

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta



Autoreferát dizertační práce

**VLIV CENTRÁLNÍ SEROTONERGNÍ A DOPAMINERGNÍ
AKTIVITY NA NUTRIČNÍ A METABOLICKÉ
PARAMETRY**

MUDr. Ludmila Brunerová

Praha 2013

Doktorské studijní programy v biomedicíně
Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta

Obor:	Fyziologie a patofyziologie člověka
Předseda oborové rady:	Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.
Školící pracoviště:	Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta a II. interní klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
Autor:	MUDr. Ludmila Brunerová
Školitel:	Prof. MUDr. Michal Anděl, CSc. II. interní klinika 3. LF UK a FNKV Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
Oponenti:	Doc. RNDr. Anna Yamamotová, CSc. Prof. MUDr. Martin Haluzík, CSc.
Autoreferát byl rozeslán dne:	
Obhajoba se koná dne:	17. října 2013 v 11.30 hod. v seminární místnosti Fyziologického ústavu 1. LF UK, Praha 2, Albertov 5

Zvláštní poděkování patří prof. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, Ph.D. z Psychiatrického centra Praha za cenné rady a odborné konzultace.

Práce vznikla za podpory Výzkumného záměru MSM 0021620814

S dizertací je možno se seznámit na děkanátě 3. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy
v Praze, Ruská 87, 100 00 Praha 10

OBSAH

I. Souhrn	5
II. Summary	7
III. Úvod	9
IV. Cíle dizertační práce	10
V. Metodika	10
VI. Výsledky	12
VII. Diskuze	19
VIII. Závěr	24
IX. Literatura	25
X. Přehled publikační činnosti autora	28

I. SOUHRN

Úvod: Neuromediátory dopamin a serotonin hrají významnou roli v homeostatické i v hédonické regulaci příjmu potravy, pravděpodobně vykazují přímé metabolické působení a zvláště serotonin ovlivňuje také afektivitu. Jejich centrální aktivitu lze kvantifikovat pomocí neuroendokrinních funkčních testů. Společné mediátory regulace metabolismu a afektivity představují zajímavý výzkumný cíl.

Cíle práce: Prvním cílem bylo popsat vztah mezi centrálním serotoninergním tonem měřeným pomocí citalopramového testu, afektivitou, preferencí makronutrientů v potravě a metabolickým profilem u zdravých mužů. Druhým cílem práce bylo ověřit použití sublinguálního apomorfinu jako próby v neuroendokrinním testu hodnotícím centrální dopaminergní aktivitu. Třetím cílem práce bylo popsat vztah mezi centrálním dopaminergním tonem měřeným pomocí sublinguálního apomorfinového testu, preferencí makronutrientů v potravě a metabolickým profilem.

Metodika: Studie probíhala ve 4 vyšetřovacích dnech, vždy s týdenním intervalem mezi jednotlivými dny, na 42 zdravých mužích (průměrný věk $43,5 \pm 7,4$ let a průměrný BMI $27,4 \pm 5,7$ kg/m²). V den 0 bylo provedeno antropometrické a biochemické vyšetření, účastníci vyplnili psychologické dotazníky (sebehodnotící dotazníky úzkostnosti /SAS/ a depresivity /SDS/) a 3-denní jídelníček. V den 7 byl proveden hyperinzulinemický euglykemický clamp ke zhodnocení inzulinové senzitivity (pomocí metabolické clearance glukózy, MCR). V den 14 podstoupili účastníci citalopramový test s podáním 0,3 mg/kg citalopramu intravenózně. Z hladin prolaktinu stanovených v určených intervalech byla stanovena plocha pod křivkou (AUC) ke kvantifikaci centrálního serotoninergního tonu. V den 21 byl proveden apomorfinový test se sublinguálním podáním 0,033 mg/kg apomorfinu. Měřené koncentrace prolaktinu (PRL) a růstového hormonu (GH) vykreslily AUC, která se použila ke zhodnocení centrálního dopaminergního tonu. Ke statistickému zpracování byl použit Studentův *t*-test a Pearsonovy korelační koeficienty.

Výsledky: Úzkostnost a depresivita je spojena s vyšší preferencí sacharidů v potravě (korelace mezi SAS/SDS a procentem sacharidů v potravě: $r = 0,455$, $P = 0,003$; resp. $r = 0,402$, $P = 0,009$) a vyšší inzulinovou rezistencí (korelace mezi SAS/SDS a MCR: $r = -0,34$, $P = 0,034$; resp. $r = -0,373$, $P = 0,019$). Pozorovali jsme také pozitivní asociaci mezi inzulinovou rezistencí a preferencí sacharidů v potravě i jejich reálně vyšší konzumací (korelace mezi MCR2 a skóre v dotazníku sacharidového bažení resp. příjmem mono-/disacharidů v potravě ($r = -0,404$, $P = 0,011$; resp. $r = -0,396$, $P = 0,013$).

Po podání sublinguálního apomorfinu došlo k obdobné reakci prolaktinu a růstového hormonu jako po podání parenterálním (srovnána literární data).

Centrální dopaminergní aktivita klesá s věkem (korelace s AUC/GH: $r = -0,33$; $P = 0,031$) a BMI (korelace s AUC/GH: $r = -0,41$; $P = 0,007$). Nižší centrální dopaminergní aktivita je spojena s vyšším cholesterolem (korelace s AUC/PRL: $r = -0,41$; $P = 0,007$), vyšší preferencí sacharidů (korelace s AUC/PRL: $r = -0,345$; $P = 0,025$), s vyšším glykovaným hemoglobinem (korelace s AUC/GH: $r = -0,37$; $P = 0,016$) a vyšší inzulinovou rezistencí měřenou HOMA indexem (index inzulinové rezistence) (korelace s AUC/GH: $r = -0,345$; $P = 0,025$).

Závěry: Úzkostnost a depresivita je u zdravých mužů spojena s vyšší preferencí sacharidů v potravě a vyšší inzulínovou rezistencí. Ke zhodnocení centrální dopaminergní aktivity lze jako vhodnou alternativu subkutánního apomorfinu použít sublinguální apomorfin. Centrální dopaminergní aktivita klesá s věkem a BMI a negativně koreluje s vybranými metabolickými parametry.

Klíčová slova: serotonin, dopamin, metabolické parametry, preference živin, afektivita

II. SUMMARY

The influence of central serotonergic and dopaminergic activity on nutritional and metabolic parameters

Introduction: Neuromediators dopamine and serotonin play a significant role in homeostatic and hedonic regulation of food intake, may exert direct metabolic effects and particularly serotonin influences affectivity. Their central activity could be quantified by functional tests. Common regulatory mediators of metabolism and affectivity represent an interesting research goal.

Aims of study: The first aim was to describe the relationship between central serotonergic activity measured by citalopram challenge test, affectivity, preference of macronutrients in food and metabolic profile in healthy men. The second aim was to confirm the use of sublingual apomorphine test as a functional test for assessment of central dopaminergic activity. The third aim was to reveal the relationship between central dopaminergic activity measured by sublingual apomorphine test, preference of macronutrients and metabolic profile.

