako pohybová aktivnost také dlouhodobý. Akutně může pohybová aktivita o vysoké intenzitě navozovat hypoglykemizující účinek prostřednictvím zvýšené sekrece inzulín-kontraregulačních hormonů jako je glukagon a katecholaminy (Sato, Nagasaki et al. 2007). Využití glukózy se rovněž akutně zvyšuje při svalové kontrakci v pracujícím příčně pruhovaném svalu (Holloszy 2005). Dlouhodobý efekt, zprostředkovaný zvýšením citlivosti na inzulín, pak spočívá ve fixaci změn lokalizovaných jak v příčně pruhovaném svalu (Sato 2000), (Nakai, Shimomura et al. 1996), tak v tukové tkáni (Kubota, Terauchi et al. 2002) pravidelnou pohybovou aktivitou provozovanou optimálně 3 – 5 krát týdně (Sato, Nagasaki et al. 2007). Příznivý efekt pohybové aktivity a pohybové aktivity na glykoregulaci je tedy nesporný. Není rovněž pochybností o benefitech pohybové aktivity ve vztahu ke snižování krevního tlaku (Hendl 2011), a to především u hypertoniků (Lakka and Laaksonen 2007). Uplatňují se zde příznivé změny např. v úpravě endotelové dysfunkce, autonomní dysbalance, citlivosti na inzulín a změny v souvislosti s redukcí hmotnosti a úbytkem masy tělesného tuku jako jednoho z nejdůležitějších faktorů, který má u dospělých osob k hodnotám krevního tlaku vztah (Boledovicova, Hendl et al. 2013). V otázce efektu pohybové aktivity na lipidy se však evidence permanentně rozchází. Rešeršní práce (Lakka and Laaksonen 2007) a starší (Snowling and Hopkins 2006) i novější (Pattyn, Cornelissen et al. 2013) metaanalýzy se shodují, že tento účinek je zanedbatelný nebo nejasný. Pokud ke zvýšení hladin HDL-C a poklesu TAG dojde, pak tyto účinky jsou malé a pohybují se v rozmezí 3 – 5 %. Bývají zesíleny současnou redukcí hmotnosti (Leon and Sanchez 2001); tato schopnost však u lidí v závislosti na věku významně klesá (Matoulek 2014). Účinek pohybové aktivity na lipidy se zkoumá již více než 40 let, a přes to nejsou mechanismy, které jsou za to zodpovědné, stále kompletně známy. Nejspíše také proto se dosud nepodařilo zavést efektivní schémata intervence pohybovou aktivitou na lipidové spektrum a stále probíhá výzkum v této oblasti poruch metabolismu (Magkos 2009), (Pattyn, Cornelissen et al. 2013).

Tabulka – kritéria metabolického syndromu dle IDF a EASD (Alberti, Zimmet et al. 2005):

Základní podmínkou je přítomnost abdominální obezity. Obvod pasu musí být nad uvedenou hranici. Tato hranice je přitom odlišná pro některá etnika.		
	Muži	Ženy
Evropa a USA	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Jižní Asie a Čína	> 90 cm	> 80 cm
Japonsko	> 85 cm	> 90 cm
Diagnóza metabolického syndromu je daná abdominální obezitou a přítomností alespoň 2 ze 4 následujících složek:		
triacylglyceroly ≥ 1,7 mmol/l nebo léčba dyslipidémie		
hypertenze, krevní tlak ≥ 130/85 mmHg nebo léčba hypertenze		
glykémie ≥ 5,6 mmol/l nebo oGTT ve 2. hodině 7,8 – 11,0 mmol/l nebo diagnostikovaný diabetes mellitus 2. typu		
	Ženy	muži
HDL-cholesterol	< 1,3 mmol/l	< 1,0 mmol/l

2. Dyslipidémie metabolického syndromu

Pacienti s viscerální obezitou a inzulínovou rezistencí bez ohledu na přítomnost či absenci diabetes mellitus 2. typu (DM2) exprimují kvantitativně podobné abnormality ve spektru plazmatických lipidů a lipoproteinů, které bývají označovány synonymy jako dyslipidémie metabolického syndromu nebo diabetická dyslipidémie či dyslipidémie u obezity (Avramoglu, Basciano et al. 2006). Tento soubor typicky tvoří zvýšená produkce velkých, na triacylglyceroly bohatých VLDL₁ (very low density lipoproteins - lipoproteiny o velmi nízké hustotě) částic v hepatocyty, hypertriacylglycerolémie (lačná i postprandiální), snížený HDL-C, s vědomím heterogenity částic HDL a LDL (low density lipoproteins – lipoproteiny o nízké hustotě) pak i vzestup koncentrace vysoce proaterogenních malých denzních LDL a HDL₃ částic a tomu odpovídající nepříznivě zvýšený poměr apoproteinu B (apoB) vůči apoproteinu A₁ (apoA₁). HDL₃ částice jsou menší, více denzní a relativně bohatší na proteiny. HDL₂ částice jsou větší, méně denzní a jsou tvořeny cholesterolem a fosfolipidy (Ceska 2007). Z frakcí HDL-C mají prokazatelně antiaterogenní účinky velké HDL₂ částice, které zprostředkovávají reverzní transport cholesterolu ze stěny cévní do jater. Malé částice HDL₃ naopak vracejí cholesterol do aterogenních částic VLDL a LDL a jejich úloha je opačná. Jejich vzestup může vysvětlovat paradoxně vyšší aterogenní riziko při vysokých hladinách HDL cholesterolu u osob s metabolickým syndromem (Pelikanova 2011). Proto byl zaveden do praxe tzv. aterogenní index plasmy {AIP, [log (TAG/HDL-C)]}, který je lepším indikátorem (anti)aterogenního účinku HDL-C než obligátně stanovovaná celková hodnota HDL-C. AIP je u nemocných s dyslipidemií metabolického syndromu zvýšený (Dobiasova 2004). Ke kvantitativním odchylkám, které rovněž souvisí s diabetickou dyslipidemií, patří ještě snížení aktivity lipoproteinové lipázy (LPL), zvýšení aktivity jaterní lipázy (HL) a cholesterol-ester-transfer proteinu (CETP), snížená absorpce cholesterolu ze zažívacího traktu a zvýšená endogenní

syntéza cholesterolu (Rashid and Genest 2007). Jednotlivé kvantitativní a kvalitativní odchylky dyslipidémie metabolického syndromu nerepresentují izolované patologické nálezy, ale jde o vzájemně úzce metabolicky provázané jednotky odvozené od nadprodukce VLDL₁ částic v játrech (Adiels, Taskinen et al. 2006). Podstatné je, že jde o nálezy prognosticky závažné, představující samostatné, nezávislé rizikové faktory pro vznik kardiovaskulárních onemocnění a obzvláště vyjádřeny bývají u neuspokojivě kompenzovaného diabetika 2. typu (Panarotto, Teles et al. 2008). Diabetická dyslipidémie se však může objevit i řádově roky před manifestací vlastního diabetu (Ceska 2007).

2.1 Metabolismus VLDL a inzulínová rezistence

Inzulín za fyziologických podmínek zvyšuje ukládání volných mastných kyselin (VMK) do zásobních TAG v tukové tkáni a naopak blokuje lipolýzu zásobního tuku (inhibicí tzv. endogenní, hormon-senzitivní lipázy [HSL], která zásobní TAG štěpí) (Adiels, Taskinen et al. 2008). U rezistence periferních a zejména jaterních buněk na inzulín a dlouhodobě trvající hyperinzulinémii je tento antilipolytický účinek inzulínu na více metabolicky aktivní buňky zmnoženého viscerálního tuku snížený. To vede k akcentaci lipolýzy a zvýšenému influxu VMK cestou portální žíly do jater a představuje jeden ze tří tzv. nesystémových zdrojů, kterým se do jater VMK dostávají (Adiels, Olofsson et al. 2008). Mezi ostatní dva řadíme lipogenezi de novo v játrech [klíčový enzym uplatňující se v jaterní syntéze VLDL je mikrosomální triacylglyceroly transportující protein (MTP) (Shelness and Sellers 2001)] a lipolýzu vlastních intrahepatických TAG (Lewis 1997). Ze systémových zdrojů se VMK do jater dostávají cestou arteria hepatica. U zdravých osob pochází většina (65 - 75 %) VMK ze systémové cirkulace, zatímco jen malá porce (< 5 %) má původ v jaterní de novo lipogenezi (Barrows and Parks 2006). V patologickém terénu jako je obezita, nealkoholická jaterní steatóza (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease) nebo DM2 dochází ke zvýšenému přísunu VMK z nesystémových zdrojů (intraabdominálně uložený tuk, intrahepatálně uložený tuk a de novo lipogeneze). V játrech pak stoupá produkce velkých, na TAG bohatých (nascentních) VLDL₁ částic. Každá částice VLDL₁ se váže na jednu molekulu apoproteinu B-100 (Vedala, Wang et al. 2006) a řadu dalších apoproteinů jako např. apoC-I, apoC-II, apoC-III a apoE. Tyto apoproteiny působí jako mediátory aktivity některých enzymů účastnících se v katabolismu VLDL nebo interakcí VLDL s řadou receptorů v játrech a na periférii (Ginsberg 1999), (Shachter 2001). Nascentní VLDL částice jsou z jater dále transportovány krevní cestou do periferie, kde jsou metabolizovány.

Klíčovým enzymem v katabolismu TAG je LPL. LPL je enzym, který se nachází v lumen kapilár na povrchu endotelu především v tukové tkáni a příčně pruhovaném svalu. Působením LPL dochází ke štěpení TAG na glycerol a volné mastné kyseliny. Ty dále podléhají beta-oxidaci a slouží jako zdroj energie či se ukládají jako zásobní hotovost. Aktivita LPL je za normálních okolností inzulínem stimulována. Ve stavu rezistence na inzulín a hyperinzulinémií je tomu naopak. Aktivita LPL je snižena, pro zvýšený přísun substrátu VLDL₁ nedostatečná, katabolismus TAG stagnuje a dochází k nárůstu koncentrace velkých VLDL₁ částic v krevní plazmě (Jeppesen, Hollenbeck et al. 1995). V této situaci se pak částice HDL a LDL, pocházející z periferie, ve zvýšené míře obohacují o TAG (Rashid and Genest 2007). Mediátorem zvýšeného přenosu lipidů na částice HDL je CETP (Chan, Watts et al. 2002). Takto vznikají ve větší míře než obvykle na TAG bohaté HDL částice, včetně HDL₂, které se pak stávají přednostním substrátem pro enzym jaterní lipázu (HL). HL na TAG bohaté HDL částice hydrolyzuje a tím podporuje absorpci HDL játry. Obohacování HDL₂ prostřednictvím CETP a VLDL₁ a jejich pozdější hydrolyza HL se považuje za potenciální mechanismus, jakým jsou hladiny HDL₂ cholesterolu u inzulínorezistentních osob s hypertriacylglycerolémií snižovány. U obézních je aktivita HL zvýšená a rovněž je zvýšená koncentrace i aktivita CETP (Taskinen 2003). Podobný mechanismus se týká i částic LDL. LDL částice se rovněž ve zvýšené míře obohacují o TAG a stávají se preferenčním substrátem pro hydrolyzu HL za stoupající produkce vysoce aterogenních, tzv. malých denzních LDL (jejich aterogenita stoupá s klesající velikostí pod 25 nm), přičemž v játrech klesá degradace apoB (Taskinen 2003). Velikost malých denzních LDL částic je nepřímo úměrná kardiovaskulárnímu riziku a jejich množství s hodnotou apoB silně pozitivně koreluje (Tsimihodimos, Gazi et al. 2007). Protože u obézních bylo ve vztahu ke snížené hladině HDL₂ částic identifikováno vyšší množství a zvýšená aktivita CETP, byly vyvinuty farmakologické inhibitory CETP, jako např. torcetrapib, které měly potenciálně zvýhodnit obézní osoby s nízkými hodnotami HDL₂ (Rashid and Genest 2007). Nakonec ale

klinická studie firmy Pfizer, testující bezpečnost a efektivitu torcetrapibu, byla ve stádiu phase III pro nárůst mortality u pacientů po kardiovaskulárních příhodách užívajících torcetrapib zastavena (Rashid and Genest 2007). U zdravých osob množství CETP nekoreluje s HDL₂ nebo celkovým HDL-C, ledaže by tyto osoby byly současně hypertriacylglycerolemické nebo inzulin-rezistentní (Dullaart, Hoogenberg et al. 1994).

Zvýšená jaterní syntéza VLDL nevede jenom k nárůstu produkce TAG, ale TAG se mohou v cytoplazmě hepatocytů též hromadit a vytvářet drobné kapénky typické pro NAFLD. NAFLD je jedním z typických důsledků inzulinové rezistence (Adiels, Boren et al. 2005). Bylo prokázáno, že u těchto pacientů většina uložených TAG pochází z VMK, které se uvolňují zejména z viscerální tukové tkáně a do jater se dostávají cestou vena portae a že mezi množstvím TAG v hepatocytech a masou abdominálního tuku existuje přímá souvislost (Lautamaki, Borra et al. 2006). U osob s NAFLD bylo zjištěno rovněž ukládání TAG v kosterním svalu a v myokardu v souvislosti s inzulinovou rezistencí (Petersen, Dufour et al. 2007). Závěry některých studií ukazují, že NAFLD úzce koreluje s kardiovaskulárním rizikem, endotelovou dysfunkcí, ukazateli zánětu a aterosklerózou v koronárním a karotickém řečišti (Akahoshi, Soda et al. 1996, Yeh and Willerson 2003, Brea, Mosquera et al. 2005, Villanova, Moscatiello et al. 2005, Lautamaki, Borra et al. 2006) a zdá se, že množství tuku v hepatocytu má samo o sobě přímý aterogenní vliv (Lautamaki, Borra et al. 2006).

3. Dyslipidémie metabolického syndromu a pohybová aktivita

3.1 Pohybová aktivita a triacylglyceroly

V náhledu na hypertriacylglycerolémii jako samostatný rizikový faktor kardiovaskulární mortality přetrvávala nesourodost názorů. Z dnešního pohledu jej můžeme považovat za jednoznačně prokázaný. Důkaz, že vysoká sérová hladina TAG výskyt koronárních příhod zvyšuje, podala např. epidemiologická studie PROCAM (Ceska 2007).