Methods: The study was performed on 42 healthy men (average age 43.5 ± 7.4 years and average BMI 27.4 ± 5.7 kg/m²) within 4 days with a week interval in between them. Anthropometric and biochemical examinations were performed on day 0 when the psychological test (self-assessment of anxiety /SAS/ and depression /SDS/) and three-day diet records were filled in. Hyperinsulinemic euglycemic clamp was done on day 7 (for evaluation of insulin resistance measured by e.g. metabolic clearance rate for glucose, MCR). On day 14, citalopram test was performed with intravenous administration of citalopram in the dose 0.3 mg/kg for assessment of central serotonergic activity. Area under the curve (AUC) for prolactin was calculated from prolactin levels measured throughout the test. On day 21, apomorphine test was performed with sublingual administration of apomorphine (0.033 mg/kg) and subsequent measurement of prolactin (PRL) a growth hormone (GH) concentrations forming AUC for assessment of central dopaminergic activity. Student t-test and Pearson coefficients were used for statistical analyses.

Results: Anxiety and depression were connected with food preference of carbohydrates (correlation between SAS/SDS and percentage of food carbohydrates: $r = 0.455$, $P = 0.003$; resp. $r = 0.402$, $P = 0.009$) and higher insulin resistance (e.g. correlation between SAS/SDS and MCR: $r = -0.34$, $P = 0.034$; resp. $r = -0.373$ $P = 0.019$). Positive association was observed between insulin resistance and preference of carbohydrates and their greater real intake (correlation between MCR and carbohydrate craving questionnaire and mono-/dicarbohydrate food intake, respectively: $r = -0.404$, $P = 0.011$; resp. $r = -0.396$, $P = 0,013$).

Sublingual administration of apomorphine was followed up by similar response of prolactin and growth hormone, respectively, as its parenteral administration (literal data were compared).

Central dopaminergic activity declines with age (correlation with AUC/GH: $r = -0.33$, $P = 0.031$) and BMI (correlation with AUC/GH: $r = -0.41$, $P = 0.007$). Lower central dopaminergic activity is connected to higher total cholesterol (correlation with AUC/PRL: $r = -0.41$, $P = 0.007$), higher food preference of carbohydrates (correlation with AUC/PRL: $r = -0.345$, $P = 0.025$), higher glycated hemoglobin (correlation with AUC/GH: $r = -0.37$, $P = 0.016$) and insulin resistance measured by HOMA index (correlation with AUC/GH: $r = -0.345$, $P = 0.025$).

Conclusion: Anxiety and depression are connected with food preference of carbohydrates and higher insulin resistance in healthy men. Sublingual apomorphine can be used as a good alternative to subcutaneous apomorphine for assessment of central dopaminergic activity during apomorphine test. And finally, central dopaminergic activity declines with age and BMI and correlates negatively with metabolic parameters.

Key words: serotonin, dopamine, metabolic parameters, food preference, affectivity

III. ÚVOD

Neuromediátory dopamin a serotonin hrají významnou roli v homeostatické i v hédonické regulaci příjmu potravy, pravděpodobně vykazují přímé metabolické působení a zvláště serotonin ovlivňuje také afektivitu. Dysfunkce centrálního serotoninergního systému se podílí na patogenezi poruch příjmu potravy i afektivních poruch. Spojení těchto dvou serotoninem ovlivňovaných oblastí řešily již tradiční práce profesorky Wurtmanové (Wurtman a Wurtman, 1986), která prokázala vyšší preferenci sacharidů u žen se sezónní afektivní poruchou, charakterizovanou depresivně-úzkostným laděním. Reciprocitu vztahu mezi metabolickým stavem, potravní preferencí a afektivitou potvrzují studie o vyšší prevalenci poruch nálady u osob s metabolickým syndromem (např. Mäntyselkä a kol., 2011) a studie prokazující spojení mezi nižší centrální serotoninergní aktivitou a inzulinovou rezistencí (např. Horáček a kol., 1999). Dosud však tato problematika nebyla extenzivně zkoumána na zdravé mužské populaci.

Také otázka dopaminergního vlivu na metabolismus a preferenci makronutrientů zůstává do jisté míry otevřenou, ačkoli k této interakci byly již publikovány zvířecí i humánní studie, týkající se několika oblastí (obézní potkani vykazovali deficit mezo- limbické dopaminergní transmise, Geiger a kol., 2009; antipsychotika zhoršují metabolický profil léčených schizofreniků, Goudie et al., 2003; dlouhodobě působící dopaminergní agonisté zlepšují glykemickou kontrolu i lipidogram u obézních diabetiků 2. typu, Cincotta a kol., 1999). Frekvence metabolických abnormalit, stejně jako hmotnost, roste s věkem (Georg and Ludvik, 2001) a společným jmenovatelem těchto změn by mohla být právě dysfunkční centrální dopaminergní aktivita.

Ke kvantifikaci centrální dopaminergní aktivity se používají farmakologické stimulační testy. Dosud nejčastěji používanou prábou byl subkutánně podávaný D1/D2 receptorový agonista apomorfin, jehož aplikace byla spojena s četnými nežádoucími účinky. V době provádění pokusu byla v České republice dostupná a velmi dobře tolerovaná sublinguální aplikační forma apomorfinu.

Využití funkční testů hodnotících centrální dopaminergní aktivitu bylo běžné v psychiatrii (např. Pitchot a kol., 2001), v metabolickém výzkumu se však používaly velmi sporadicky (např. metoklopramid u žen se syndromem polycystických ovarií, Hernández a kol., 2000).

IV. CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE, HYPOTÉZY

Prvním dílčím cílem práce bylo popsat vztah mezi centrálním serotoninergním tonem měřeným pomocí citalopramového testu, afektivitou, preferencí makronutrientů v potravě a metabolickým profilem u zdravých mužů.

Druhým dílčím cílem práce bylo ověřit použití sublinguálního apomorfinového testu jako neuroendokrinního testu k hodnocení centrální dopaminergní aktivity.

Třetím dílčím cílem bylo popsat vztah mezi centrálním dopaminergním tonem měřeným pomocí sublinguálního apomorfinového testu, preferencí makronutrientů v potravě a metabolickým profilem.

S ohledem na navrženou strukturu výzkumu jsme postulovali následující hypotézy:

1. Na definované kohortě zdravých mužů je snížený serotoninergní tonus manifestovaný zvýšenou úzkostí/depresivitou spojen s vyšší inzulinovou rezistencí a preferencí sacharidů v potravě.

a) Úzkost/depresivita je spojena s vyšší preferencí sacharidů.

b) Úzkost/depresivita je spojena s vyšší inzulinovou rezistencí.

c) Inzulinová rezistence je spojena s vyšší preferencí sacharidů.

2. Sublinguální apomorfinový test je plnohodnotnou alternativou parenterálního apomorfinového testu.

3. Centrální dopaminergní tonus:

a) klesá s věkem a body mass indexem,

b) koreluje s komponentami metabolického syndromu.

Hypotézy budou v jednotlivých částech práce (Metodika, Výsledky, Diskuze a Závěr) uvedeny v tomto řazení.

V. METODIKA

Do studie bylo zařazeno 42 zdravých mužů, nekuřáků, průměrného věku $43,5 \pm 7,4$ let a průměrného BMI $27,4 \pm 5,7$ kg/m². Všichni účastníci podepsali informovaný souhlas.

Studie proběhla ve 4 vyšetřovacích dnech, vždy s týdenním intervalem mezi jednotlivými dny. Byla schválena Etickou komisí 3. lékařské fakulty University Karlovy a respektovala principy Helsinské deklaráce. V den 0 proběhlo fyzikální a antropometrické vyšetření (měření krevního tlaku, hmotnosti, výšky, poměru pas/boky, kalkulace BMI),

bioimpedance a nepřímá kalorimetrie se stanovením klidového energetického výdeje (REE) a respiračního kvocientu (RQ). Laboratorní vyšetření zahrnovalo stanovení glykémie, celkového cholesterolu, HDL a LDL cholesterolu, triacylglycerolů, inzulínu, C-peptidu a glykovaného hemoglobinu. Vypočten byl index inzulínové rezistence HOMA (*homeostasis model assessment*, Wallace a kol., 2004). Všichni účastníci vyplnili Zungovy dotazníky sebehodnocení depresivity – SDS (Zung, 1965) resp. úzkostnosti – SAS (Zung, 1971) a Hellerův (Heller, 1991) dotazník sacharidového bažení (*carbohydrate craving*, CCQ). Orální glukózový toleranční test (OGTT) byl proveden po standardní zátěži 75 g glukózy a z hodnot glykémie a inzulínémie v 30., 60. a 120. minutě testu byla pomocí pravidla lichoběžníků vypočítána plocha pod křivkou pro oba parametry (AUC/GLY, resp. AUC/INS). Účastníci byli dále instruováni o vyplnění standardního 3-denního jídelníčku s výpočtem podílu konzumovaných sacharidů (Souci a kol., 2000).

V den 7 byl proveden 240-minutový hyperinzulinemický euglykemický clamp na dvou hladinách inzulínémie dosažených kontinuálními infuzemi inzulínu rychlostmi 1 mIU/kg/min po dobu 0-120 minut a následně 10 mIU/kg/min po dobu 120-240 minut s udržováním normoglykémie ($5 \pm 0,5$ mmol/l) pomocí regulované infuze 20% glukózy. Ke kvantifikaci inzulínové senzitivity byly použity kalkulované parametry: spotřeba glukózy na obou hladinách inzulínémie, M1 a M2 v mg/kg/min a metabolická clearance glukózy na obou hladinách inzulínémie, MCR1 a MCR2 (deFronzo a kol., 1979; Pelikánová, 2001).

V den 14 byl proveden modifikovaný citalopramový test hodnotící centrální serotonergní aktivitu (Kapitany a kol., 1999). Inhibitor zpětného vychytávání serotoninu citalopram zvyšuje prolaktinémii. Z křivky hladin prolaktinu, odebraných po intravenózním podání infuze citalopramu v dávce 0,3 mg/kg v intervalu 15, 30, 45, 60, 90, 120 a 150 minut, byla kalkulována plocha pod křivkou (AUC/PRL).

V den 21 byl proveden sublinguálně modifikovaný apomorfinový test. Apomorfinový test s použitím subkutánně podaného apomorfinu je standardizovaným testem ke kvantifikaci centrální dopaminergní aktivity (Pitchot a kol., 2001). Agonista dopaminových D2 receptorů apomorfin zvyšuje uvolňování růstového hormonu (GH) a inhibuje sekreci prolaktinu (PRL) z hypofýzy. Dávka sublinguálního apomorfinu byla závislá na hmotnosti (0,033 mg/kg) a sublinguální tableta byla vyrobená individuálně pro každého účastníka na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové (doc. Řehula). Při výpočtu dávky jsme vycházeli z biologické dostupnosti sublinguálního apomorfinu (přibližně 18 % biologické dostupnosti parenterálního apomorfinu, van Laar a kol., 1996). Apomorfin byl podán sublinguálně; před podáním a po podání

v intervalu 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 a 180 minut byly provedeny odběry GH (stanovený imunoesejí Immulite 2000, Growth Hormone (hGH), DPC, PIL2KGH-14, 2005-05-09; Los Angeles, USA) a PRL (stanovený imunoesejí GEM1065_CS; Ortho-Clinical Diagnostics, Rochester, New York, USA), ze kterých byla vypočtena AUC ke kvantifikaci centrální dopaminergní aktivity. Dalšími sledovanými parametry byly maximální dosažené hodnoty PRL resp. GH a čas do dosažení maximálních hodnot.

Statistické zpracování bylo provedeno ve statistickém programu StatSoft 8.0 za použití metod popisné statistiky, parametrických testů (Studentova t -testu), testů normality (Kolmogorův-Smirnovův test, skewness test a kurtosis test), Pearsonových korelačních koeficientů a parciálních korelačních koeficientů s významností na hladině $P < 0,05$.

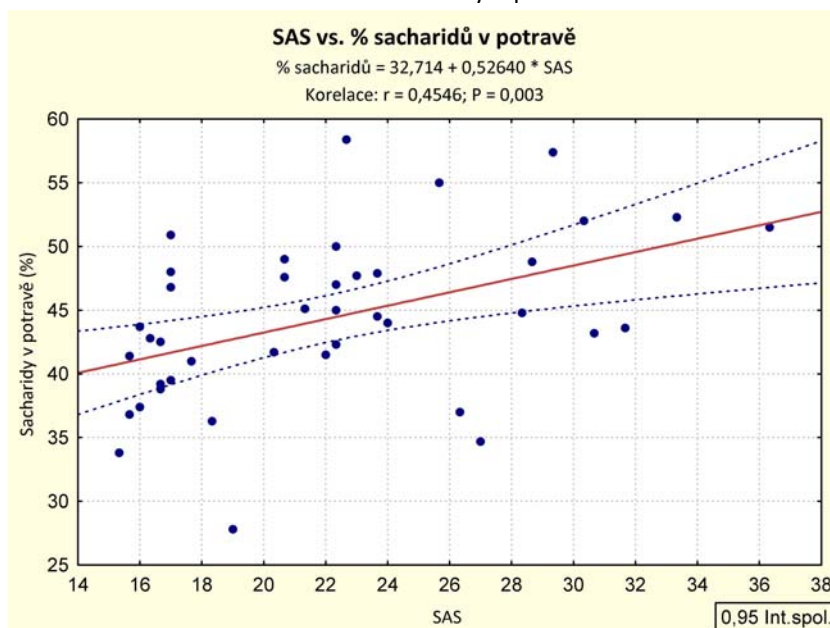
VI. VÝSLEDKY

Hypotéza 1. Snížený serotoninergní tonus manifestovaný zvýšenou úzkostí/depresivitou je spojen s vyšší inzulinovou rezistencí a preferencí sacharidů v potravě.

a) Úzkostnost/depresivita je spojena s vyšší preferencí sacharidů

Statisticky významná pozitivní korelace byla zjištěna mezi skóre v SAS/SDS a celkovým procentem sacharidů v potravě ($r = 0,455$, $P = 0,003$; graf 1, resp. $r = 0,402$, $P = 0,009$) a procentem mono- a disacharidů ($r = 0,303$, $P = 0,054$; resp. $r = 0,391$, $P = 0,011$).