Již před více než 40 lety Holloszy et al. (Holloszy, Skinner et al. 1964) objevili, že efekt cvičení na snížení TAG je akutní a má velmi krátkou životnost. Dle Dufaux et al. (Dufaux, Order et al. 1986) je pokles triacylglycerolémie po cvičení prokazatelný se zpožděním 12 – 18 hodin a trvá 2 – 3 dny v porovnání s hodnotami TAG před cvičením ($p < 0,05$). Od té doby bylo provedeno již mnoho studií, které tuto základní hypotézu potvrdily: rozmezí poklesu TAG po jednom cvičení a po opakovaných cvičeních (tzn. tréninku) se pohybuje se mezi 15 – 50 % (Durstine, Grandjean et al. 2002). Jak průřezové, tak longitudinální studie pak ukazují, že cvičením navozený pokles v lačné triacylglycerolémii vymizí po uplynutí 48 – 60 hodin bez fyzické aktivity (Tsetsonis, Hardman et al. 1997), (Herd, Hardman et al. 1998), (Hardman, Lawrence et al. 1998) a za další týden inaktivity se tento nepříznivý vývoj dále nemění (Herd, Hardman et al. 1998), (Hardman, Lawrence et al. 1998). Pravidelné, soustavné cvičení tedy slouží k udržení dosaženého hypotriacylglycerolemizujícího efektu (Magkos 2009). Dále například u zdravých dospělých osob s normálními hodnotami TAG vedlo jak cvičení o větším objemu a střední intenzitě (90 min cvičení o intenzitě 60 % VO_{2max}), tak cvičení o velmi velkém objemu a nízké intenzitě (3 hodiny o intenzitě 30 % VO_{2max}) k poklesu lačné triacylglycerolémie následující den o 15 – 30 %. Oba cvičební protokoly představovaly ekvivalentní energetický výdej mezi 600 – 700 kcal (Tsetsonis, Hardman et al. 1997), (Okahashi,

Okada et al. 2009), (Malkova, Evans et al. 2000), (Gill, Herd et al. 2003), (Altena, Michaelson et al. 2004). Zatímco je-li doba cvičení kratší, intenzita nižší a hrubý energetický výdej klesne pod 400 – 500 kcal, pak se hodnoty lačné triacylglycerolémie nemění (Tsetsonis and Hardman 1996), (Pronk, Crouse et al. 1995), (Miyashita 2008), (Altena, Michaelson et al. 2004), (Miyashita and Tokuyama 2008). Ze starších prací je dále patrné, že osoby s hypertriacylglycerolémií (Gyntelberg, Brennan et al. 1977), (Oscari, Patterson et al. 1972) jsou k hypotriacylglycerolemickému účinku cvičení citlivější, takže k pozitivnímu efektu stačí energetický výdej v rozmezí 350 – 500 kcal. Na druhou stranu, efekt cvičení na TAG je patrně oslaben rezistencí na inzulín, takže u pacientů s metabolickým syndromem (Mestek, Plaisance et al. 2008), (Zhang, Ji et al. 2006) a DM2 (Dalgaard, Thomsen et al. 2004), (Gill, Al-Mamari et al. 2007) nebyl prokázán pokles hladin plazmatických TAG nalačno jak následující den po cvičení o energetickém výdeji 200 – 750 kcal, tak ani během cvičení (Kelley and Kelley 2007). Porovnáme-li pak kvantitativní pokles TAG u štíhlých a obézních osob (Gill, Al-Mamari et al. 2004) v odpovědi na stejnou relativní intenzitu a dobu trvání pohybové aktivity, zjistíme, že se signifikantně neliší, a to ani v závislosti na pohlaví (Gill, Herd et al. 2002). Většími respondéry k hypotriacylglycerolemizujícímu efektu cvičení jsou však trénovaní jedinci vůči netrénovaným (Tsetsonis, Hardman et al. 1997). Nízké koncentrace TAG jsou popisovány u vytrvalostních atletů (Haskell 1986). Není pochyb o tom, že pokles hladin TAG nalačno den po cvičení odráží především snížení koncentrace TAG ve VLDL; změny v ostatních lipoproteinových frakcích jako LDL či HDL jsou zanedbatelné či žádné (Annuzzi, Jansson et al. 1987). VLDL částice tudíž hrají hlavní úlohu v poklesu TAG navozeným pohybovou aktivitou.

3.1.1 Pohybová aktivita a periferní clearance VLDL

Pokusy objasnit mechanismus hypotriacylglycerolémie navozené cvičením a odhalit faktory, které se na tom podílejí, se zabývalo několik vědeckých studií. Jejich design byl z velké části podobný. Všechny pokusy in vivo byly prováděny na zjevně zdravých, netrénovaných, neobézních mužích a zahrnovaly jednorázové cvičení ve večerních hodinách následované značenou infúzí následující ráno (v odstupu 12 – 24 hodin po cvičení byla takto získaná data porovnávána se stejně navrženým testem bez pohybové aktivity). Studie Magkosova (Magkos, Wright et al. 2006) zkoumala vliv jednoho delšího cvičení (120 min cyklistiky o intenzitě 60 % VO_2max) na kinetiku $VLDL_1$ nalačno. Byl prokázán cvičením navozený pokles koncentrace $VLDL_1$ v důsledku zvýšené plazmatické clearance $VLDL_1$. Znamená to, že efektivita odstraňování $VLDL_1$ částic z plazmy v době po cvičení je zvýšená, a to při nezměněné produkci $VLDL_1$ v játrech. Jiné práce (Magkos, Patterson et al. 2007), (Magkos, Tsekouras et al. 2008) pak poukázaly na fakt, že pro tento účinek pohybové aktivity zde existuje určitý energetický práh, pod který se již plazmatická clearance $VLDL_1$ nezvyšuje a cvičením navozený pokles TAG se nemanifestuje. Ovšem je-li jednou tohoto prahu dosaženo (v uvedené práci odpovídá 1,5 hodiny běhu o intenzitě 60 % VO_2max), pak delší trvání zátěže nepředstavuje větší benefit (2 hodiny cyklistiky o intenzitě 60 % VO_2max). Jedná se o energetický výdej v rozmezí zhruba 500 – 600 kcal, což jsou hodnoty, které korespondují s požadavky na pokles lačné triacylglycerolémie 1 den po cvičení, zmíněný v předchozí kapitole (3.1.). V práci Gillově (Gill, Al-Mamari et al. 2006) byl testován účinek cvičení (90 min o intenzitě 50 % VO_2max) na velké a malé VLDL částice ($VLDL_1$ resp. $VLDL_2$) u mužů s normální hmotností, nadváhou a obezitou. Nalačno, 15 hodin po cvičení byl poměr esterů cholesterolu ku TAG snížen u obou frakcí VLDL ($VLDL_1$ i $VLDL_2$), současně poměr apoC-II/apoB-100 zůstal nezměněn, zatímco poměry

apoC-III a apoE ku apoB-100 se snížily u VLDL₁. Tato data naznačují, že cvičení neovlivňuje relativní množství apoC-II v asociaci s VLDL₁ [apoC-II je aktivátorem LPL; (LaRosa, Levy et al. 1970), (Le, Gibson et al. 1988)], ale snižuje relativní množství apoC-III a apoE [apoC-III a apoE jsou inhibitory LPL; (Le, Gibson et al. 1988), (Jong, Dahlmans et al. 1997)] především právě ve velkých, na TAG bohatých VLDL₁ částicích. Toto se jeví jako mechanismus, kterým lze facilitovat intravaskulární hydrolýzu TAG komponenty VLDL₁ částic, tj. zvýšit clearance TAG intravaskulárně, prostřednictvím LPL vázané na povrchu endotelu. Ve studii Thompsonové (Thompson, Cullinane et al. 1991) se uvádí, že vytrvalci po infuzi tukové emulze téměř zdvojnásobili clearance TAG oproti fyzicky neaktivním subjektům. Cvičení tedy ovlivňuje aktivitu klíčových enzymů, účastníků se v patogenezi dyslipidémie u obezity. A to nikoliv pouze aktivitu LPL jako klíčového enzymu v katabolismu TAG, ale na obdobném principu též aktivitu CETP. CETP je hlavním enzymem zodpovědným za úbytek TAG z VLDL₁ výměnou za estery cholesterolu pocházející z ostatních lipoproteinů [HDL a LDL; (Yen, Deckelbaum et al. 1989), (Morton and Zilversmit 1983)]. Aktivita CETP je inhibována apoC-I a stimulována apoC-III (Jong, Hofker et al. 1999). Relativní množství VLDL-apoC-III však po cvičení klesá (Gill, Al-Mamari et al. 2006) a to pak může inhibovat CETP zprostředkovaný přenos TAG z VLDL₁ na (primárně) HDL částice. Omezení obohacování HDL částic TAG podtrhuje teorii, jakým mechanismem ke snížení katabolismu HDL částic a tím pádem ke zvyšování HDL-cholesterolu v asociaci s pohybovou aktivitou dochází (Durstine, Grandjean et al. 2002).

3.1.2 Pohybová aktivita a centrální produkce VLDL v játrech

Pohybová aktivita má potenciál indukovat změny aktivity jaterních enzymů jako např. MTP. MTP je enzym, který je klíčový v regulaci syntézy a sekrece VLDL a blokaci degradace apoB-100 v játrech (Shelness and Sellers 2001). Dvě studie na zvířecím modelu demonstrovaly, jak vytrvalostní trénink potlačuje genovou expresi MTP (a apoB-100) v játrech. A to buď o 60 % v odstupu 24 hodin od posledního cvičení (Lira, Tavares et al. 2008), anebo po 48 hodinách o 18 – 25 % (Chapados, Seelaender et al. 2009). Mechanismus podtrhující tato pozorování není dosud zcela probádán. Lze spekulovat o možné úloze inzulínové senzitivity, neboť in vitro inzulín inhibuje transkripci genů pro MTP cestou signálních kaskád zahrnujících MAP kinázy (mitogenem aktivované proteinkinázy) a transkripční faktory typu FoxO1 (Forkhead box protein O1) (Kamagate and Dong 2008).

Pohybová aktivnost se může na jaterní produkci VLDL částic uplatňovat také nepřímo, a sice v souvislosti s úbytkem abdominálního tuku. Následkem je pak menší mobilizace VMK z abdominálního tuku do jater, snižující jaterní produkci VLDL (Haskell 1986). V souvislosti s tím pak ve studii Thompsonové (Thompson, Cullinane et al. 1991) prokázali o 27 % nižší aktivitu HL u sportovců vytrvalostního typu. Redukce tělesné hmotnosti je spojena s poklesem jaterní produkce VLDL₁ u obou pohlaví (Mittendorfer, Patterson et al. 2003), (Ginsberg, Le et al. 1985), (Klein, Mittendorfer et al. 2006), (Olefsky, Reaven et al. 1974). Podle některých autorů je tento efekt nezávislý na změně celkové tělesné hmotnosti a složení těla (Lira, Tavares et al. 2008). Jedním z diskutovaných mechanismů, proč by tomu tak mohlo být, je přímý efekt cvičení na metabolicky aktivní buňky intraabdominálního tuku. Ve studii Rossově (Ross, Dagnone et al. 2000) byl prokázán efekt pohybové aktivity na signifikantní pokles hmotnosti intraabdominálního tuku o 15 % při zachování vyrovnané energetické bilance. Pravděpodobně je to ovlivněno

celkovým objemem tělesné zátěže spolu se zlepšením fyzické zdatnosti (Irwin, Yasui et al. 2003). Co je však pozoruhodné, velkou roli v redukci masy intraabdominálního tuku hraje nejspíše vysoká intenzita zátěže, a to bez ohledu na spojitost s celkovým energetickým výdejem (Irving, Davis et al. 2008). Odvozeno od patofyziologických principů vzniku dyslipidémie metabolického syndromu, pokles masy intraabdominálního tuku představuje mechanismus, kterým je přísun VMK do jater z nesystémových zdrojů cestou vena portae omezen (Nielsen, Guo et al. 2004), což v konečném důsledku může vést ke snížení produkce VLDL₁ játry (Chan, Barrett et al. 2004). Jistě se uplatňuje i pozitivní korelace mezi množstvím intraabdominálního tuku a stupněm jaterní steatózy (Jakobsen, Berentzen et al. 2007) a lineární vztah mezi bazální jaterní produkcí VLDL₁ a množstvím intrahepaticky deponovaného tuku ($r = 0,848, p < 0,001$) (Fabbrini, deHaseth et al. 2009). V tomto ohledu je však třeba zdůraznit rozdíl mezi štíhlými a obézními osobami. U štíhlých je intraabdominální tuk zdrojem pouze 5 % VMK putujících cestou portální žíly do jater, zatímco u obézních se jedná až o 20% podíl (Nielsen, Guo et al. 2004). Tudíž efekt redukce intraabdominálního tuku pohybovou aktivitou se, jak již bylo též poukázáno v úvodu této kapitoly, nejspíše nejvíce projeví u osob s nadváhou a obezitou s predilekční akumulací tuku intraabdominálně, zatímco u štíhlých zdravých osob lze významný posun v redukci jaterní produkce VLDL₁ považovat spíše za málo pravděpodobný (Magkos 2009). Studie Couillardova (Couillard, Despres et al. 2001) dokládá, že pravidelná vytrvalostní pohybová aktivita může být prospěšná zejména u mužů s abdominální obezitou a se současně nízkým HDL-C a vysokými TAG. Z některých klinických observačních a průřezových studií vyplývá, že neustálé cvičení na vyšším stupni intenzity je v inverzním vztahu s jaterním obsahem tuku (Perseghin, Lattuada et al. 2007), (Spasiani and Kuk 2008), (Zelber-Sagi, Nitzan-Kaluski et al. 2008), zatímco ale jiné longitudinální studie tento vztah nepotvrzují (analýza intrahepatického tuku proběhla 2 - 3 dny po ukončení 6 - 12 týdenního programu vytrvalostního tréninku) (Devries, Samjoo et al. 2008), (Shojaee-Moradie, Baynes et al. 2007). Stejně tak u

diabetiků 2. typu nevedlo přidání mírné pohybové aktivity k hypokalorické dietě po dobu 2 týdnů ke změně v jaterním obsahu tuku v porovnání se samotnou dietou (Tamura, Tanaka et al. 2005). Jednoznačnou odpověď na otázku, jsou-li příznivé dopady fyzické aktivity na dislipidémii u obezity (její klíčový výchozí substrát VLDL₁) výsledkem spíše změn v antropometrických parametrech (celková tělesná hmotnost, % tělesného tuku, obvod pasu jako marker zmnoženého tuku v dutině břišní) či spíše zlepšení fyzické zdatnosti v součinnosti s vysokou intenzitou zátěže, v humánních pokusech [na rozdíl od zvířecího modelu, kde byl opakovaně prokázán silný vztah mezi cvičením a stupněm ztučnění jater (Gauthier, Couturier et al. 2003), (Rector, Thyfault et al. 2008), (Chapados, Seelaender et al. 2009)] dosud nenacházíme.

4. Pohybová aktivita a HDL-cholesterol

Víme, že nízký HDL-C je nezávislým prediktorem aterogeneze a na zvýšení jeho plazmatické koncentrace může mít pozitivní vliv pravidelná aerobní fyzická aktivita (Ceska 2007). Vyšší hladina HDL-C již o 0,025 mmol/l představuje nižší riziko ICHS o 3 % u žen a o 2 % u mužů (Vaverkova, Soska et al. 2007). Výsledky klinických studií, mapujících efekt cvičení na HDL-C, jsou nekonzistentní. Např. studie Yalinova (Yalin, Gok et al. 2001) poukazuje na fakt, že doba cvičení pro statisticky významný posun v koncentracích HDL-C musí být dostatečně dlouhá, neboť 4 týdny trvajících každodenní program pohybové aktivity je dostatečný pro snížení triacylglycerolémie, ale ke vzestupu HDL-C nestačí. A to přesto, že subjektům byla současně podávána nízkotuková dieta. V jiné práci (Ring-Dimitriou, von Duvillard et al. 2007) nedošlo k vzestupu HDL-C ani po 9 měsících pravidelného běhu (2 – 3 hodiny týdně při intenzitě odpovídající 64 – 73 % VO_2max). Jedinou proměnnou z lipidového spektra v Nybově studii (Nybo, Sundstrup et al. 2010), která se statisticky významně změnila po pravidelném cvičení (150 min týdně o intenzitě 65 % VO_2max u do té doby netrénovaných osob), bylo snížení poměru celkový cholesterol (CH) : HDL-C ($p < 0,05$). Češka (Ceska 2007) uvádí, že k ovlivnění HDL-C je třeba běhat alespoň 30 min třikrát týdně a současně je nutno každý týden uběhnout alespoň 16 km při doporučené intenzitě odpovídající 60 – 75 % maximální tepové frekvence ($TFmax$) pro daný věk (maximální $TF = 220 - věk$) s tím, že koncentrace HDL-C příznivě ovlivňuje vysoká intenzita cvičení. To potvrzuje ve své práci i Tjønnna (Tjønnna, Lee et al. 2008) na souboru osob s nadváhou a obezitou a intenzitě cvičení odpovídající 90 % $TFmax$. Naopak Kraus et al. (Kraus, Houmard et al. 2002) prokázal, že nikoliv vysoká intenzita, ale týdenní objem (počet odcvičených hodin za jednotku času – v tomto případě 1 týden) je klíčovým faktorem vedoucím ke statisticky signifikantnímu zlepšení v lipidovém profilu včetně HDL-C u

pacientů s dyslipidemií na začátku pokusu. V obou renomovaných publikacích (Tjonna, Lee et al. 2008), (Kraus, Houmard et al. 2002) bylo nicméně zlepšení ve spektru plazmatických lipidů provázeno nezávisle též statisticky signifikantním poklesem celkové tělesné hmotnosti. V mladší Nybově práci se po 3 měsících intervence ukázalo, že cvičení o nižší intenzitě a vyšším týdenním objemu je ve snižování procenta tělesného tuku a poměru CH : HDL-C efektivnější než varianta intervalového tréninku o vysoké intenzitě, a to i přes signifikantně vyšší vzestup $VO_2\text{max}$ ve skupině s vysokou intenzitou (14% vs 7% nárůst $VO_2\text{max}$) (Nybo, Sundstrup et al. 2010). Jsou dostupné údaje (Haskell 1984), že ke změnám sérových lipidů je nezbytné prostřednictvím vytrvalostního cvičení překročit práh energetického výdeje 1000 kcal za týden, přičemž snáze dochází tímto způsobem k příznivému ovlivnění lipidového profilu u mužů než u žen. Jak již bylo zmíněno v Úvodu, efekt pohybové aktivity na lipidy zvyrazňuje paralelní hmotnostní úbytek. S tím souvisí doporučení American College of Sports Medicine (Donnelly, Blair et al. 2009), které shrnuje, že existuje na dávce závislý efekt cvičení na hmotnost a při objemu mezi 150 a 225 minami cvičení týdně lze docílit mírných hmotnostních úbytků řádově mezi 2 a 3 kg. V práci Olchawové (Olchawa, Kingwell et al. 2004) byli porovnáváni vytrvalostní sportovci se skupinou normálně fyzicky aktivních subjektů. Sportovci byli zvoleni tak, aby měli alespoň 2 měsíce před nebo po závodní sezóně. U vytrvalců byly zjištěny statisticky signifikantně vyšší hodnoty HDL-C. Tyto výsledky podporují asociaci HDL-C s vysokou intenzitou zátěže a jistě i nízkým procentem tělesného tuku. Existují také důkazy o změnách antiaterogenní frakce HDL-C, HDL₂-cholesterolu (HDL₂-C), ve vztahu s pohybovou aktivností. V Altenově práci (Altena, Michaelson et al. 2006) se HDL₂-C statisticky významně zvýšil v souboru neobězních, netrénovaných, normolipidemických mužů a žen po čtyřech týdnech běhu na trenažéru (5x týdně, 30 min bez přestávky vs 3 krát 10 min s 20minovou přestávkou) nezávisle na tom, zda-li provozovali nepřetržitý či přerušovaný režim aerobního cvičení. V menšině jsou práce jako Halverstadova, prokazující efekt 24týdenního vytrvalostního cvičení

na HDL₂-C u zdravých osob ve věku mezi 50 a 75 lety nezávisle na dietě a množství tělesného tuku před intervencí a na konci studie (Halverstadt, Phares et al. 2007).

5. Dyslipidémie metabolického syndromu a příčně pruhovaný sval

Kosterní sval sám o sobě představuje metabolicky aktivní tkáň zastoupenou v relativně velkém objemu, a proto také rozhodujícím způsobem ovlivňuje nejen homeostázu energie, ale hraje též důležitou roli v metabolismu tuků. V klidu je až 90 % požadavků příčně pruhovaného svalu na přísun energie získáváno cestou oxidace mastných kyselin (Dagenais, Tancredi et al. 1976). Dyslipidémie u obezity vzniká na pozadí inzulinorezistence a hyperinzulinémie a je provázena vzestupem jak plazmatických VMK, tak zvýšenou koncentrací TAG v buňkách příčně pruhovaného svalu (Goodpaster, Theriault et al. 2000), (Simoneau, Colberg et al. 1995), a to nejspíše na podkladě neschopnosti alterovaných myocytů lipidy oxidovat (Kim, Hickner et al. 2000), (Houmard 2008). Myš s knockoutovaným receptorem pro inzulin v příčně pruhovaném svalu (MIRKO myš) je obézní a má dyslipidémii (v porovnání s kontrolami má vyšší procento tělesného tuku, hypertriacylglycerolémii a vyšší sérovou koncentraci VMK). Nemá poruchu glukózové tolerance, hyperinzulinémii ani hyperleptinémii (Mauvais-Jarvis, Virkamaki et al. 2000). Je tedy pravděpodobné, že glukóza je v tomto případě redistribuována a využívána v jiných tkáních než je kosterní sval a porucha tukového metabolismu zde vzniká jinou cestou než u lidí. V pokusu se cvičením u MIRKO myši se ukázalo, že glukózový transport v kosterním svalu je na přítomnosti receptorů pro inzulin nezávislý. Efekt cvičení na lipidy nebyl změřen (Wojtaszewski, Higaki et al. 1999). U obézních lidí je zvyšující se intramyocelulární obsah lipidů dáván s rezistencí na inzulin v příčně pruhovaném svalu do přímé souvislosti (Kelley, Goodpaster et al. 1999). Obézní jsou tedy z pohledu schopnosti využít tuky v nevýhodě a tento handicap s rostoucím BMI navíc dále stoupá. Tj. vzestup BMI silně pozitivně koreluje s nerovnováhou mezi poměrem štěpení mastných kyselin v myotubulech, tj. inkorporací značených lipidových částic do triglyceridů, a jejich oxidací. Tedy čím vyšší BMI, tím při

poklesu oxidace VMK silnější trend k lipogenezi a ukládání VMK do buněk kosterního svalu (Hulver, Berggren et al. 2005). Práce Thyfaultova (Thyfault, Kraus et al. 2004) ukázala, že utilizace VMK v kosterním svalu je u extrémně obézních žen signifikantně snižena oproti štíhlým kontrolám a tento fenotyp nemizí ani po masívní redukci tělesné hmotnosti (o více než 45 kg) po bariatrii. Štíhlí cvičením zvýšili oxidaci VMK o 20 %, zatímco extrémně obézní jen o 10 %, resp. ti, co zredukovali hmotnost, o 12 %. Svoji roli ve schopnosti příčně pruhovaného svalu metabolizovat neplazmatický tuk může hrát intenzita zátěže. Podle Venablese (Venables and Jeukendrup 2008) je při konstantním denním energetickém výdeji během cvičení právě jeho intenzita tím faktorem, který určuje u obézních mužů středního věku zlepšení s metabolismem souvisejících parametrů jako je oxidace tuků a inzulínová senzitivita. Ve shodě s jinými studiemi zkoumajícími podobné změny u zdravých osob (Schrauwen, van Aggel-Leijssen et al. 2002), obézních mužů (van Aggel-Leijssen, Saris et al. 2002) a žen s centrální obezitou (van Aggel-Leijssen, Saris et al. 2001) Venables et al. (Venables and Jeukendrup 2008) prokázali, že pravidelné cvičení o stabilně nízké intenzitě po dobu 4 týdnů signifikantně zlepšuje oxidaci tuků o 44 % v porovnání s intervalovým tréninkem a že oxidace lipidů a zlepšení citlivosti tkání na inzulín po cvičení spolu pozitivně korelují. Akcentace štěpení celkového tělesného tuku po cvičení je však dílem nikoliv vzestupu oxidace VMK v plazmě, ale spíše oxidací neplazmatických VMK (Schrauwen, van Aggel-Leijssen et al. 2002), (van Aggel-Leijssen, Saris et al. 2002) v důsledku buď většího zastoupení mitochondrií v příčně pruhovaném svalu (Gollnick and Saltin 1982), nebo vzestupu aktivity karnitin palmitoyltransferázy-1 (CPT-1). Průřezové studie ukazují, že aktivita CPT-1 je snižena v příčně pruhovaném svalu u obézních osob (Kim, Hickner et al. 2000) a vyšší ve svalech trénovaných jedinců v porovnání s netrénovanými (Jong-Yeon, Hickner et al. 2002), (Starritt, Howlett et al. 2000). Dále bylo zjištěno, že aktivita CPT-1 se v buňkách příčně pruhovaného svalu může zvyšovat i u obézních následkem vytrvalostního tréninku (Bruce, Thrush et al. 2006) a tento vzestup je spojen se

zvýšenou oxidací VMK v mitochondriích. Ne všechny studie však přinesly podobné výsledky. Např. Seals et al (Seals, Hagberg et al. 1984) zkoumal na souboru zdravých subjektů vyššího věku vliv šestiměsíčního cvičení o nízké intenzitě (chůze 4 - 5 dní v týdnu po dobu 30 min o intenzitě přibližně 60 % TFmax), jež následovalo 6 měsíců trvajících cvičení o intenzitě vysoké (cyklistika, chůze na trenažéru, jogging 3 - 4 dny v týdnu po dobu 30 - 45 min za tréninkovou jednotku o intenzitě přibližně 80 - 90 % TFmax). Ve výsledcích prokázal, že kombinací cvičení o nízké a vysoké intenzitě bylo za 12 měsíců sledování dosaženo 23% zlepšení inzulínové senzitivity, z toho o 8 % za období prvních šesti měsíců cvičení o nízké intenzitě. Z výše uvedeného tedy vyplývá, že periferní efekt cvičení na lipidy v příčně pruhovaném svalu ovlivňuje dominantně β -oxidaci neplazmatických VMK a touto cestou hraje významnou úlohu v ovlivnění inzulínorezistence v myocyty. To vysvětluje pozitivní působení pohybové aktivity u lidí na glykoregulaci, nikoliv však na diabetickou dyslipidémii.

6. Část praktická – vlastní práce

6.1 Hypotéza a cíle disertační práce

Základní hypotéza:

Pravidelná pohybová aktivita je jednou z cest, jak u osob s metabolickým syndromem snížit tělesnou hmotnost, zvýšit fyzickou zdatnost a zlepšit lipidový profil. Položili jsme si otázku, zda-li dojde u žen s nadváhou a obezitou ke zlepšení lipidového profilu prostřednictvím intervence s pohybovou aktivitou o nízké až střední intenzitě a zda to souvisí více se změnou tělesné hmotnosti, úbytkem tělesného tuku a intraabdominálního tuku či se zlepšením fyzické zdatnosti.

Cíl disertační práce:

U žen s nadváhou a obezitou a nízkou fyzickou zdatností formou studie případů a kontrol s překříženým designem (case-crossover study - případ sám sobě kontrolou) ověřit efekt intervence optimálně tolerovanou pohybovou aktivitou na vytyčené (primární a sekundární) cíle a statisticky ozřejmit jejich vzájemné vztahy.

Primární cíle: plazmatické lipidy a lipoproteiny (CH, HDL-C, LDL-C, TAG, apoB) a indexy od plazmatických lipidů odvozené (AIP, IA)

Sekundární cíle: antropometrické ukazatele (Mass, Fat%, Waist), jaterní testy jako nepřímé markery jaterní steatózy (GGT, AST, ALT) a funkční ukazatele fyzické zdatnosti (VO₂max, W)

7. Metodika

7.1 Soubor

Do studie vstoupilo 50 žen z naší obezitologické ambulance. Celkem 13 žen bylo vyřazeno (7 pro neúplnost dat ve studijním protokolu, 6 žen studii nedokončilo). Vyhodnoceno bylo 37 žen. Průměrný věk probandek byl 45 let [směrodatná odchylka 10,1 roku]. Inclusion kritéria byla následující: body mass index (BMI; hmotnost v kilogramech/výška v metrech²) 25 - 40 kg/m² a dlouhodobě nízká fyzická aktivita (definovaná anamnesticky jako cvičení méně než 2 dny v týdnu v posledních 6 měsících). Exclusion kritéria: kontraindikace pro cvičení, agresivní hmotnostní úbytek v posledních 2 letech definovaný jako redukce více než 10 kg tělesné hmotnosti za rok, farmakoterapie snižující srdeční frekvenci (např. beta-blokátory či jiná antiarytmika), farmaka ovlivňující sérové lipidy, tj. hypolipidemika a antiobezitika jako orlistat či sibutramin (Svacina, Owen et al. 2007). Vyloučeny byly pacientky s diabetem (všech typů), tudíž žádná pacientka zařazená do studie neužívala medikaci ovlivňující kromě glykémie i hmotnost a sérové lipidy jako inkretinová mimetika či inkretinová analoga (liraglutid schválen pro léčbu obézních nediabetiků zatím jen v USA), thiazolidindiony či glifloziny.

Celkem 26 subjektů vykazovalo na začátku pokusu jednu či více abnormalit ve spektru plazmatických lipidů. Jednalo se o detegované sérové koncentrace LDL-C > 4,5 mmol/l, HDL-C < 1,3 mmol/l, TAG > 1,69 mmol/l, CH > 5,2 mmol/l, apoprotein B (apoB) > 1,7 mmol/l, index aterogenity (IA = [CH – HDL-C/HDL-C]) > 3 a AIP > 0,11.

7.2 Design

Probandky podstoupily před vstupem do studie detailní lékařské vyšetření a podepsaly informovaný souhlas. Základní intervencí, ke které byly vyzvány, byl program pravidelné aerobní fyzické aktivity. K její realizaci byla použita kombinace přístrojů jako bicyklový ergometr, eliptický trenažér, běžecký pás či veslovací trenažér v prostorách kardiozóny Rekondičního centra Vysokoškolské tělovýchovné jednoty Medicina Praha (RC VŠTJ Medicina Praha). Jedna tréninková jednotka byla definována jako 60 min cvičení. Subjektům bylo doporučeno cvičit alespoň 2x týdně po dobu cca 3 měsíců [medián 115 dní; dolní 95% mez intervalu spolehlivosti (lower limit of the confidence interval - LCL) 108 dní, horní 95% mez intervalu spolehlivosti (upper limit of the confidence interval - UCL) 138 dní], přičemž celkový počet dosažených tréninkových jednotek za celé období intervence měl přesáhnout 24 (medián 36, LCL 34, UCL 36). Po celou dobu cvičení byly subjekty pod dozorem zkušeného fyzioterapeuta. Intenzita cvičení byla nastavena při vstupním spiroergometrickém vyšetření na 65 % VO_2max (přístroj Oxycon Delta Jaeger, ergometr Ergoline 900) (Vilikus et al. 2004). Kritériem skutečné VO_2max byla hodnota respiračního kvocientu $> 1,00$, čehož bylo dosaženo u všech testovaných žen. Tepová frekvence odpovídající 65 % VO_2max pak byla ve druhé době modifikována přídatným zátěžovým testem: clamped heart rate testem (CHR; přístroj Varia Cardio TF4, ergometr Ergoline 800). CHR test je v naší praxi používán pro ověření a zpřesnění doporučené tréninkové tepové frekvence (TF), neboť krátkodobý zátěžový test na spiroergometru s fixním protokolem je pro mnoho pacientů nevyhovující a může se stát, že např. pro svalovou či kloubní indispozici nedosáhnou maximálních zátěží, což může mít následně vliv na doporučenou TF. CHR test je tedy test, kdy vyšetřovaná osoba absolvuje třicetiminový trénink na doporučené TF ze spiroergometrie a softwarově řízená zátěž je modifikována dle aktuální TF tak, aby změny TF byly co nejmenší. Na závěr se hodnotí počet změn zátěže, jejich

velikost a časový průběh a je následně vypočítána skutečná TF. Výhodou tohoto testu je sledování vyšetřovaného subjektu po celých třicet min. Není potřeba dosahovat maximálního výkonu, což zvyšuje i bezpečnost pro tento typ pacientů (Jurča et al. 1999), (Salinger et al. 1999). Paralelní subjektivní hodnocení intenzity zátěže bylo během testu získáváno pomocí dvacetistupňové Borgovy škály. Výstupní tréninková tepová frekvence byla v průběhu intervence v RC VŠTJ Medicina Praha monitorována pod dohledem fyzioterapeutů na sporttesterech (přístroj Polar Electro).