Graf 1. Korelace mezi SAS a celkovým procentem sacharidů

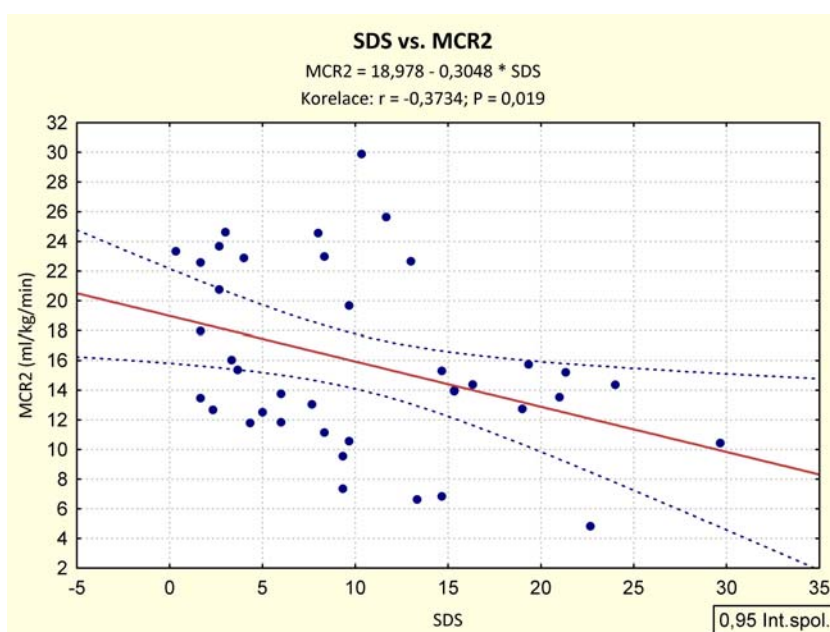


Po rozdělení skupiny na tercily podle procenta sacharidů v potravě byly statisticky významné rozdíly ve skórování v dotaznících SAS/SDS zjištěny mezi prvním a třetím tercilem (N=13 v obou krajních tercilech, SAS skóre: $18,9 \pm 3,9$ versus $25,4 \pm 5,9$; $P = 0,003$; SDS skóre: $6,7 \pm 5,2$ versus $13,9 \pm 8,1$; $P = 0,01$).

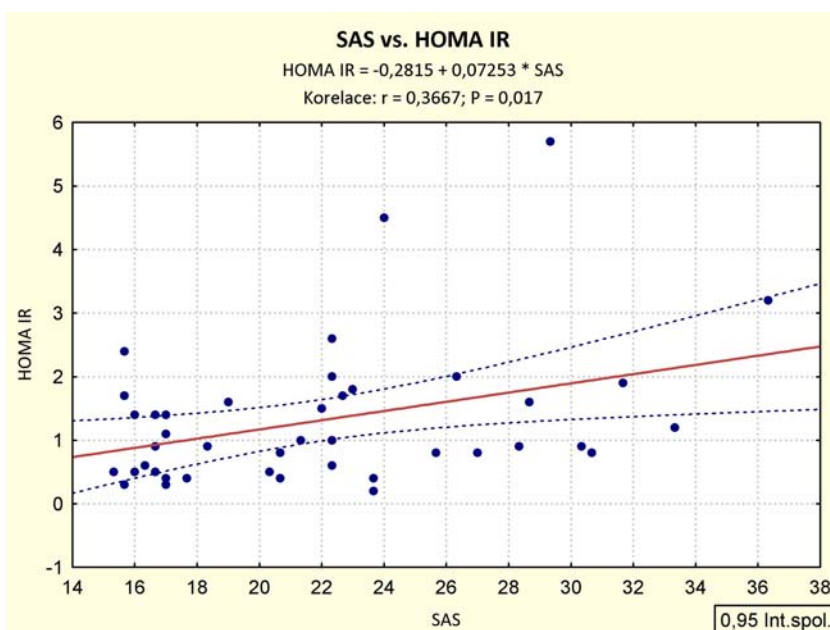
b) Úzkostnost/depresivita je spojena s vyšší inzulínovou rezistencí

Statisticky významná negativní korelace byla pozorována v celé skupině mezi skóre v SAS/SDS a MCR2 ($r = -0,34$, $P = 0,034$; resp. $r = -0,373$, $P = 0,019$; graf 2) a pozitivní mezi HOMA indexem a SAS, resp. SDS ($r = 0,367$, $P = 0,017$, graf 3; resp. $r = 0,314$, $P = 0,043$).

Graf 2. Korelace mezi SDS a MCR2



Graf 3. Korelace mezi SAS a HOMA IR



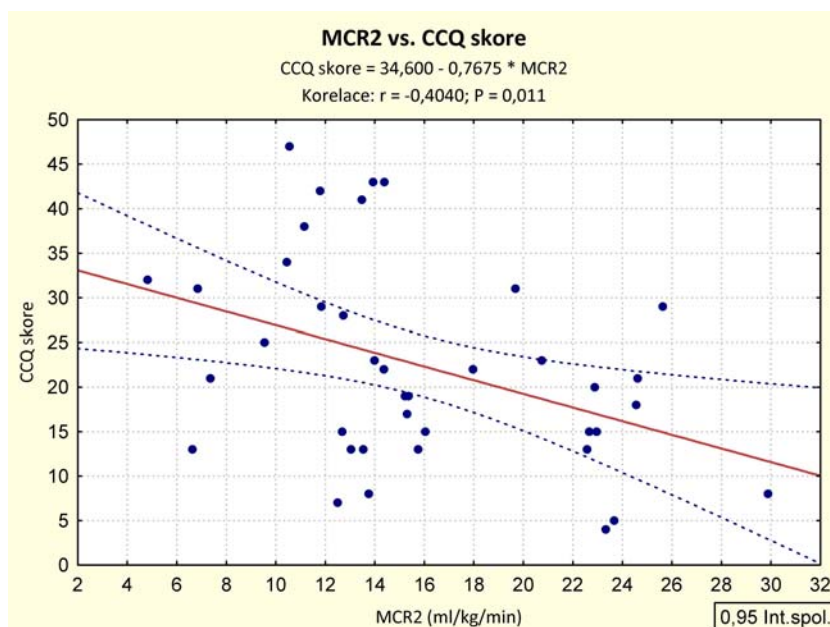
Po rozdělení skupiny do tercilů podle skórování v SAS/SDS byly zjištěny statisticky významné korelace mezi prvním a třetím tercilem v HOMA indexu, AUC/INS, a spotřebou glukózy na obou hladinách inzulinémie (M1, M2), resp. metabolickou clearance glukózy taktéž na obou hladinách inzulinémie (MCR1, MCR2) a REE.