Pacientky byly požádány, aby po dobu intervence neměnily svoje stávající stravovací zvyklosti. Jídelníčky byly sledovány v týdenních intervalech. Žádná z pacientek neměla kalorický příjem v pásmu redukční diety (definováno méně než 1790 kcal/den).

Předmětem studie bylo testování veličin před vstupem do studie a po jejím skončení. Primárními výstupy byly hodnoty CH, HDL-C, LDL-C, TAG, IA, AIP a apoB. Sekundárními výstupy byly změny v celkové tělesné hmotnosti v kg, BMI (kg/m^2), procentu tělesného tuku (Fat%), obvodu pasu v cm (Waist), laboratorních hodnotách jaterních testů: aspartát aminotransferázy (AST), alanin aminotransferázy (ALT), gamma-glutamyl transferázy (GGT) a testování proměnných veličin funkční tělesné zdatnosti: VO_2max ($\text{l}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) spolu s výpočtem % normy VO_2max pro českou populaci v závislosti na věku a pohlaví dle Selligerových tabulek (Seliger, Macek et al. 1979), vyjádřeno též jako Z-skóre, a maximální silové zdatnosti ve Watech (W).

Metodika funkčního zátěžového vyšetření je popsána výše. Krevní odběry byly provedeny standardním postupem z kubitální žíly po celonočním lačnění. Hmotnost byla měřena na medicínských vahách s přesností 0,1 kg. Subjekty byly váženy ve spodním prádle. Výška byla měřena na nástěnném stadiometeru s přesností 0,5 cm. BMI byl spočítán podle vzorce (hmotnost v $\text{kg}/\text{výška}^2$ v m). Fat% se měřilo pomocí bioimpedance (Větrovská 2014) (Tanita Body Fat Monitor/Scale TBF-551). Obvod pasu se měřil krejčovským metrem v anatomicky definované

rovině (1/2 vzdálenosti mezi posledním žebrem a spina iliaca anterior superior) s rozlišením 0,5 cm.

7.3 Statistika

Pro všechny statistické výpočty byl použit program NCSS 2007 (Hinze 2007). V této studii bylo analyzováno 20 párových proměnných. Na začátku bylo provedeno testování normality proměnných. Nulová hypotéza (H_0) nemohla být zamítnuta u 10 proměnných; u 10 proměnných byla H_0 zamítnuta. Pro proměnné s Gaussovým rozložením diferencí byly jako míra polohy a variability použity aritmetický průměr a střední chyba aritmetického průměru (SEM). Pro proměnné s ne-gaussovým rozložením diferencí byl pro míru polohy použit medián. Pro míru určení variability byly použity dolní mez spolehlivosti (LCL) a horní mez spolehlivosti (UCL). Data na konci studie byla testována vůči datům identických proměnných na začátku studie. V závislosti na distribuci byl použit párový t-test nebo Mannův-Whitneyův test. Míry polohy a variability, pro které byly difference signifikantní na alespoň 5% hladině významnosti, jsou prezentovány v Tabulce 1 a Tabulce 2. Tabulky 3 – 7 ukazují Pearsonovy korelační koeficienty mezi proměnnými s Gaussovým rozložením a Spearmanovy korelační koeficienty mezi proměnnými negaussovskými.

7.4 Výsledky

Tabulka 1 - Statistické charakteristiky proměnných s Gaussovým rozložením

Proměnná	Aritmetický průměr	SEM	Statistická významnost
HDL-C_s	1,38	0,05	
HDL-C_e	1,40	0,05	NS
LDL-C_s	3,15	0,13	
LDL-C_e	3,07	0,13	NS
IA_s	2,78	0,13	
IA_e	2,65	0,11	NS
AIP_s	- 0,074	0,032	
AIP_e	- 0,123	0,033	$p < 0,05$
Fat%_s	38,6	0,7	
Fat%_e	36,1	0,8	$p < 0,05$
VO ₂ max_s	25,20	0,62	
VO ₂ max_e	28,12	0,89	$p < 0,05$
Z-score_s	-0,55	0,11	
Z-score_e	-0,03	0,15	$p < 0,05$
VO ₂ max%_s	89,2	2,3	
VO ₂ max%_e	99,8	3,2	$p < 0,05$
W_s	157,8	4,3	
W_e	174,2	5,1	$p < 0,05$

Vysvětlivky k Tabulce 1:

SEM = střední chyba aritmetického průměru (standard error of mean)

přípona *_s* = před cvičením (start; na začátku studie)

přípona *_e* = po cvičení (end; na konci studie)

NS = statisticky nevýznamný (non-significant)

p = koeficient statistické významnosti (*p* value)

HDL-C = HDL-cholesterol (high-density lipoprotein cholesterol [mmol/L])

LDL-C = LDL-cholesterol (low-density lipoprotein cholesterol [mmol/L])

IA = index aterogenity [$CH - HDL-C/HDL-C$]

AIP = aterogenní index plasmy [$\log (TAG/HDL-C)$]

Fat% = procento tělesného tuku [%]

VO₂max = maximální spotřeba kyslíku ($l \cdot \text{min}^{-1} \text{kg}^{-1}$)

Z-score = míra vzdálenosti určité proměnné od průměru vyjádřená počtem směrodatných odchylek. Vyjadřuje, jak daleko je aktuální hodnota vzdálená od střední hodnoty VO₂max [$(X - MX)/SEM$], kde MX je aritmetický průměr a SEM je střední chyba aritmetického průměru]

VO₂max% = procento optimální hodnoty VO₂max vztažené na věk a pohlaví dle Seligerových standardů pro českou populaci

W = maximální silová zdatnost (watt)

Tabulka 2 - Statistické charakteristiky negaussovských proměnných

Proměnná	Medián	95% LCL	95% UCL	Statistická významnost
CH_s	4,88	4,70	5,42	
CH_e	5,05	4,69	5,39	NS
TAG_s	1,09	0,99	1,20	
TAG_e	1,03	0,83	1,31	NS
apoB_s	0,91	0,87	1,03	
apoB_e	0,94	0,84	1,03	NS
Mass_s	96,5	89,5	105,2	
Mass_e	92,9	87,7	97,0	$p < 0,05$
Waist_s	103,5	99,0	106,0	
Waist_e	101,0	95,0	105,0	$p < 0,05$
BMI_s	34,8	32,1	37,3	
BMI_e	33,1	31,0	35,9	$p < 0,05$
AST_s	0,44	0,39	0,48	
AST_e	0,40	0,35	0,43	NS
GGT_s	0,32	0,27	0,40	
GGT_e	0,29	0,23	0,40	NS
ALT_s	0,42	0,39	0,48	
ALT_e	0,40	0,36	0,49	NS

Vysvětlivky k Tabulce 2:

přípona *_s* = před cvičením (start; na začátku studie)

přípona *_e* = po cvičení (end; na konci studie)

95% LCL = 95% dolní mez spolehlivosti (lower confidence limit)

95% UCL = 95% horní mez spolehlivosti (upper confidence limit)

NS = statisticky nevýznamný (non-significant)

p = koeficient statistické významnosti (*p* value)

CH = celkový cholesterol [mmol/l]

TAG = triacylglyceroly [mmol/l]

apoB = apolipoprotein B [mmol/l]

Mass = celková tělesná hmotnost (total body mass, [kg])

Waist = obvod pasu (waist circumference, [cm])

BMI = Body Mass Index [kg/m^2]

AST = aspartát aminotransferáza [mmol/l]

GGT = gamma-glutamyl transpferáza [mmol/l]

ALT = alanin aminotransferáza [mmol/l]

Tabulka 3

a) korelace mezi antropometrickými veličinami a parametry metabolismu lipidů na začátku a na konci studie

	AIP_s	AIP_e	IA_s	IA_e	CH_s	CH_e	HDL-C_s	HDL-C_e
Mass	0,352	0,465	0,072	0,285	0,127	0,203	-0,200	-0,246
BMI	0,446	0,580	0,009	0,253	0,315	0,390	-0,113	-0,159
Fat%	0,361 Δ	0,608 Δ	0,352 Δ	0,685 Δ	0,281	0,406	-0,133 Δ	-0,288 Δ
Waist	0,415	0,497	0,106	0,270	0,261	0,207	-0,099	-0,271

Pokračování:

	LDL_s	LDL_e	TAG_s	TAG_e	apoB_s	apoB_e
Mass	0,306	0,255	0,009	0,229	-0,014	0,241
BMI	0,493	0,509	-0,026	0,228	0,084	0,330
Fat%	0,452 Δ	0,511 Δ	-0,113	0,296	0,082	0,415
Waist	0,418	0,333	0,088	0,193	0,113	0,251

b) korelace mezi laboratorními parametry jaterních testů a antropometrickými veličinami na začátku a na konci studie

	AST_s	AST_e	GGT_s	GGT_e	ALT_s	ALT_e
Mass	0,413	0,262	0,158	0,385	0,239	0,062
BMI	0,478	0,238	0,242	0,429	0,266	-0,013
Fat%	0,359	0,107	0,218	0,496	0,055	0,005
Waist	0,390	0,348	0,260	0,419	0,346	0,180

Vysvětlivky k Tabulce 3 a), b):

Tučně jsou vyznačeny korelační koeficienty statisticky signifikantní na nejméně 5% hladině významnosti.

přípona _s = před cvičením (start; na začátku studie)

přípona _e = po cvičení (end; na konci studie)

symbol Δ = Pearsonův korelační koeficient mezi proměnnými s Gaussovým rozložením (ty ostatní bez označení jsou Spearmanovy korelační koeficienty)

Mass = celková tělesná hmotnost (total body mass, [kg])

Waist = obvod pasu (waist circumference, [cm])

BMI = Body Mass Index [kg/m^2]

Fat% = procento tělesného tuku [%]

AIP = aterogenní index plasmy [$\log(\text{TAG}/\text{HDL-C})$]

CH = celkový cholesterol [mmol/l]

HDL-C = HDL-cholesterol (high-density lipoprotein cholesterol [mmol/L])

LDL-C = LDL-cholesterol (low-density lipoprotein cholesterol [mmol/L])

IA = index aterogenity [$\text{CH} - \text{HDL-C}/\text{HDL-C}$]

AST = aspartát aminotransferáza [mmol/l]

GGT = gamma-glutamyl transpferáza [mmol/l]

ALT = alanin aminotransferáza [mmol/l]

Tabulka 4 - Spearmanovy korelační koeficienty mezi laboratorními parametry jaterních testů a parametry metabolismu lipidů na začátku a na konci studie

	AST_s	AST_e	GGT_s	GGT_e	ALT_s	ALT_e
CH	0,081	0,141	0,283	0,381	0,157	0,067
HDL	-0,001	0,085	0,353	0,140	-0,070	-0,224
LDL	0,156	0,101	0,147	0,334	0,169	0,149
TAG	0,215	0,071	0,209	0,514	0,325	0,146
AIP	0,203	0,019	- 0,037	0,365	0,316	0,208
IA	0,195	0,019	0,070	0,198	0,267	0,310
apoB	-0,019	0,175	0,369	0,322	0,123	0,221

Vysvětlivky k Tabulce 4:

Tučně jsou vyznačeny korelační koeficienty statisticky signifikantní na nejméně 5% hladině významnosti.

přípona _s = před cvičením (start; na začátku studie)

přípona _e = po cvičení (end; na konci studie)

CH = celkový cholesterol [mmol/l]

LDL-C = LDL-cholesterol (low-density lipoprotein cholesterol [mmol/l])

HDL-C = HDL-cholesterol (high-density lipoprotein cholesterol [mmol/l])

IA = index aterogenity $[CH - HDL-C/HDL-C]$

AIP = aterogenní index plasmy $[\log (TAG/HDL-C)]$

CH = celkový cholesterol [mmol/l]

TAG = triacylglyceroly [mmol/l]

AST = aspartát aminotransferáza [mmol/l]

GGT = gamma-glutamyl transpferáza [mmol/l]

ALT = alanin aminotransferáza [mmol/l]

Tabulka 5 - korelace mezi parametry fyzické zdatnosti a plazmatickými lipidy na začátku a na konci studie

	VO ₂ max_s	VO ₂ max_e	W_s	W_e
CH	-0,332	-0,370	-0,534	-0,440
LDL-C	-0,505 Δ	-0,485 Δ	-0,446 Δ	-0,493 Δ
HDL-C	-0,063 Δ	0,200 Δ	-0,244 Δ	-0,206 Δ
IA	-0,323 Δ	-0,576 Δ	-0,168 Δ	-0,220 Δ
AIP	-0,277 Δ	-0,608 Δ	-0,184 Δ	-0,219 Δ
TAG	-0,020	-0,296	-0,176	-0,069
apoB	-0,175	-0,456	-0,454	-0,383

Vysvětlivky k Tabulce 5:

Tučně jsou vyznačeny korelační koeficienty statisticky signifikantní na nejméně 5% hladině významnosti.

přípona $_s$ = před cvičením (start; na začátku studie)

přípona $_e$ = po cvičení (end; na konci studie)

symbol Δ = Pearsonův korelační koeficient mezi proměnnými s Gaussovým rozložením (ostatní korelační koeficienty bez označení jsou Spearmanovy korelační koeficienty)

CH = celkový cholesterol [mmol/l]

LDL-C = LDL-cholesterol (low-density lipoprotein cholesterol [mmol/l])

HDL-C = HDL-cholesterol (high-density lipoprotein cholesterol [mmol/L])

IA = index aterogenity [$CH - HDL-C/HDL-C$]

AIP = aterogenní index plasmy [$\log (TAG/HDL-C)$]

CH = celkový cholesterol [mmol/l]

TAG = triacylglyceroly [mmol/l]

VO₂max = maximální spotřeba kyslíku [$l \cdot \text{min}^{-1} \text{kg}^{-1}$]

W = maximální silová zdatnost (W)

Tabulka 6 – korelace mezi AIP a celkovým cholesterolem, LDL a apoB na začátku a na konci pokusu

	AIP_s	AIP_e
CH	0,491	0,321
LDL-C	0,637 Δ	0,588 Δ
apoB	0,461	0,446

Vysvětlivky k Tabulce 6:

Tučně jsou vyznačeny korelační koeficienty statisticky signifikantní na nejméně 5% hladině významnosti.

přípona _s = před cvičením (start; na začátku studie)

přípona _e = po cvičení (end; na konci studie)

symbol Δ = Pearsonův korelační koeficient mezi proměnnými s Gaussovým rozložením (ty ostatní bez označení jsou Spearmanovy korelační koeficienty)

AIP = aterogenní index plasmy [$\log(\text{TAG}/\text{HDL-C})$]

CH = celkový cholesterol [mmol/l]

LDL-C = LDL-cholesterol (low-density lipoprotein cholesterol [mmol/l])

Tabulka 7 - korelace mezi apoB a CH, LDL-C, HDL-C, TAG a IA na začátku a na konci pokusu

	apoB_s	apoB_e
CH	0,855	0,840
LDL-C	0,747	0,753
HDL-C	0,301	0,402
TAG	0,364	0,277
IA	0,212	0,032

Vysvětlivky k Tabulce 7:

Tučně jsou vyznačeny korelační koeficienty statisticky signifikantní na nejméně 5% hladině významnosti.

přípona _s = před cvičením (start; na začátku studie)

přípona _e = po cvičení (end; na konci studie)

CH = celkový cholesterol [mmol/l]

LDL-C = LDL-cholesterol (low-density lipoprotein cholesterol [mmol/l])

HDL-C = HDL-cholesterol (high-density lipoprotein cholesterol [mmol/L])

TAG = triacylglyceroly [mmol/l]

IA = index aterogenity $[CH - HDL-C/HDL-C]$

7.5 Diskuse

Ve studii s pravidelnou pohybovou aktivitou u žen s nadváhou a obezitou jsme vyhodnocením cílů dospěli k následujícím zjištěním:

Vyhodnocení primárních cílů

LDL-C

V naší práci jsme prokázali 2,5% pokles LDL-C. Výsledek nebyl významný statisticky, ale má svůj význam klinický. Dle 2001 NCEP představuje již 1% pokles hladin LDL-C snížení kardiovaskulárního rizika o 1 % (National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in 2002). LDL-C je nepochybným samostatným, nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality, do definice dyslipidémie u obezity ale typicky nepatří (hladina LDL-C u osob s metabolickým syndromem bývá normální či jen lehce zvýšená) (Pelikanova 2011). V citované práci Stefanickové došlo jak u mužů, tak u žen po 1 roce intervence k nesignifikantnímu poklesu LDL-C, přičemž v kombinaci cvičení s dietou byl pokles LDL-C u žen již statisticky významný, ale pouze v porovnání s kontrolní skupinou, nikoli se skupinou intervenovanou pouze pohybovou aktivitou (Stefanick, Mackey et al. 1998). Pokles LDL-C jako důsledek pravidelné pohybové aktivity prokazuje více studií (Haskell 1984), (Laaksonen, Atalay et al. 2000), (Kraus, Houmard et al. 2002) obecně jde však o efekt malý, pohybující se podobně jako u TAG v řádech 3 – 5 % (Leon and Sanchez 2001).