V podskupině vysoce senzitivních osob s $MCR > 18$ ml/kg/min ($N = 12$) jsme zaznamenali trend pozitivní korelace mezi MCR2 a SAS, nedosáhl ovšem statistické významnosti ($r = 0,531$; NS). Mezi podskupinami dle hodnoty MCR byly zjištěny statisticky významné rozdíly v příjmu mono/disacharidů, skóre v dotaznících SAS/SDS a skóre v dotazníku sacharidového bažení.

c) Inzulinová rezistence je spojena s vyšší preferencí sacharidů v potravě

Hodnoty MCR2 korelovaly negativně se skóre v dotazníku sacharidového bažení resp. s příjmem mono/disacharidů v potravě ($r = -0,0404$, $P = 0,011$, graf 4; resp. $r = -0,396$, $P = 0,013$). V subanalýze po rozdělení skupiny do tercilů podle skórování v dotazníku sacharidového bažení byly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi HOMA indexem, AUC/INS a MCR2 a SAS.

Graf 4. Korelace mezi MCR2 a skóre CCQ



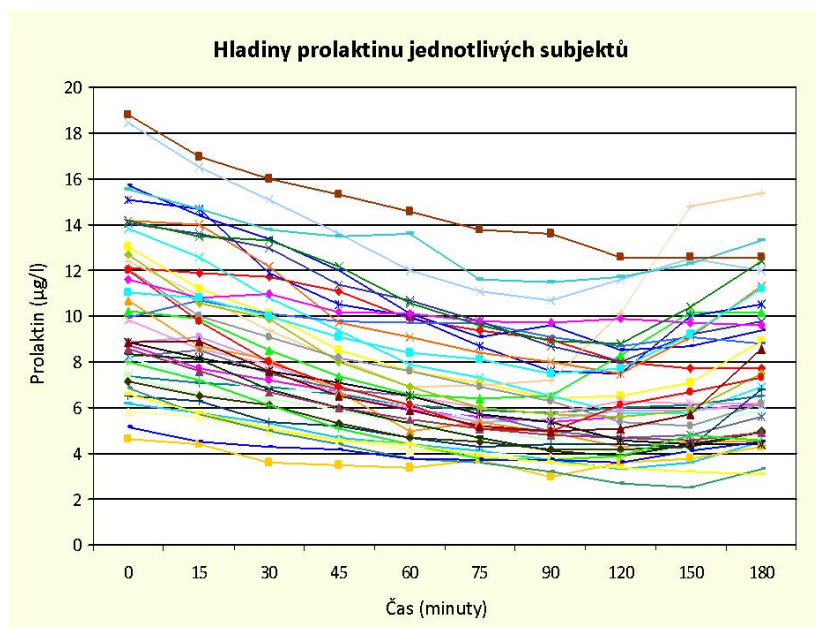
Centrální serotoninergní aktivita hodnocená pomocí AUC prolaktinu statisticky významně nekorelovala s metabolickými parametry, příjmem sacharidů ani se skóre SAS či SDS. Po rozdělení skupiny podle BMI byly dle očekávání mezi obézními (> 25 kg/m²) a štíhlými (< 25 kg/m²) zjištěny statisticky významné rozdíly v parametrech inzulinové rezistence (MCR 1,2), ale v ostatních sledovaných parametrech (skóre sacharidového

bažení, procento sacharidů v potravě, skóre v dotaznících SAS, SDS či v centrální serotoninergní aktivitě měřené pomocí AUC/PRL) se tyto skupiny nelišily.

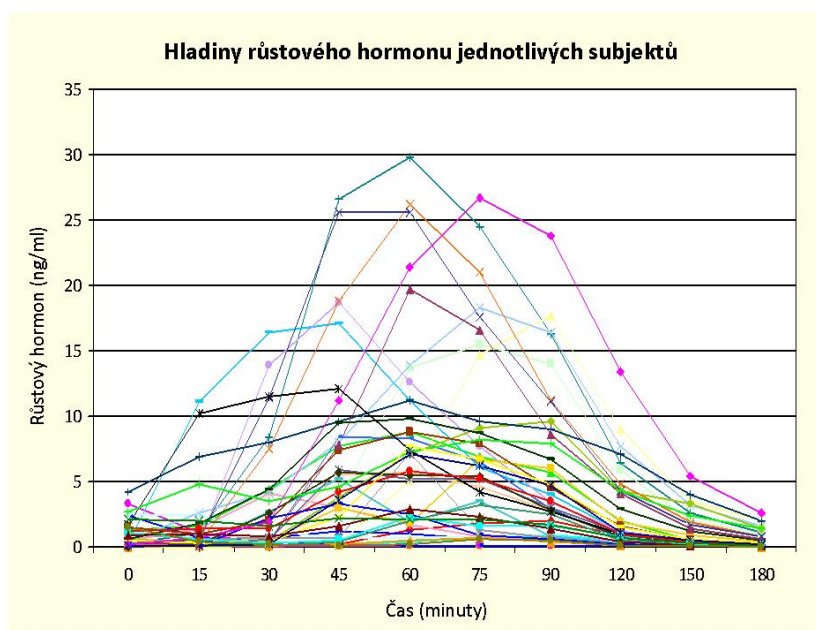
Hypotéza 2: Sublinguální apomorfínový test je plnohodnotnou alternativou parenterálního apomorfínového testu.

Odpovědi růstového hormonu a prolaktinu vykreslily očekávané křivky. Křivky odpovědi prolaktinu a růstového hormonu po podání sublinguálního apomorfínu jsou ukázány v grafech 5 a 6 a detailní hodnoty v tabulce 1.

Graf 5. Křivka odpovědi prolaktinu po podání sublinguálního apomorfínu



Graf 6. Křivka odpovědi růstového hormonu po podání sublinguálního apomorfínu



Tabulka 1. Výsledky reakce prolaktinu (PRL) a růstového hormonu (GH) po podání sublinguálního apomorfínu

	Průměr ± S.D.	Medián (první; třetí tercil)
AUC/PRL	-554,9 ± 242,3	-474,9 (-801,0; -364,5)
PRL_{max} (µg/l)	-4,6 ± 1,8	-4,0 (-6,2; -3,0)
T do PRL_{max} (min)	109,3 ± 28,4	120,0 (90,0; 120,0)
AUC/GH1	453,9 ± 603,0	354,6 (38,9; 701,0)
AUC/GH2	574,4 ± 562,9	501,3 (108,4; 702,3)
GH1_{max} (ng/ml)	8,1 ± 8,5	5,9 (1,9; 10,3)
GH2_{max} (ng/ml)	9,6 ± 8,1	6,2 (2,1; 10,7)
T do GH_{max} (min)	62,1 ± 18,6	60,0 (45,0; 75,0)

AUC/GH1 – plocha pod křivkou pro GH v celé analyzované skupině; AUC/GH2 – plocha pod křivkou pro GH po vyloučení 2 osob s negativní reakcí růstového hormonu; PRL_{max} – maximální dosažená hodnota prolaktinu v celé analyzované skupině; GH1_{max} – maximální dosažená hodnota GH v celé analyzované skupině; GH2_{max} – maximální dosažená hodnota GH ve skupině po vyloučení 2 osob s negativní reakcí růstového hormonu; T do PRL_{max}, T do GH_{max} – doba do dosažení maximální hodnoty proměnné v průběhu testu.

Data jsou uvedena ve formátu: průměr ± směrodatná odchylka (S.D.) a medián (první a třetí tercil).