TAG

V intervenci s PA jsme zaznamenali pokles TAG, který rovněž nebyl statisticky signifikantní. Lze pro to najít několik vysvětlení. Subjekty při vstupu do naší studie byly převážně normotriacylglycerolemické (z 37 subjektů byla pouze u 6 vstupní hodnota TAG zvýšená, tj. $> 1,69$ mmol/l). Jak již bylo zmíněno výše, efekt cvičení na triacylglyceroly se uplatňuje u normotriacylglycerolemických osob při velkém a velmi velkém objemu (1 tréninková jednotka 90 – 300 min) (Tsetsonis, Hardman et al. 1997), (Gill, Herd et al. 2003), (Altena, Michaelson et al. 2004), což je více než naše 1 tréninková jednotka (60 min). Navíc k hypotriacylglycerolemizujícímu efektu cvičení jsou citlivější osoby s již prokázanou hypertriacylglycerolémií (Gyntelberg, Brennan et al. 1977), což bývají častěji muži (Johnson, Slentz et al. 2007); v našem souboru mělo na začátku pokusu hypertriacylglycerolémií (TAG $> 1,69$ mmol/l) pouze 6 žen. V porovnání s muži mívají ženy navíc ještě nižší absolutní hmotnost a $VO_2\max$ (Thomas, Horner et al. 2001), (Gill, Herd et al. 2002) a díky tomu pak i nižší energetický výdej v odpovědi na stejný objem a intenzitu fyzické zátěže, a to se v hypotriacylglycerolemickému účinku cvičení uplatňuje také. V poslední řadě je třeba zmínit kontinuitu jednotlivých pravidelných tréninků. Jak vyplývá z rešerše, nejkratší pauza mezi cvičeními, po kterou lze udržet hypotriacylglycerolémií navozenou pohybovou aktivitou, trvá maximálně 2 – 3 dny (Dufaux, Order et al. 1986). Slentz et al. však ukázal, že u inaktivních subjektů s nadváhou, randomizovaných do větve se cvičením o střední intenzitě, se i po 15 dnech inaktivity udržel dosažený statisticky významný pokles VLDL-triacylglycerolů (Slentz, Houmard et al. 2007). V naší studii cvičily probandky dvakrát týdně a minimálně 1 pauza mezi tréninky tudíž byla delší než 3 dny; maximálně jsme tolerovali 14 dní inaktivity. V práci Stefanickové s pohybovou aktivitou mužů a žen s dyslipidemií cvičily subjekty 3 dny v týdnu (což připouští max. 4 dny inaktivity, kdyby tréninky následovaly bezprostředně po sobě - a to nebývá obvyklé) a po 1 roce intervence přes signifikantní zlepšení v antropometrických parametrech (hmotnost,

poměr pas/boky) a parametrech funkční fyzické zdatnosti ($VO_2\text{max}$) nedošlo ani u mužů, ani u žen k významnému poklesu TAG (Stefanick, Mackey et al. 1998). Ve studii Johnsona (Johnson, Slentz et al. 2007) cvičily osoby s obezitou a dyslipidemií rovněž 3 dny v týdnu a po 6 měsících intervence byl prokázán signifikantní pokles TAG, BMI a obvodu pasu u mužů ve větví o vysoké intenzitě a vysokém objemu cvičení v porovnání s hodnotami v téže skupině před vstupem do studie. U žen přes zlepšení antropometrických charakteristik k poklesu triacylglycerolémie nedošlo. Vlastní závislost poklesu TAG na BMI tedy velmi pravděpodobně nehraje roli (Gill, Al-Mamari et al. 2004).

HDL-C

Plazmatická koncentrace HDL-C v naší práci vzrostla o 0,020 mmol/l, což je vzestup pohybující se na hranici klinické [vzestup HDL-C u žen již o 0,025 mmol/l představuje pokles kardiovaskulárního rizika o 3 % (Vaverkova, Soska et al. 2007)], avšak pod hranicí statistické významnosti. V souladu s designem naší práce se nejedná o překvapivý výsledek. K dosažení významného vzestupu HDL-C intervencí pohybovou aktivitou bychom museli požadovat vyšší kontinuální intenzitu pracovní zátěže a je otázkou, zdali současně i delší trvání celé studie, neboť v tomto kritériu se evidence rozchází nejvíce. Např. v práci Ring-Dimitriou po devítiměsíční intervencí pohybovou aktivitou se vzrůstajícím týdenním objemem zátěže u mužů a žen s nadváhou ke statisticky významnému vzestupu HDL-C nedošlo (Ring-Dimitriou, von Duvillard et al. 2007) na rozdíl od devítiměsíční studie Krausovy (Kraus, Houmard et al. 2002) či Johnsonovy (Johnson, Slentz et al. 2007) s pohybovou aktivitou o vysoké intenzitě. V tomto případě však do té doby fyzicky inaktivní probandi absolvovali několikaměsíční přípravný kurs, během kterého se z důvodu snížení pravděpodobnosti úrazu na zátěž o vysoké intenzitě stanovenou studiovým protokolem adaptovali. V ještě delší studii, porovnávající efekt cvičení, diety a cvičení + diety na sérové lipidy po 1 roce intervence, nedošlo ke statisticky významným

změnám HDL-C v ani jedné z intervenovaných skupin, porovnávaných jak s hodnotami před vstupem do studie, tak po jejím skončení mezi sebou navzájem, a to ani u mužů, ani u žen (Stefanick, Mackey et al. 1998). Minimální doba pravidelného cvičení, po jejímž uplynutí lze nějaký efekt na lipidy očekávat, však jsou 3 měsíce (Jakicic, Marcus et al. 2003). Naším cílem bylo vytvořit program, který by byl pro osoby s nadváhou a obezitou a podprahovou tolerancí zátěže především bezpečný. Žádná z probandek v životě pravidelně necvičila, což objektivně koresponduje s podprůměrným hodnocením jejich vstupní fyzické zdatnosti, vyjádřené jako SEM či % VO₂max porovnáním se standardy české populace vytvořenými Seligerem (Seliger, 1979). Vzhledem k tomu, že se jednalo o pacientky z našich obezitologických ambulancí, volili jsme režim aerobní fyzické aktivity tak, aby byl i z dlouhodobého hlediska udržitelný a vhodný k obecnému doporučení pro klinickou praxi. V tomto ohledu je třeba hodnotit pozitivně dobrou adherenci probandek ke zvolenému cvičebnímu plánu. Svědčí o tom fakt, že po skončení studie všech 37 žen nadále pokračovalo v pravidelném rekreačním režimu pohybové aktivity v RC VŠTJ Medicina Praha.

CH, ApoB

V naší studii nedošlo ke statisticky významnému poklesu apoB stejně jako nedošlo k signifikantnímu poklesu LDL-C a CH, se kterými však dle našich výsledků apoB středně silně pozitivně koreluje. Některé prameny (Walldius, Jungner et al. 2001) uvádějí, že apoB je vzhledem k heterogenitě částic LDL lepším indikátorem kardiovaskulárního rizika než samotný LDL-C. Pokles apoB navozený fyzickou aktivitou se dle některých prací řídí závislostí na vysokém objemu a intenzitě zátěže, výstupy jsou však nejednotné. V již citované Krausově studii měřili koncentraci malých denzních LDL-částic [zde analyzovaná NMR spektroskopii, obvykle však vyjadřovaná právě hodnotou apoB, se kterou silně pozitivně koreluje (Tsimihodimos, Gazi et al. 2007) a statisticky významný pokles prokázali po 9 měsících pouze ve skupině cvičící o

vysokém objemu a vysoké intenzitě (Kraus, Houmard et al. 2002). Ve Stefanickové práci se apoB po roce intervence pohybovou aktivitou nezměnilo ve skupině žen bez ohledu na typ intervence (dieta, cvičení, dieta + cvičení), zatímco u mužů ve skupině s dietou + pohybovou aktivitou k signifikantnímu poklesu apoB došlo (Stefanick, Mackey et al. 1998), ovšem vylučuje to souvislost s vysokou intenzitou zátěže (16 km rychlé chůze či joggingu týdně bez dalšího upřesnění). Signifikantní pokles apoB byl jediným prokázaným efektem na lipidy v devítiměsíční studii s pohybovou aktivitou o nízké až střední intenzitě (25 – 65 % VO₂max) u mužů a žen s nadváhou a zvýšenými hodnotami apoB a LDL-C před intervencí (Ring-Dimitriou, von Duvillard et al. 2007); v našem souboru měla na začátku pokusu zvýšenou hladinu apoB (apoB > 1,7 mmol/l) pouze jedna žena. ApoB je hlavním lipoproteinem nejen LDL, ale také VLDL a předpokládali bychom zde pozitivní korelaci s množstvím intraabdominálního tuku. Korelaci s obvodem pasu jsme však neprokázali. Vyšla nám pozitivní korelace apoB s Fat% na konci studie a na začátku pokusu pozitivní korelace s GGT jako jedním z nepřímých laboratorních markerů jaterní steatózy.

AIP

Prokázali jsme statisticky signifikantní pokles AIP. AIP je index, který jedním číslem vystihuje aterogenní potenciál lipoproteinů v závislosti na velikosti jejich makromolekul. Představuje kvalitativně nový indikátor v systému kritérií, kterými sledujeme riziko pacienta nebo vývoj léčby (Dobiasova and Frohlich 2001). Dle Dobiášové souvisí AIP i s dalšími rizikovými biochemickými a klinickými ukazateli. Dobiášová popisuje nízkou závislost AIP na celkovém cholesterolu. Dle našich výsledků AIP středně silně pozitivně koreluje s celkovým cholesterolem na začátku pokusu, zatímco na konci pokusu je korelace slabší a pohybuje se na hranici statistické významnosti ($p = 0,053$). Ve shodě s výsledky Dobiášové jsme prokázali středně silnou až silnou pozitivní korelaci s rizikovým apoproteinem apoB a také s LDL-C, a to

jak na začátku, tak na konci pokusu. Z dalších rizikových apoproteinů AIP koreluje rovněž s apoCIII, apoE a inverzně s apoA₁ (Frohlich and Dobiasova 2003).

Vyhodnocení sekundárních cílů

Prokázali jsme, že pravidelná pohybová aktivita o nízké až střední intenzitě signifikantně zlepšuje všechny testované antropometrické parametry (pokles tělesné hmotnosti, BMI, obvodu pasu a % tělesného tuku) a zároveň statisticky významně zlepšuje jak vytrvalostní (VO₂max), tak silovou (W) fyzickou zdatnost.

Existuje významná souvislost mezi antropometrickými a klinickými riziky. Jsou to obvod pasu, obezita, DM2 a inzulinová rezistence (Frohlich and Dobiasova 2003), (Tan, Johns et al. 2004). Podíváme-li se ve výsledcích na vztah antropometrických ukazatelů k parametrům lipidového metabolismu, vidíme, že všechny antropometrické veličiny korelují na začátku i na konci studie (negativně) s AIP a (pozitivně) LDL-C, tedy se dvěma parametry metabolismu lipidů, které spolu pozitivně korelují navzájem. V případě AIP jsou pak korelace na konci studie s výjimkou BMI vždy silnější než na začátku pokusu. Nejvíce je to vyjádřeno u Fat%. Tato závislost je v souladu s tvrzeními, že změna tělesného složení (úbytek celkového tělesného tuku) vlivem pravidelné pohybové aktivity je faktorem, který podporuje produkci antiaterogenní komponenty HDL-C. Na konci studie vykazuje rovněž pozitivní korelaci s Fat% i CH a apoB. Statisticky signifikantní korelace mezi HDL-C, TAG a antropometrickými charakteristikami jsme neprokázali.

Ačkoliv jsme neprokázali statisticky významné změny jaterních testů per se, prokázali jsme vazbu GGT se všemi hodnocenými parametry metabolismu lipidů na konci studie s výjimkou HDL-C a apoB. ApoB pozitivně koreluje s GGT na začátku studie a na hranici statistické významnosti je i korelace na jejím konci ($p = 0,068$). Celkový HDL-C s GGT koreluje na začátku pokusu, přičemž korelace je (možná překvapivě) pozitivní. Víme ovšem, že u obézních

lze od určité úrovně, cca 2,0 mmol/l, vnímat vzestup HDL-C jako proaterogenní stav. TAG středně silně koreluje s dalším laboratorním markerem jaterní steatózy, ALT, na konci studie. Vedle plazmatických lipidů pak GGT na konci studie koreluje se všemi antropometrickými veličinami. Tyto závislosti podobně jako ve studii (Devries, Samjoo et al. 2008), prokazující pozitivní korelaci mezi obvodem pasu a GGT či ALT jako markerů obsahu tuku v hepatocytech, nás nepřímo opravňují považovat pozitivní efekt cvičení na AIP jako důsledek změn antropometrických parametrů a především pak intrahepatické akumulace tuku.

V odpovědi na otázku, je-li zlepšení fyzické zdatnosti nezávislým faktorem ovlivňujícím dyslipidémii u obezity, se evidence rozchází. Dle našich výsledků vzestup VO_2max či W sám o sobě posun v lipidovém spektru nezpůsobuje, ale je zcela jistě v součinnosti se změnou složení těla (úbytkem tělesného tuku). Při hodnocení výsledků vztahu metabolismu lipidů a parametrů fyzické zdatnosti lze konstatovat, že úroveň jak aerobní, tak silové fyzické zdatnosti odráží míru kardiovaskulárního rizika. Prokázali jsme negativní korelaci VO_2max s CH a LDL-C jak na začátku, tak na konci studie. AIP statisticky významně nekoreluje s VO_2max na začátku pokusu, zatímco na jeho konci jsme prokázali vzájemnou středně silnou negativní korelaci. Zdá se tedy, že AIP je staticky ve vztahu s antropometrickými parametry a rizikovými lipoproteiny včetně LDL-C, zatímco inverzní vztah AIP k VO_2max je podmíněn pouze dynamickým zlepšením fyzické zdatnosti. Neprokáali jsme korelaci HDL-C či TAG ani s VO_2max , ani s W. Na základě těchto výsledků lze usuzovat, že AIP jako jediný parameter dyslipidémie obézních (jak vyplývá ze vzorce, je od typických markerů dyslipidémie metabolického syndromu přímo odvozen), má v rámci intervence s pohybovou aktivitou pevnější vztah k antropometrickým ukazatelům než k fyzické zdatnosti. LDL-C, který do klasifikace dyslipidémie obézních typicky nepatří, koreluje dle našich výsledků s antropometrickými ukazateli a stejně silně i s parametry funkční tělesné zdatnosti.

7.6 Závěr

Metabolický syndrom je stav obecně spojený se zvýšenou koncentrací jak plazmatických VMK, tak s inzulínovou rezistencí a hyperinzulinémií jako dvěma důležitými faktory na cestě směrem k manifestaci DM2 a zvýšenému riziku kardiovaskulárních onemocnění. PA má svým komplexním působením významné uplatnění jak v primární, tak v sekundární prevenci kardiovaskulární morbidity a mortality a i malý efekt na plazmatické lipidy je klinicky významný.

Vyhodnocením primárních cílů naší práce jsme na souboru žen s nadváhou a obezitou prokázali efekt PA na některé ukazatele lipidového metabolismu. Vyšel nám statisticky nesignifikantní, ale možná klinicky významný pokles LDL-C a vzestup HDL-C jako dvou samostatných, nezávislých rizikových faktorů kardiovaskulární mortality. Prokázali jsme statisticky signifikantní pokles AIP jako markeru produkce ateroprotektivních částic, což je důkazem benefitu pravidelné PA na dyslipidémii obézních. AIP dle našich výsledků koreluje s LDL-C a apoB. Z dalších typických parametrů dyslipidémie obézních jsme v souladu s očekáváním neprokázali pokles TAG, ani apoB či vzestup HDL-C.

Vyhodnocením sekundárních cílů jsme prokázali signifikantní zlepšení všech antropometrických parametrů (pokles tělesné hmotnosti, BMI, obvodu pasu a % tělesného tuku) i vytrvalostní (VO_2max) a silové (W) fyzické zdatnosti. Neprokázali jsme statisticky významnou změnu jaterních testů, ale na konci pokusu nám vyšly statisticky významné korelace GGT jako markeru obsahu tuku v hepatocytech s LDL-C, TAG, AIP a se všemi antropometrickými charakteristikami. Prokázali jsme korelaci AIP se všemi antropometrickými ukazateli jak na začátku, tak na konci pokusu. S výjimkou tělesné hmotnosti má k antropometrickým ukazatelům vztah i LDL-C. Na rozdíl od AIP však LDL-C negativně koreluje s VO_2max a negativní korelaci LDL-C a apoB jsme prokázali i s W.

Ve vztahu k hypotéze

Z testovaných proměnných ze spektra plazmatických lipidů snižuje pravidelná PA o nízké až střední intenzitě AIP; index odvozený od hodnoty HDL-C a TAG, který jedním číslem vystihuje aterogenní potenciál lipoproteinů v závislosti na velikosti jejich makromolekul. Předpoklad, že efekt PA na pokles AIP je výsledkem spíše vazby na zlepšení antropometrických charakteristik než práci příčně pruhovaných svalů a vzestup fyzické zdatnosti, se u AIP naplnil. V případě LDL-C hrají pravděpodobně roli oba faktory. U ostatních zkoumaných lipidů jsme jednoznačné souvislosti se složením těla či s fyzickou zdatností neprokázali.

Pro každodenní praxi lze závěrem konstatovat, že k udržení v zásadě pozitivního dopadu cvičení na lipidy je třeba fyzicky málo zdatného pacienta s nadváhou či obezitou edukovat a motivovat soustavně, pravidelně a dlouhodobě. Je rovněž třeba mít na paměti, že cvičení má příznivý efekt i na ostatní komponenty metabolického syndromu a cíle léčby mají být vždy komplexní.

8. Literatura

Adiels, M., J. Boren, M. J. Caslake, P. Stewart, A. Soro, J. Westerbacka, B. Wennberg, S. O. Olofsson, C. Packard and M. R. Taskinen (2005). "Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(8): 1697-1703.

Adiels, M., S. O. Olofsson, M. R. Taskinen and J. Boren (2008). "Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(7): 1225-1236.

Adiels, M., M. R. Taskinen and J. Boren (2008). "Fatty liver, insulin resistance, and dyslipidemia." *Curr Diab Rep* 8(1): 60-64.

Adiels, M., M. R. Taskinen, C. Packard, M. J. Caslake, A. Soro-Paavonen, J. Westerbacka, S. Vehkavaara, A. Hakkinen, S. O. Olofsson, H. Yki-Jarvinen and J. Boren (2006). "Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man." *Diabetologia* 49(4): 755-765.

Akahoshi, M., M. Soda, R. L. Carter, E. Nakashima, K. Shimaoka, S. Seto and K. Yano (1996). "Correlation between systolic blood pressure and physical development in adolescence." *Am J Epidemiol* 144(1): 51-58.

Alberti, K. G., P. Zimmet, J. Shaw and I. D. F. E. T. F. C. Group (2005). "The metabolic syndrome--a new worldwide definition." *Lancet* 366(9491): 1059-1062.

Altena, T. S., J. L. Michaelson, S. D. Ball, B. L. Guilford and T. R. Thomas (2006). "Lipoprotein subfraction changes after continuous or intermittent exercise training." *Med Sci Sports Exerc* 38(2): 367-372.

Altena, T. S., J. L. Michaelson, S. D. Ball and T. R. Thomas (2004). "Single sessions of intermittent and continuous exercise and postprandial lipemia." *Med Sci Sports Exerc* 36(8): 1364-1371.

Annuzzi, G., E. Jansson, L. Kaijser, L. Holmquist and L. A. Carlson (1987). "Increased removal rate of exogenous triglycerides after prolonged exercise in man: time course and effect of exercise duration." *Metabolism* 36(5): 438-443.

Avramoglu, R. K., H. Basciano and K. Adeli (2006). "Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states." *Clin Chim Acta* 368(1-2): 1-19.

Barrows, B. R. and E. J. Parks (2006). "Contributions of different fatty acid sources to very low-density lipoprotein-triacylglycerol in the fasted and fed states." *J Clin Endocrinol Metab* 91(4): 1446-1452.

Boledovicova, M., J. Hendl, L. Liskova, A. Slamkova, M. Matoulek, Z. Stranska, S. Svacina and M. Veleminsky (2013). "Blood pressure relation to body composition and age: analysis of a nurse-led investigation and consultation program." *Med Sci Monit* 19: 612-617.

Brea, A., D. Mosquera, E. Martin, A. Arizti, J. L. Cordero and E. Ros (2005). "Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(5): 1045-1050.

Bruce, C. R., A. B. Thrush, V. A. Mertz, V. Bezaire, A. Chabowski, G. J. Heigenhauser and D. J. Dyck (2006). "Endurance training in obese humans improves glucose tolerance and mitochondrial fatty acid oxidation and alters muscle lipid content." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291(1): E99-E107.

Ceska, R. (2007). "Clinical implications of the metabolic syndrome." *Diab Vasc Dis Res* 4 Suppl 3: S2-4.

Couillard, C., J. P. Despres, B. Lamarche, J. Bergeron, J. Gagnon, A. S. Leon, D. C. Rao, J. S. Skinner, J. H. Wilmore and C. Bouchard (2001). "Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21(7): 1226-1232.

Dagenais, G. R., R. G. Tancredi and K. L. Zierler (1976). "Free fatty acid oxidation by forearm muscle at rest, and evidence for an intramuscular lipid pool in the human forearm." *J Clin Invest* 58(2): 421-431.

Dalgaard, M., C. Thomsen and K. Hermansen (2004). "Effects of one single bout of low-intensity exercise on postprandial lipaemia in type 2 diabetic men." *Br J Nutr* 92(3): 469-476.

Devries, M. C., I. A. Samjoo, M. J. Hamadeh and M. A. Tarnopolsky (2008). "Effect of endurance exercise on hepatic lipid content, enzymes, and adiposity in men and women." *Obesity (Silver Spring)* 16(10): 2281-2288.

Dobiasova, M. (2004). "Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications." *Clin Chem* 50(7): 1113-1115.

Dobiasova, M. and J. Frohlich (2001). "The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL))." *Clin Biochem* 34(7): 583-588.

Donnelly, J. E., S. N. Blair, J. M. Jakicic, M. M. Manore, J. W. Rankin and B. K. Smith (2009). "American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults." *Med Sci Sports Exerc* 41(2): 459-471.

Dufaux, B., U. Order, R. Muller and W. Hollmann (1986). "Delayed effects of prolonged exercise on serum lipoproteins." *Metabolism* 35(2): 105-109.

Dullaart, R. P., K. Hoogenberg, B. D. Dikkeschei and A. van Tol (1994). "Higher plasma lipid transfer protein activities and unfavorable lipoprotein changes in cigarette-smoking men." *Arterioscler Thromb* 14(10): 1581-1585.

Durstine, J. L., P. W. Grandjean, C. A. Cox and P. D. Thompson (2002). "Lipids, lipoproteins, and exercise." *J Cardiopulm Rehabil* 22(6): 385-398.

Fabbrini, E., D. deHaseh, S. Deivanayagam, B. S. Mohammed, B. E. Vitola and S. Klein (2009). "Alterations in fatty acid kinetics in obese adolescents with increased intrahepatic triglyceride content." *Obesity (Silver Spring)* 17(1): 25-29.

Frohlich, J. and M. Dobiasova (2003). "Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography." *Clin Chem* 49(11): 1873-1880.

Gauthier, M. S., K. Couturier, J. G. Latour and J. M. Lavoie (2003). "Concurrent exercise prevents high-fat-diet-induced macrovesicular hepatic steatosis." *J Appl Physiol* 94(6): 2127-2134.

Gill, J. M., A. Al-Mamari, W. R. Ferrell, S. J. Cleland, C. J. Packard, N. Sattar, J. R. Petrie and M. J. Caslake (2004). "Effects of prior moderate exercise on postprandial metabolism and vascular function in lean and centrally obese men." *J Am Coll Cardiol* 44(12): 2375-2382.

Gill, J. M., A. Al-Mamari, W. R. Ferrell, S. J. Cleland, C. G. Perry, N. Sattar, C. J. Packard, M. J. Caslake and J. R. Petrie (2007). "Effect of prior moderate exercise on postprandial metabolism in men with type 2 diabetes: heterogeneity of responses." *Atherosclerosis* 194(1): 134-143.

Gill, J. M., A. Al-Mamari, W. R. Ferrell, S. J. Cleland, N. Sattar, C. J. Packard, J. R. Petrie and M. J. Caslake (2006). "Effects of a moderate exercise session on postprandial lipoproteins, apolipoproteins and lipoprotein remnants in middle-aged men." *Atherosclerosis* 185(1): 87-96.

Gill, J. M., S. L. Herd, N. V. Tsetsonis and A. E. Hardman (2002). "Are the reductions in triacylglycerol and insulin levels after exercise related?" *Clin Sci (Lond)* 102(2): 223-231.

Gill, J. M., S. L. Herd, V. Vora and A. E. Hardman (2003). "Effects of a brisk walk on lipoprotein lipase activity and plasma triglyceride concentrations in the fasted and postprandial states." *Eur J Appl Physiol* 89(2): 184-190.

Ginsberg, H. N. (1999). "Identification and treatment of hypertriglyceridemia as a risk factor for coronary heart disease." *Curr Cardiol Rep* 1(3): 233-237.

Ginsberg, H. N., N. A. Le and J. C. Gibson (1985). "Regulation of the production and catabolism of plasma low density lipoproteins in hypertriglyceridemic subjects. Effect of weight loss." *J Clin Invest* 75(2): 614-623.

Gollnick, P. D. and B. Saltin (1982). "Significance of skeletal muscle oxidative enzyme enhancement with endurance training." *Clin Physiol* 2(1): 1-12.

Goodpaster, B. H., R. Theriault, S. C. Watkins and D. E. Kelley (2000). "Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss." *Metabolism* 49(4): 467-472.

Gyntelberg, F., R. Brennan, J. O. Holloszy, G. Schonfeld, M. J. Rennie and S. W. Weidman (1977). "Plasma triglyceride lowering by exercise despite increased food intake in patients with type IV hyperlipoproteinemia." *Am J Clin Nutr* 30(5): 716-720.

Halverstadt, A., D. A. Phares, K. R. Wilund, A. P. Goldberg and J. M. Hagberg (2007). "Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women." *Metabolism* 56(4): 444-450.

Hardman, A. E., J. E. Lawrence and S. L. Herd (1998). "Postprandial lipemia in endurance-trained people during a short interruption to training." *J Appl Physiol* 84(6): 1895-1901.

Haskell, W. L. (1984). "Exercise-induced changes in plasma lipids and lipoproteins." *Prev Med* 13(1): 23-36.

Haskell, W. L. (1984). "The influence of exercise on the concentrations of triglyceride and cholesterol in human plasma." *Exerc Sport Sci Rev* 12: 205-244.

Haskell, W. L. (1986). "The influence of exercise training on plasma lipids and lipoproteins in health and disease." *Acta Med Scand Suppl* 711: 25-37.

Hendl, J., Dobrý L. et al (2011). *Zdravotní benefity pohybových aktivit. Monitorování, intervence, evaluace.* Nakladatelství Karolinum.

Herd, S. L., A. E. Hardman, L. H. Boobis and C. J. Cairns (1998). "The effect of 13 weeks of running training followed by 9 d of detraining on postprandial lipaemia." *Br J Nutr* 80(1): 57-66.

Holloszy, J. O. (2005). "Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity." *J Appl Physiol* (1985) 99(1): 338-343.

Holloszy, J. O., J. S. Skinner, G. Toro and T. K. Cureton (1964). "Effects of a Six Month Program of Endurance Exercise on the Serum Lipids of Middle-Aged Man." *Am J Cardiol* 14: 753-760.

Houmard, J. A. (2008). "Intramuscular lipid oxidation and obesity." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294(4): R1111-1116.

Hulver, M. W., J. R. Berggren, M. J. Carper, M. Miyazaki, J. M. Ntambi, E. P. Hoffman, J. P. Thyfault, R. Stevens, G. L. Dohm, J. A. Houmard and D. M. Muoio (2005). "Elevated stearoyl-CoA desaturase-1 expression in skeletal muscle contributes to abnormal fatty acid partitioning in obese humans." *Cell Metab* 2(4): 251-261.

Chan, D. C., H. P. Barrett and G. F. Watts (2004). "Dyslipidemia in visceral obesity: mechanisms, implications, and therapy." *Am J Cardiovasc Drugs* 4(4): 227-246.

Chan, D. C., G. F. Watts, P. H. Barrett, J. C. Mamo and T. G. Redgrave (2002). "Markers of triglyceride-rich lipoprotein remnant metabolism in visceral obesity." *Clin Chem* 48(2): 278-283.

Chapados, N. A., M. Seelaender, E. Levy and J. M. Lavoie (2009). "Effects of exercise training on hepatic microsomal triglyceride transfer protein content in rats." *Horm Metab Res* 41(4): 287-293.

Irving, B. A., C. K. Davis, D. W. Brock, J. Y. Weltman, D. Swift, E. J. Barrett, G. A. Gaesser and A. Weltman (2008). "Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition." *Med Sci Sports Exerc* 40(11): 1863-1872.

Irwin, M. L., Y. Yasui, C. M. Ulrich, D. Bowen, R. E. Rudolph, R. S. Schwartz, M. Yukawa, E. Aiello, J. D. Potter and A. McTiernan (2003). "Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial." *JAMA* 289(3): 323-330.

Jakicic, J. M., B. H. Marcus, K. I. Gallagher, M. Napolitano and W. Lang (2003). "Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: a randomized trial." *JAMA* 290(10): 1323-1330.

Jakobsen, M. U., T. Berentzen, T. I. Sorensen and K. Overvad (2007). "Abdominal obesity and fatty liver." *Epidemiol Rev* 29: 77-87.

Jeppesen, J., C. B. Hollenbeck, M. Y. Zhou, A. M. Coulston, C. Jones, Y. D. Chen and G. M. Reaven (1995). "Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15(3): 320-324.

Johnson, J. L., C. A. Slentz, J. A. Houmard, G. P. Samsa, B. D. Duscha, L. B. Aiken, J. S. McCartney, C. J. Tanner and W. E. Kraus (2007). "Exercise training amount and intensity effects

on metabolic syndrome (from Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise)." *Am J Cardiol* 100(12): 1759-1766.

Jong-Yeon, K., R. C. Hickner, G. L. Dohm and J. A. Houmard (2002). "Long- and medium-chain fatty acid oxidation is increased in exercise-trained human skeletal muscle." *Metabolism* 51(4): 460-464.