Celkem 7 osob bylo ze studie vyloučeno z důvodu vysokých bazálních hodnot prolaktinu (> 5 S.D. nad průměrem bazálních hodnot souboru) či růstového hormonu (> 2 ng/ml, neboť vyšší bazální hladina GH může ovlivnit odpověď růstového hormonu na apomorfín, Duval a kol., 2000). Dva účastníci s negativními odpověďmi GH byli označeni za nonrespondéry, jejich bližší hodnocení není vzhledem k malému počtu možné. Negativní korelace mezi bazálními hodnoty GH a AUC/GH byla statisticky významná ($r = -0.39$; $P < 0.01$) na rozdíl od korelace prolaktinových hodnot ($r = -0.28$; N.S.). Na základě statisticky nevýznamných výsledků testů normality jsme nezamítli hypotézu normálního rozložení AUC křivek pro oba hormony.

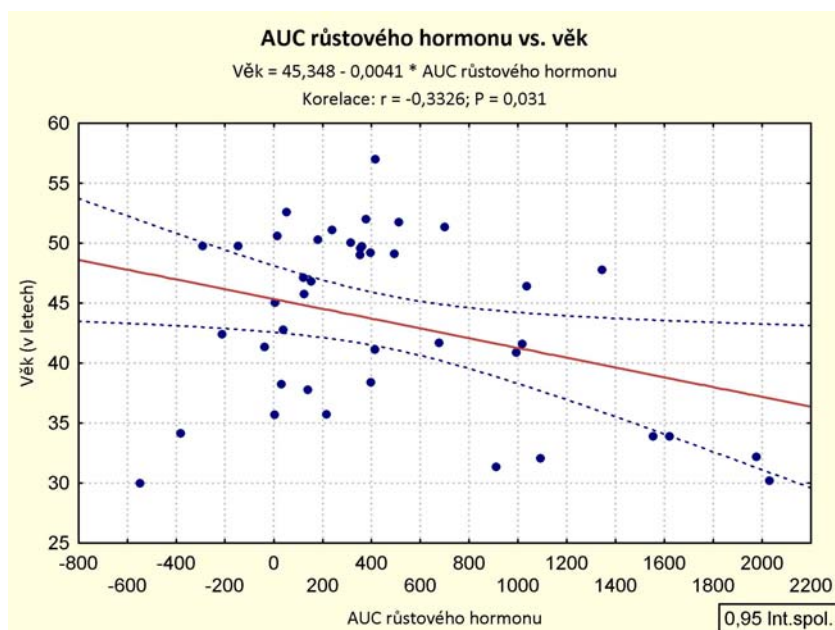
Sublinguální apomorfín byl velmi dobře tolerovaný, pouze u dvou účastníků (4,8 %) se během první hodiny po podání apomorfínu vyskytly mírné nežádoucí účinky (ospalost, nauzea), které odezněly do konce testu.

Hypotéza 3: Centrální dopaminergní tonus

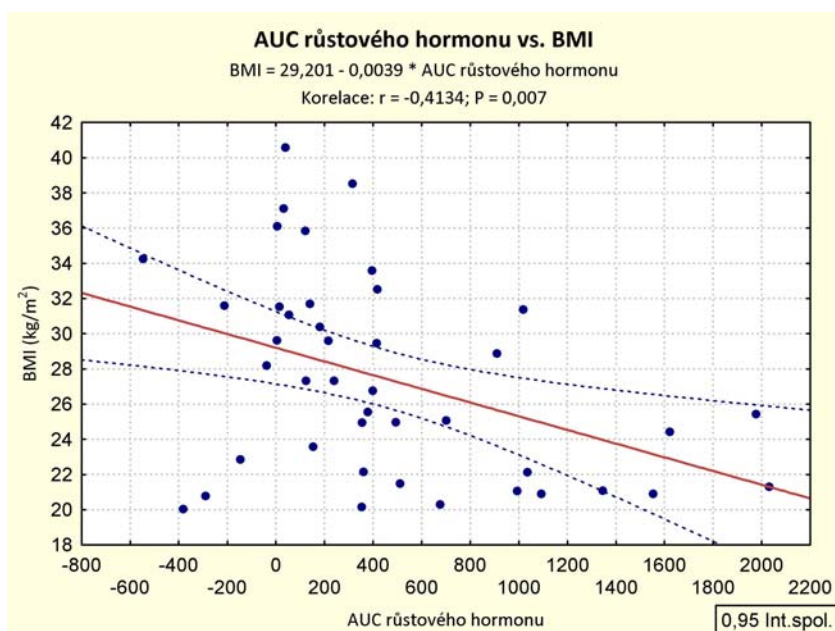
a) klesá s věkem a body mass indexem (BMI)

Byla zjištěna negativní korelace mezi věkem a AUC/GH ($r = -0,33$; $P = 0,031$, graf 7). Významné negativní korelace byly také pozorovány mezi BMI a AUC/GH ($r = -0,41$; $P = 0,007$, graf 8) i AUC/PRL ($r = -0,43$; $P = 0,004$).