Jong, M. C., V. E. Dahlmans, M. H. Hofker and L. M. Havekes (1997). "Nascent very-low-density lipoprotein triacylglycerol hydrolysis by lipoprotein lipase is inhibited by apolipoprotein E in a dose-dependent manner." *Biochem J* 328 (Pt 3): 745-750.

Jong, M. C., M. H. Hofker and L. M. Havekes (1999). "Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2, and ApoC3." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19(3): 472-484.

Kamagate, A. and H. H. Dong (2008). "FoxO1 integrates insulin signaling to VLDL production." *Cell Cycle* 7(20): 3162-3170.

Kelley, D. E., B. Goodpaster, R. R. Wing and J. A. Simoneau (1999). "Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss." *Am J Physiol* 277(6 Pt 1): E1130-1141.

Kelley, G. A. and K. S. Kelley (2007). "Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized-controlled trials." *Public Health* 121(9): 643-655.

Kim, J. Y., R. C. Hickner, R. L. Cortright, G. L. Dohm and J. A. Houmard (2000). "Lipid oxidation is reduced in obese human skeletal muscle." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279(5): E1039-1044.

Klein, S., B. Mittendorfer, J. C. Eagon, B. Patterson, L. Grant, N. Feirt, E. Seki, D. Brenner, K. Korenblat and J. McCrea (2006). "Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic

abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease." *Gastroenterology* 130(6): 1564-1572.

Kraus, W. E., J. A. Houmard, B. D. Duscha, K. J. Knetzger, M. B. Wharton, J. S. McCartney, C. W. Bales, S. Henes, G. P. Samsa, J. D. Otvos, K. R. Kulkarni and C. A. Slentz (2002). "Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins." *N Engl J Med* 347(19): 1483-1492.

Kubota, N., Y. Terauchi, T. Yamauchi, T. Kubota, M. Moroi, J. Matsui, K. Eto, T. Yamashita, J. Kamon, H. Satoh, W. Yano, P. Froguel, R. Nagai, S. Kimura, T. Kadowaki and T. Noda (2002). "Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation." *J Biol Chem* 277(29): 25863-25866.

Laaksonen, D. E., M. Atalay, L. K. Niskanen, J. Mustonen, C. K. Sen, T. A. Lakka and M. I. Uusitupa (2000). "Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial." *Med Sci Sports Exerc* 32(9): 1541-1548.

Lakka, T. A. and D. E. Laaksonen (2007). "Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome." *Appl Physiol Nutr Metab* 32(1): 76-88.

LaRosa, J. C., R. I. Levy, P. Herbert, S. E. Lux and D. S. Fredrickson (1970). "A specific apoprotein activator for lipoprotein lipase." *Biochem Biophys Res Commun* 41(1): 57-62.

Lautamaki, R., R. Borra, P. Iozzo, M. Komu, T. Lehtimaki, M. Salmi, S. Jalkanen, K. E. Airaksinen, J. Knuuti, R. Parkkola and P. Nuutila (2006). "Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291(2): E282-290.

Le, N. A., J. C. Gibson and H. N. Ginsberg (1988). "Independent regulation of plasma apolipoprotein C-II and C-III concentrations in very low density and high density lipoproteins: implications for the regulation of the catabolism of these lipoproteins." *J Lipid Res* 29(5): 669-677.

Leon, A. S. and O. A. Sanchez (2001). "Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention." *Med Sci Sports Exerc* 33(6 Suppl): S502-515; discussion S528-509.

Lewis, G. F. (1997). "Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production." *Curr Opin Lipidol* 8(3): 146-153.

Lira, F. S., F. L. Tavares, A. S. Yamashita, C. H. Koyama, M. J. Alves, E. C. Caperuto, M. L. Batista, Jr. and M. Seelaender (2008). "Effect of endurance training upon lipid metabolism in the liver of cachectic tumour-bearing rats." *Cell Biochem Funct* 26(6): 701-708.

Magkos, F. (2009). "Basal very low-density lipoprotein metabolism in response to exercise: mechanisms of hypotriacylglycerolemia." *Prog Lipid Res* 48(3-4): 171-190.

Magkos, F., B. W. Patterson, B. S. Mohammed and B. Mittendorfer (2007). "A single 1-h bout of evening exercise increases basal FFA flux without affecting VLDL-triglyceride and VLDL-apolipoprotein B-100 kinetics in untrained lean men." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292(6): E1568-1574.

Magkos, F., Y. E. Tsekouras, K. I. Prentzas, K. N. Basioukas, S. G. Matsama, A. E. Yanni, S. A. Kavouras and L. S. Sidossis (2008). "Acute exercise-induced changes in basal VLDL-triglyceride kinetics leading to hypotriglyceridemia manifest more readily after resistance than endurance exercise." *J Appl Physiol* 105(4): 1228-1236.

Magkos, F., D. C. Wright, B. W. Patterson, B. S. Mohammed and B. Mittendorfer (2006). "Lipid metabolism response to a single, prolonged bout of endurance exercise in healthy young men." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290(2): E355-362.

Malkova, D., R. D. Evans, K. N. Frayn, S. M. Humphreys, P. R. Jones and A. E. Hardman (2000). "Prior exercise and postprandial substrate extraction across the human leg." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279(5): E1020-1028.

Mann, S., C. Beedie and A. Jimenez (2014). "Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations." *Sports Med* 44(2): 211-221.

Matoulek, M., Svobodová, Š., Větrovská, R. et al. Post-exercise changes of beta hydroxybutyrate as a predictor of weight changes. *Physiol Res*. 2014, článek přijat k publikaci v dubnu 2014

Mauvais-Jarvis, F., A. Virkamaki, M. D. Michael, J. N. Winnay, A. Zisman, R. N. Kulkarni and C. R. Kahn (2000). "A model to explore the interaction between muscle insulin resistance and beta-cell dysfunction in the development of type 2 diabetes." *Diabetes* 49(12): 2126-2134.

Mestek, M. L., E. P. Plaisance, L. A. Ratcliff, J. K. Taylor, S. O. Wee and P. W. Grandjean (2008). "Aerobic exercise and postprandial lipemia in men with the metabolic syndrome." *Med Sci Sports Exerc* 40(12): 2105-2111.

Mittendorfer, B., B. W. Patterson and S. Klein (2003). "Effect of weight loss on VLDL-triglyceride and apoB-100 kinetics in women with abdominal obesity." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284(3): E549-556.

Miyashita, M. (2008). "Effects of continuous versus accumulated activity patterns on postprandial triacylglycerol concentrations in obese men." *Int J Obes (Lond)* 32(8): 1271-1278.

Miyashita, M. and K. Tokuyama (2008). "Moderate exercise reduces serum triacylglycerol concentrations but does not affect pre-heparin lipoprotein lipase concentrations after a moderate-fat meal in young men." *Br J Nutr* 99(5): 1076-1082.

Morton, R. E. and D. B. Zilversmit (1983). "Inter-relationship of lipids transferred by the lipid-transfer protein isolated from human lipoprotein-deficient plasma." *J Biol Chem* 258(19): 11751-11757.

Nakai, N., Y. Shimomura, N. Ohsaki, J. Sato, Y. Oshida, I. Ohsawa, N. Fujitsuka and Y. Sato (1996). "Exercise training prevents maturation-induced decrease in insulin sensitivity." *J Appl Physiol* (1985) 80(6): 1963-1967.

National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, E. and A. Treatment of High Blood Cholesterol in (2002). "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) final report." *Circulation* 106(25): 3143-3421.

Nielsen, S., Z. Guo, C. M. Johnson, D. D. Hensrud and M. D. Jensen (2004). "Splanchnic lipolysis in human obesity." *J Clin Invest* 113(11): 1582-1588.

Nybo, L., E. Sundstrup, M. D. Jakobsen, M. Mohr, T. Hornstrup, L. Simonsen, J. Bulow, M. B. Randers, J. J. Nielsen, P. Aagaard and P. Krstrup (2010). "High-intensity training versus traditional exercise interventions for promoting health." *Med Sci Sports Exerc* 42(10): 1951-1958.

Okahashi, A., T. Okada, E. Saito, M. Miyashita, Y. Kuromori, F. Iwata, M. Hara, H. Mugishima, Y. Kitamura and T. Shimizu (2009). "Concentrations of very long-chain fatty acid in whole blood are associated with cardiovascular risk factors in children." *Clin Chim Acta* 401(1-2): 141-143.

Olefsky, J., G. M. Reaven and J. W. Farquhar (1974). "Effects of weight reduction on obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects." *J Clin Invest* 53(1): 64-76.

Olchawa, B., B. A. Kingwell, A. Hoang, L. Schneider, O. Miyazaki, P. Nestel and D. Sviridov (2004). "Physical fitness and reverse cholesterol transport." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24(6): 1087-1091.

Oscai, L. B., J. A. Patterson, D. L. Bogard, R. J. Beck and B. L. Rothermel (1972). "Normalization of serum triglycerides and lipoprotein electrophoretic patterns by exercise." *Am J Cardiol* 30(7): 775-780.

Panarotto, D., A. R. Teles and M. V. Schumacher (2008). "[Factors associated to glycaemic control in patients with type 2 diabetes]." *Rev Assoc Med Bras* 54(4): 314-321.

Pattyn, N., V. A. Cornelissen, S. R. Eshghi and L. Vanhees (2013). "The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials." *Sports Med* 43(2): 121-133.

Pelikánová, T., et al (2011). *Praktická diabetologie*. Maxdorf, 5. vydání.

Perseghin, G., G. Lattuada, F. De Cobelli, F. Ragona, G. Ntali, A. Esposito, E. Belloni, T. Canu, I. Terruzzi, P. Scifo, A. Del Maschio and L. Luzi (2007). "Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans." *Diabetes Care* 30(3): 683-688.

Petersen, K. F., S. Dufour, D. B. Savage, S. Bilz, G. Solomon, S. Yonemitsu, G. W. Cline, D. Befroy, L. Zeman, B. B. Kahn, X. Papademetris, D. L. Rothman and G. I. Shulman (2007). "The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome." *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(31): 12587-12594.

Pronk, N. P., S. F. Crouse, B. C. O'Brien and J. J. Rohack (1995). "Acute effects of walking on serum lipids and lipoproteins in women." *J Sports Med Phys Fitness* 35(1): 50-58.

Rashid, S. and J. Genest (2007). "Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism." *Obesity (Silver Spring)* 15(12): 2875-2888.

Rector, R. S., J. P. Thyfault, R. T. Morris, M. J. Laye, S. J. Borengasser, F. W. Booth and J. A. Ibdah (2008). "Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294(3): G619-626.

Ring-Dimitriou, S., S. P. von Duvillard, B. Paulweber, M. Stadlmann, L. M. Lemura, K. Peak and E. Mueller (2007). "Nine months aerobic fitness induced changes on blood lipids and lipoproteins in untrained subjects versus controls." *Eur J Appl Physiol* 99(3): 291-299.

Ross, R., D. Dagnone, P. J. Jones, H. Smith, A. Paddags, R. Hudson and I. Janssen (2000). "Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial." *Ann Intern Med* 133(2): 92-103.

Salinger, J., Vychodil R, Stejskal P et al. Příklady řešení modelových situací diagnostickým systémem variacardio TF 4, 455–459. In: Sborník mezinárodní konference Pohyb a zdraví organizované Fakultou tělesné kultury UP, Olomouc, 1999 Salinger, J., Vychodil R, Stejskal P et al. Příklady řešení modelových situací diagnostickým systémem variacardio TF 4, 455–459. In: Sborník mezinárodní konference Pohyb a zdraví organizované Fakultou tělesné kultury UP, Olomouc, 1999

Sato, Y. (2000). "Diabetes and life-styles: role of physical exercise for primary prevention." *Br J Nutr* 84 Suppl 2: S187-190.

Sato, Y., M. Nagasaki, M. Kubota, T. Uno and N. Nakai (2007). "Clinical aspects of physical exercise for diabetes/metabolic syndrome." *Diabetes Res Clin Pract* 77 Suppl 1: S87-91.

Seals, D. R., J. M. Hagberg, B. F. Hurley, A. A. Ehsani and J. O. Holloszy (1984). "Effects of endurance training on glucose tolerance and plasma lipid levels in older men and women." *JAMA* 252(5): 645-649.

Seliger, V., M. Macek, O. Skranc, J. Horak, M. Piric, P. Handzo, J. Rous and Z. Jirka (1979). "Physical fitness of Czechoslovak population between the ages of 12 and 55 years. Pulse rate and blood pressure." *Physiol Bohemoslov* 28(1): 57-64.

Shachter, N. S. (2001). "Apolipoproteins C-I and C-III as important modulators of lipoprotein metabolism." *Curr Opin Lipidol* 12(3): 297-304.

Shelness, G. S. and J. A. Sellers (2001). "Very-low-density lipoprotein assembly and secretion." *Curr Opin Lipidol* 12(2): 151-157.

Shojaee-Moradie, F., K. C. Baynes, C. Pentecost, J. D. Bell, E. L. Thomas, N. C. Jackson, M. Stolinski, M. Whyte, D. Lovell, S. B. Bowes, J. Gibney, R. H. Jones and A. M. Umpleby (2007). "Exercise training reduces fatty acid availability and improves the insulin sensitivity of glucose metabolism." *Diabetologia* 50(2): 404-413.

Schrauwen, P., D. P. van Aggel-Leijssen, G. Hul, A. J. Wagenmakers, H. Vidal, W. H. Saris and M. A. van Baak (2002). "The effect of a 3-month low-intensity endurance training program on fat oxidation and acetyl-CoA carboxylase-2 expression." *Diabetes* 51(7): 2220-2226.

Simoneau, J. A., S. R. Colberg, F. L. Thaete and D. E. Kelley (1995). "Skeletal muscle glycolytic and oxidative enzyme capacities are determinants of insulin sensitivity and muscle composition in obese women." *FASEB J* 9(2): 273-278.

Skinner, J. S., A. Jaskolski, A. Jaskolska, J. Krasnoff, J. Gagnon, A. S. Leon, D. C. Rao, J. H. Wilmore, C. Bouchard and H. F. Study (2001). "Age, sex, race, initial fitness, and response to training: the HERITAGE Family Study." *J Appl Physiol* (1985) 90(5): 1770-1776.

Slentz, C. A., J. A. Houmard, J. L. Johnson, L. A. Bateman, C. J. Tanner, J. S. McCartney, B. D. Duscha and W. E. Kraus (2007). "Inactivity, exercise training and detraining, and plasma lipoproteins. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount." *J Appl Physiol* 103(2): 432-442.

Snowling, N. J. and W. G. Hopkins (2006). "Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis." *Diabetes Care* 29(11): 2518-2527.

Spassiani, N. A. and J. L. Kuk (2008). "Exercise and the fatty liver." *Appl Physiol Nutr Metab* 33(4): 802-807.

Starritt, E. C., R. A. Howlett, G. J. Heigenhauser and L. L. Spriet (2000). "Sensitivity of CPT I to malonyl-CoA in trained and untrained human skeletal muscle." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278(3): E462-468.

Stefanick, M. L., S. Mackey, M. Sheehan, N. Ellsworth, W. L. Haskell and P. D. Wood (1998). "Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol." *N Engl J Med* 339(1): 12-20.

Svacina, S. (2009). "[Obesity treatment in metabolic syndrome patients]." *Vnitr Lek* 55(7-8): 622-625.

Svacina, S. (2010). "[Treatment of an obese diabetic]." *Vnitr Lek* 56(10): 1078-1081.

Svacina, S., K. Owen, J. Hendl, M. Matoulek and T. Brychta (2007). "Comparison of lipid lowering effect of sibutramine in patients treated or not treated with statins--3 month follow-up." *Prague Med Rep* 108(4): 333-338.

Tamura, Y., Y. Tanaka, F. Sato, J. B. Choi, H. Watada, M. Niwa, J. Kinoshita, A. Ooka, N. Kumashiro, Y. Igarashi, S. Kyogoku, T. Maehara, M. Kawasumi, T. Hirose and R. Kawamori (2005). "Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients." *J Clin Endocrinol Metab* 90(6): 3191-3196.

Tan, M. H., D. Johns and N. B. Glazer (2004). "Pioglitazone reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes." *Clin Chem* 50(7): 1184-1188.

Taskinen, M. R. (2003). "Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice." *Diabetologia* 46(6): 733-749.

Thomas, T. R., K. E. Horner, M. M. Langdon, J. Q. Zhang, E. S. Krul, G. Y. Sun and R. H. Cox (2001). "Effect of exercise and medium-chain fatty acids on postprandial lipemia." *J Appl Physiol* 90(4): 1239-1246.

Thompson, P. D., E. M. Cullinane, S. P. Sady, M. M. Flynn, C. B. Chenevert and P. N. Herbert (1991). "High density lipoprotein metabolism in endurance athletes and sedentary men." *Circulation* 84(1): 140-152.

Thyfault, J. P., R. M. Kraus, R. C. Hickner, A. W. Howell, R. R. Wolfe and G. L. Dohm (2004). "Impaired plasma fatty acid oxidation in extremely obese women." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287(6): E1076-1081.

Tjonna, A. E., S. J. Lee, O. Rognmo, T. O. Stolen, A. Bye, P. M. Haram, J. P. Loennechen, Q. Y. Al-Share, E. Skogvoll, S. A. Slordahl, O. J. Kemi, S. M. Najjar and U. Wisloff (2008). "Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study." *Circulation* 118(4): 346-354.

Tsetsonis, N. V. and A. E. Hardman (1996). "Effects of low and moderate intensity treadmill walking on postprandial lipaemia in healthy young adults." *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 73(5): 419-426.

Tsetsonis, N. V., A. E. Hardman and S. S. Mastana (1997). "Acute effects of exercise on postprandial lipemia: a comparative study in trained and untrained middle-aged women." *Am J Clin Nutr* 65(2): 525-533.

Tsimihodimos, V., I. Gazi, C. Kostara, A. D. Tselepis and M. Elisaf (2007). "Plasma lipoproteins and triacylglycerol are predictors of small, dense LDL particles." *Lipids* 42(5): 403-409.

van Aggel-Leijssen, D. P., W. H. Saris, A. J. Wagenmakers, G. B. Hul and M. A. van Baak (2001). "The effect of low-intensity exercise training on fat metabolism of obese women." *Obes Res* 9(2): 86-96.

van Aggel-Leijssen, D. P., W. H. Saris, A. J. Wagenmakers, J. M. Senden and M. A. van Baak (2002). "Effect of exercise training at different intensities on fat metabolism of obese men." *J Appl Physiol* 92(3): 1300-1309.

Vaverkova, H., V. Soska, H. Rosolova, R. Ceska, R. Cifkova, T. Freiburger, J. Pit'ha, R. Poledne, T. Stulc, Z. Urbanova, M. Vrablik and S. Czech Atherosclerosis (2007). "[Czech atherosclerosis society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia in adults]." *Cas Lek Cesk* 146(6): II-XV.

Vedala, A., W. Wang, R. A. Neese, M. P. Christiansen and M. K. Hellerstein (2006). "Delayed secretory pathway contributions to VLDL-triglycerides from plasma NEFA, diet, and de novo lipogenesis in humans." *J Lipid Res* 47(11): 2562-2574.

Venables, M. C. and A. E. Jeukendrup (2008). "Endurance training and obesity: effect on substrate metabolism and insulin sensitivity." *Med Sci Sports Exerc* 40(3): 495-502.

Větrovská, R., Vilikus, Z., Klaschka, J. et al. Does impedance measure a functional state of the body fat? *Physiol Res*. 2014, článek přijat k publikaci v dubnu 2014

Villanova, N., S. Moscatiello, S. Ramilli, E. Bugianesi, D. Magalotti, E. Vanni, M. Zoli and G. Marchesini (2005). "Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease." *Hepatology* 42(2): 473-480.

Walldius, G., I. Jungner, I. Holme, A. H. Aastveit, W. Kolar and E. Steiner (2001). "High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study." *Lancet* 358(9298): 2026-2033.

Wojtaszewski, J. F., Y. Higaki, M. F. Hirshman, M. D. Michael, S. D. Dufresne, C. R. Kahn and L. J. Goodyear (1999). "Exercise modulates postreceptor insulin signaling and glucose transport in muscle-specific insulin receptor knockout mice." *J Clin Invest* 104(9): 1257-1264.

Yalin, S., H. Gok and R. Toksoz (2001). "[The effects of the short-term regular exercise-diet program on lipid profile in sedentary subjects]." *Anadolu Kardiyol Derg* 1(3): 179-178, AXV.

Yeh, E. T. and J. T. Willerson (2003). "Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology." *Circulation* 107(3): 370-371.

Yen, F. T., R. J. Deckelbaum, C. J. Mann, Y. L. Marcel, R. W. Milne and A. R. Tall (1989). "Inhibition of cholesteryl ester transfer protein activity by monoclonal antibody. Effects on cholesteryl ester formation and neutral lipid mass transfer in human plasma." *J Clin Invest* 83(6): 2018-2024.

Zelber-Sagi, S., D. Nitzan-Kaluski, R. Goldsmith, M. Webb, I. Zvibel, I. Goldiner, L. Blendis, Z. Halpern and R. Oren (2008). "Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study." *Hepatology* 48(6): 1791-1798.

Zhang, J. Q., L. L. Ji, V. S. Fretwell and G. Nunez (2006). "Effect of exercise on postprandial lipemia in men with hypertriglyceridemia." *Eur J Appl Physiol* 98(6): 575-582.

9. Přehled publikační činnosti autorky k tématu

Publikace in extenso s IF

- **Stránská, Zuzana** – Matoulek, Martin – Vilius, Zdeněk – Svačina, Štěpán – Stránský, Pravoslav. Aerobic exercise has beneficial impact on atherogenic index of plasma in sedentary overweight and obese women. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011 Feb 21;32 (1):102–108. **IF (2010) 1,621 (článek má 5 citací)**
- Boledovičová, Mária – Šaradyová, Lucia – Matoulek, Martin – **Stránská, Zuzana** – Svačina, Štěpán. Blood pressure relation to body composition and age: analysis of nurse led investigation and consultation program. *Med Sci Monit.* 2013 Jul 26;19:612-7. **IF (2012) 1,358**
- Větrovská, Renata - Vilius, Zdeněk - Klaschka, Jan - **Stránská, Zuzana** - Svačina, Štěpán - Svobodová, Šárka – Matoulek, Martin. Does impedance measure a functional state of the body fat? *Physiol Res.* 2014, článek přijat k publikaci v dubnu 2014. **IF (2014) 1,531**
- Matoulek, Martin – Svobodová, Šárka – Větrovská, Renata - **Stránská, Zuzana** – Svačina, Štěpán. Post-exercise changes of beta hydroxybutyrate as a predictor of weight changes. *Physiol Res.* 2014, článek přijat k publikaci v dubnu 2014. **IF (2014) 1,531**

Publikace in extenso bez IF

- **Stránská, Zuzana** – Matoulek, Martin – Fábín, Petr – Vilikus, Zdeněk – Svačina, Štěpán
Pravidelná aerobní pohybová aktivita zlepšuje lipidový profil u osob s vyšší než normální tělesnou hmotností. Vnitr Lek. 2007 Apr;53(4):404–7. Czech.
- **Stránská, Zuzana.** Roux-en-Y gastrický bypass v léčbě obezity a metabolického syndromu. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře, ročník 3, číslo 3/2011, str. 110-112.
- **Stránská, Zuzana.** Možnosti farmakoterapie hypertenze u pacientů s metabolickým syndromem. Interní Med. 2012; 14(6 a 7): 253-256.
- **Stránská, Zuzana.** Dyslipidémie metabolického syndromu a pohybová aktivita. Publikováno online na E-learningovém portálu Slovenskej lekárskej komory pre celoživotné vzdelávanie lekárov <http://www.i-med.sk/moodle/course/view.php?id=1489>

Abstrakt v časopisu s IF

- Matoulek, Martin – **Stránská, Zuzana** – Šupová, Renáta – Fábín, Petr – Vilikus, Zdeněk – Svačina, Štěpán. Betahydroxybutyrate changes during exercise test as a predictor weight reduction?. In: International Journal of Obesity, roč. 32, č. Suppl.1, 2008, s. S128-S128. **5-year IF 5,52**
- Mráz, Miloš – Trachta, Pavel – **Stránská, Zuzana** et al. Serum concentrations and adipose tissue expression of pigment epithelium-derived factor in obese patients with type 2 diabetes mellitus: the influence of very-low-calorie diet. Conference: 47th Annual Meeting of the European-Association for the Study of Diabetes (EASD). Location: Lisbon, Portugal. Date: SEP 12 – 16, 2011. In Diabetologia Vol 54, Supplement 1, Pages S299-S299. Meeting Abstract: 740. Published SEP 2011. **IF (2012) 6,487**

Abstrakt – jako hlavní autor

- **Paulů, Zuzana** – Fábín, Petr – Vilikus, Zdeněk – Dubová, Eva – Bunc, V. – Matoulek, Martin Komplexní přístup v léčbě obézního diabetika s důrazem zavedení pravidelné aerobní fyzické aktivity. Posterová prezentace 42. Diabetologické dny v Luhačovicích. In: Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa, roč. 9, č. Suppl. 2, 2006, s. 39-39.

Přednášky s abstraktem – jako hlavní autor

- **Stránská, Zuzana** – Matoulek, Martin – Fábín, Petr – Vilikus, Zdeněk. Pravidelná aerobní fyzická aktivita ovlivňuje lipidový profil ve sledovaném souboru. 8. studentská vědecká konference Praha 2007. In: Sborník abstraktů, 1. LF UK Praha, Praha, 2007, s. 29-29.
- **Stránská, Zuzana** – Matoulek, Martin – Fábín, Petr – Vilikus, Zdeněk – Svačina, Štěpán. Hladiny leptinu během zátěžového testu s fyzickou aktivitou u obézních. In: Sborník abstraktů, Česká obezitologická společnost, Plzeň, 2007, s. 30–30.
- **Stránská, Zuzana** – Matoulek, Martin – Vilikus, Zdeněk – Svačina, Štěpán. Vliv pravidelného cvičení na spektrum lipidů u netrénovaných žen s nadváhou a obezitou. Obezitologie a bariatrie 8. – 10. 10. 2009, Hradec Králové. In: Sborník abstraktů, Česká obezitologická společnost, Hradec Králové, 2009.
- **Stránská, Zuzana** – Matoulek, Martin – Svačina, Štěpán. Malnutrice po kombinovaných bariatrických výkonech. Obezitologie a bariatrie 14. – 16. 10. 2010, České Budějovice. In: Sborník abstraktů, Česká obezitologická společnost, České Budějovice 2010
- **Stránská, Zuzana** – Svačina, Štěpán. Průběh těhotenství po bariatrických výkonech. Šonkův den 19. 1. 2010. In: Sborník abstraktů Šonkův den 2010.
- **Stránská, Zuzana** – Svačina, Štěpán. Nutriční doporučení po kombinovaných bariatrických výkonech. Šonkův den 18. 1. 2011. In: Sborník abstraktů Šonkův den 2011.
- **Stránská, Zuzana** – Sucharda, Petr – Svačina, Štěpán. Kam spěje farmakoterapie obezity. Kongres obezitologie a bariatrie říjen 2012. In: Sborník abstraktů Česká obezitologická společnost, Praha 2012.

- **Stránská, Zuzana** – Svačina, Štěpán. Cíle léčby obezity. Šonkův den 30. 1. 2014. In: Sborník abstraktů Šonkův den 2014.

Abstrakt – jako vedlejší autor

- Fábín, Petr – Matoulek, Martin – Lačnák, Zdeněk – **Paulů, Zuzana** – Vilikus, Zdeněk. Srovnání objektivního vyčerpání s pocitem subjektivního vnímání během zátěžového vyšetření metodou CHR u obézních diabetiků a nediabetiků. In: Obezitologie 2006, Česká obezitologická společnost ČLS JEP, Brno, 2006, s. 23–23.
- Matoulek, Martin – Fábín, Petr – **Paulů, Zuzana** – Vilikus, Zdeněk – Svačina, Štěpán. Compare of different methods for assessment of training heart rate prior to physical training program in obese. In: Obesity Reviews, roč. 7, č. Suppl. 2, 2006, s. 342–342.
- Matoulek, Martin – Fábín, Petr – **Paulů, Zuzana** – Vilikus, Zdeněk – Svačina, Štěpán. Srovnání různých metod pro stanovení tréninkové tepové frekvence před provozováním pohybové aktivity u obézních. In: Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca, roč. 15, č. 2, 2006, s. 71–72.
- Matoulek, Martin – Sucharda, Petr – Kunešová, Marie – Housová, Jitka – Svobodová, Šárka – **Stránská, Zuzana** – Haluzík, Martin – Owen, Klára – Derevjaník, Miroslav – Svačina, Štěpán. Redukční pobyty za hospitalizace a jejich místo v léčbě obezity. In: Obezitologie 2006, Česká obezitologická společnost ČLS JEP, Brno, 2006, s. 24–24.
- Fábín, Petr – Matoulek, Martin – Šupová, Renáta – **Stránská, Zuzana** – Vilikus, Zdeněk. Srovnání subjektivního vnímání s objektivním vyčerpáním pacienta v průběhu zátěžového

vyšetření metodou CHR u obézních a diabetiků. In: Sborník abstraktů, Česká obezitologická společnost, Plzeň, 2007, s. 29–30.

- Matoulek, Martin – **Stránská, Zuzana** – Fábín, Petr – Vilikus, Zdeněk – Svačina, Štěpán. Změny hladiny beahydroxybutyrátu v rámci testu fyzické aktivity jako prediktor hmotnosti? In: Sborník abstraktů, Česká obezitologická společnost, Plzeň, 2007, s. 21–22.
- Matoulek, Martin – **Stránská, Zuzana** – Olšáková, Eva. Banding klub v rámci VŠTJ Medicina Praha. In: Sborník abstraktů, Česká obezitologická společnost, Plzeň, 2007, s. 38-38.
- Matoulek, Martin – Sucharda, Petr – Kunešová, Marie – Housová, Jitka – Housová, Jitka – Svobodová, Šárka – **Stránská, Zuzana** – Haluzík, Martin – Owen, Klára – Svačina, Štěpán. Role of VLCD diet in weight reduction in obese with diabetes and without diabetes. In: International Journal of Obesity, roč. 31, č. Suppl. 1, 2007, s. S160-S160.

Zahraníční konference – posterová prezentace

- **Stránská, Zuzana** - Matoulek, Martin - Fábín, Petr - Šupová, Renata - Lačnák, Zdeněk - Vilikus, Zdeněk - Svačina, Štěpán. Dynamic change of metabolic parameters after three-month physical activity program in obese. Poster presentation on the E. F. S. M.A. (European Federation of Sports Medicine Associations) congress in Prague 9. – 13. 10. 2007. In: Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca, roč. 16, č. 3, 2007, s. A137-A137
- **Stránská, Zuzana** – Matoulek, Martin – Vilikus, Zdeněk – Svačina, Štěpán. The Impact of Exercise On Dyslipidaemia in Sedentary Obese Subjects. Poster presentation on the

XX. International Puijo Symposium in Kuopio, Finland 23. - 26. 6. 2009.

Published online: http://www.puijosymposium.org/ps11_ps09.shtml

- **Stránská, Zuzana** – Matoulek, Martin – Urbanová, Monika – Svačina, Štěpán. The dynamic changes of beta-hydroxybutyrate levels in response to exercise do not match with age. Poster presentation on the XXI. International Puijo Symposium in Kuopio, Finland 29. – 2. 7. 2011. Published online: http://puijosymposium.org/ps11_posters.shtml