Graf 7. Korelace mezi AUC růstového hormonu v apomorfinovém testu a věkem



Graf 8. Korelace mezi AUC růstového hormonu v apomorfinovém testu a BMI

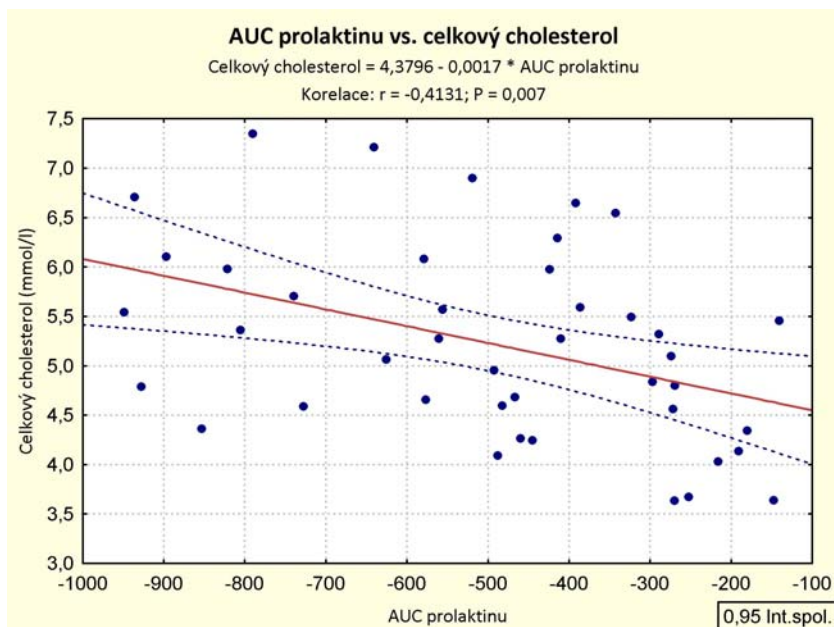


b) koreluje s komponentami metabolického syndromu

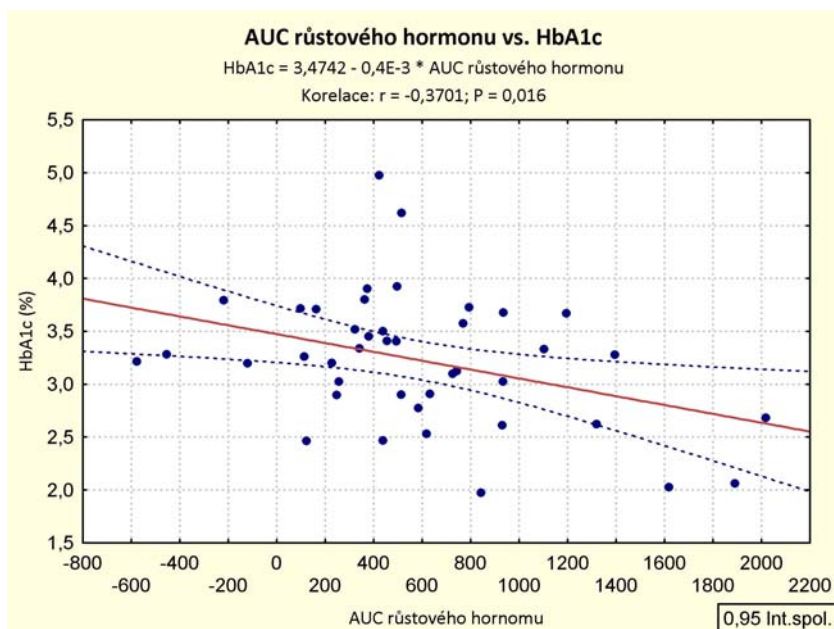
Vzhledem k faktu, že většina metabolických a sledovaných antropometrických parametrů (WHR, množství tukové hmoty, celkový, resp. LDL cholesterol, triacylglyceroly, glykovaný hemoglobin, glykémie a HOMA index) je významně ovlivněna věkem a BMI (Georg and Ludvik, 2001), adjustovali jsme tyto korelace na věk a BMI. Po adjustaci zůstaly statisticky významné negativní korelace mezi centrálním dopaminergním

tonem a metabolickými parametry: AUC/PRL a celkovým cholesterolem ($r = -0,41$; $P = 0,007$, graf 9), resp. AUC/PRL a skóre v dotazníku sacharidového bažení ($r = -0,345$; $P = 0,025$), dále mezi AUC/GH a HbA1c ($r = -0,37$; $P = 0,016$, graf 10) a AUC/GH a HOMA indexem ($r = -0,345$; $P = 0,025$).

Graf 9. Korelace mezi AUC prolaktinu v apomorfínovém testu a celkovým cholesterolem



Graf 10. Korelace mezi AUC růstového hormonu v apomorfínovém testu a glykovaným hemoglobinem (HbA1c)



VII. DISKUZE

Hypotéza 1. Snížený serotoninergní tonus manifestovaný zvýšenou úzkostností/depresivitou je spojen s vyšší inzulinovou rezistencí a preferencí sacharidů v potravě.

a) Úzkostnost/depresivita je spojena s vyšší preferencí sacharidů

Naše zjištění o pozitivním vztahu mezi úzkostností/depresivitou a preferencí sacharidů je v souladu s původní prací profesorky Wurtmanové z 80. let 20. století (Wurtman a Wurtman, 1986), která popsala vztah mezi depresí v rámci sezónní afektivní poruchy (SAD) a příjmem sacharidů. Emoční nepohoda s příznaky jako únava či depresivita vyvolává bažení po sladkých „svačinkách“, bohatých na sacharidy a tuk (např. zákusky, tyčinky, zmrzlina) a jejich větší spotřebu (Wurtman a kol., 2003). Sacharidová potrava pak prostřednictvím zvýšené sekrece inzulinu favorizuje tryptofan na hematoencefalické bariéře před neutrálními aminokyselinami, což vede k větší dostupnosti tohoto serotoninového prekursoru v mozku (Fernstrom a Wurtman, 1972).

Uplatňují se zde pravděpodobně i další možné mechanismy, neboť jsme pozorovali, že nikoli pouze celkový příjem sacharidů, ale zvláště příjem monosacharidů a disacharidů, tedy sacharidů se sladkou chutí, pozitivně koreluje s depresivitou. Literární data na toto téma jsou kontroverzní (Kräuchi a Wirz-Justice, 1988; Christensen a Pettijohn, 2001). Sladká chuť zvyšuje uvolňování dopaminu v mezolimbickém systému (Avena a Hoebel, 2003), který je ovšem inhibován serotoninem (Alex a Pehek 2007). Relativně nižší serotoninergní tonus spojený s vyšší úzkostností a depresivitou má menší inhibiční vliv na dopaminergní systém a může tak potencovat sacharidové bažení (Cox a kol., 2006). Vztah mezi centrálním serotoninergním tonem měřený citalopramovým testem a sacharidovým bažením se nám prokázat nepodařilo.

Významnou roli ve vztahu depresivity a příjmu sacharidů hrají jistě pohlavní hormony, neboť tyto vztahy byly převážně popsány zvláště u žen, nikoli u mužů (Wurtman a Wurtman, 1986). Výsledky naší studie jsou jedny z prvních, ukazujících tento vztah i u mužů.

b) Úzkostnost/depresivita je spojena s vyšší inzulinovou rezistencí

Výsledky naší studie o spojení inzulinové rezistence a vyšší depresivity resp. úzkostnosti jsou v souladu s výsledky recentně publikovaných studií, které také prokázaly vztah mezi inzulinovou rezistencí přítomnou v rámci metabolického syndromu či u diabetes mellitus 2. typu a depresí či depresivitou, resp. úzkostností (např. Akbaraly a kol., 2009; Mäntyselkä a kol., 2011). Tento vztah jsme na rozdíl od výše uvedených

prací potvrdili i u zdravých osob, které neměly diabetes, ani nenaplnovaly kritéria metabolického syndromu.

Vztah mezi inzulínovou rezistencí a depresivitou je také reciproční. Společným jmenovatelem se zdá být dysfunkce hypotalamo-hypofyzární-adrenální (HPAA) osy. Během depresivních epizod dochází k hyperkortizolizmu jako projevu této dysfunkce, způsobené poruchou kaskády glukokortikoidního receptoru, zvláště proteinkinázy A závislé na cyklickém adenosinmonofosfátu, AMP-PKA (Swaab a kol., 2005). Hyperkortizolizmus zhoršuje inzulínovou signalizační kaskádu a podporuje tak vznik inzulínové rezistence (Ruzzin a kol., 2005). Hyperinzulinémie u inzulínrezistentních stavů snižuje aktivitu AMP-PKA, čímž může ovlivnit funkci glukokortikoidního receptoru a vést tak k depresi. Také recentně publikovaná studie (Tyrka a kol., 2012) zjistila vztah mezi porušenou odpovědí v neuroendokrinním funkčním testu hodnotícím adrenokortikální osu (dexametason/kortikoliberinový test) a parametry metabolického syndromu.

Velmi zajímavý je námi pozorovaný trend k inverzi vztahu mezi postreceptorovou inzulínovou rezistencí a úzkostností, resp. depresivitou. Zatímco v celé skupině jsme prokázali statisticky významnou negativní korelaci mezi postreceptorovou inzulínovou senzitivitou a skóre úzkostnosti a depresivity, v podskupině vysoce inzulínsenzitivních osob jsme naopak zaznamenali trend k pozitivní korelaci, která ovšem vzhledem k relativně malému počtu osob v této podskupině a vysoké variabilitě dat nedosáhla statistické významnosti. Mechanismus této inverze není jasný, u těchto osob může být analogicky k osobám s mentální anorexií přítomný konstitučně vyšší serotoninergní tonus (Kaye a kol., 2009), který vede ke zvýšené úzkostnosti. Na rozdíl od mentálních anorektiků však u nich nedochází k patologické dysregulaci kognitivního a emočního zpracování potravních stimulů. Tuto hypotézu by podpořil nálezný významně zvýšené centrální serotoninergní aktivity u těchto osob, který se nám bohužel nepodařilo prokázat.

V naší práci nekorelovala centrální serotoninergní aktivita měřená citalopramovým testem s žádnými ze sledovaných parametrů. Příčinu vidíme ve vysokých rozptylech hodnot AUC, které pravděpodobně pramenily z metodicky nevhodného provedení.

Snížená centrální serotoninergní aktivita tedy může být jen dalším symptomem metabolického syndromu, nebo může být jeho důsledkem, protože u relativní či absolutní inzulínopenie u diabetu bylo prokázáno snížení syntézy serotoninu v mozku a také snížená afinita serotoninergních receptorů (Padayatti a Paulose, 1999).

c) Inzulinová rezistence je spojena s vyšší preferencí sacharidů v potravě

V naší studii jsme prokázali negativní vztah mezi inzulinovou senzitivitou a příjmem monosacharidů a disacharidů, tedy sacharidů charakterizovaných sladkou chutí, resp. skóre v dotazníku sacharidového bažení. Vzhledem k tomu, že se jednalo o průřezovou studii, nemůžeme se vyjádřit ke kauzalitě. Nicméně lze předpokládat, že také tento vztah bude reciproční.

Zvýšený příjem komplexních sacharidů indukuje podle některých studií inzulinovou rezistenci (Garg a kol., 1992). Na zvířecím modelu bylo prokázáno, že i zvýšený příjem sladkých sacharidů (sacharózy) vedl k hyperinzulinémii a inzulinové rezistenci (Wetzler a kol., 2003). Naopak centrálně podaný inzulin snižoval u potkanů autoregulovaný příjem sacharózy, tedy absolutní či relativní inzulinopenie, přítomna například u periferní nebo centrální inzulinové rezistence může vést k vyššímu příjmu sladkých sacharidů (Figlewicz a kol., 2006).

Hypotéza 2: Sublinguální apomorfinový test je plnohodnotnou alternativou parenterálního apomorfinového testu

Sublinguální apomorfin vyvolal obdobný a konzistentní vzorec hormonální odpovědi jako subkutánně podaný apomorfin (srovnáno s literárními daty – např. Pitchot a kol., 2001; Duval a kol., 2000).

Pozorovaná negativní korelace (v případě GH statisticky významné) mezi bazálními hormonálními hladinami a AUCP znamená, že osoby s vyššími bazálními hladinami mají sklon k nižší hormonální odpovědi v testu.

Sublinguální apomorfin byl velmi dobře tolerován s překvapivě malou incidencí nežádoucích účinků, pravděpodobně z důvodu nižší použité dávky v naší studii (Brunerová a kol., 2012).

Hypotéza 3: Centrální dopaminergní tonus

a) klesá s věkem a body mass indexem

b) koreluje s komponentami metabolického syndromu

V naší studii jsme v pokusu tohoto uspořádání jako první demonstrovali, že centrální dopaminergní tonus klesá s věkem a BMI a je negativně asociován s parametry metabolického syndromu (Brunerová a kol., 2013). Věk a BMI ovlivňují odpověď v apomorfinovém testu velmi silně, neboť po adjustaci na tyto parametry ztratila většina sledovaných metabolických proměnných statistickou významnost ve vztahu

k apomorfínovému testu, což může ale také být následkem relativně malého počtu osob a variabilitou těchto parametrů mezi účastníky studie.

Vliv věku a BMI na metabolické parametry syndromu inzulínové rezistence může být zprostředkován právě sníženým dopaminergním tonem. Snížený dopaminergní tonus by pak byl zodpovědný za nárůst tukových zásob v organismu (Cincotta, 2002) a představoval jeden z fyziologických mechanismů, kterými věk a BMI mohou usnadnit rozvoj syndromu inzulínové rezistence.

Vztah mezi centrálním dopaminergním tonem a metabolismem glukózy byl prokázán v experimentálních studiích (u křečků vedla specifická hypotalamická léze dopaminergních neuronů k výrazné inzulínové rezistenci a váhovému přírůstku, Luo a kol., 1997; a inzulínrezistentní zvířata vykazovala snížené uvolňování centrálního dopaminu, Anderzhanova a kol., 2007). Dopamin moduluje motivaci k jídlu a příjemné pocity plynoucí z jídla (Berthoud a Morrison, 2008) a hraje tak klíčovou úlohu v regulaci množství a výběru druhu jídla, zvláště chutného, což koresponduje s námi pozorovanou korelací mezi dopaminergním tonem a skóre v dotazníku sacharidového bažení. Po konzumaci chutného jídla zvyšují dopaminergní oblasti v mozku (např. striatum) svou aktivitu, tento vzestup je však oslaben v závislosti na zvyšující se hmotnosti (Speed a kol., 2007). U obézních osob je tedy přítomna dysregulace dopaminergní neurotransmise, neboť dostupnost dopaminového receptoru 2 v dorzálním striatu byla nižší s rostoucím BMI (Chen a kol., 2008) a též naše práce prokázala pokles dopaminergního tonu s rostoucím BMI.

Praktické implikace k dietologii

V době epidemického nárůstu obezity a diabetu 2. typu je věnováno obrovské úsilí na jedné straně na pochopení patogeneze obou těchto chorob a na straně druhé vývoji léčebných metod. Farmakologické armamentárium pro léčbu diabetu 2. typu se v poslední dekádě rozšířilo o několik nových účinných lékových skupin, jejich cena je však zvláště při dlouhodobé léčbě vysoká (např. Liao, 2012). Terapeutickou metodou vhodnou pro všechny pacienty představují režimová opatření zahrnující na čelném místě dietu.

Vliv kompozice diety na rozvoj obezity a diabetu 2. typu je zkoumán již několik desetiletí. Tradiční pojetí vysokotukové diety jako hlavního viníka (Grundy, 1995) bylo opuštěno po publikaci jevu nazvaného „americkým paradoxem“, který popisoval situaci ve Spojených státech, kde prevalence obezity rostla, zatímco potřeba tuků výrazně klesala (Bray a kol., 2002). V poslední dekádě se experimentální léčebné diety ubírají dvěma základními směry - cestou vysokosacharidových nízkotučných vegetariánských

diet s 50-60 % sacharidů (např. Kahleová a kol., 2011) a cestou nízkosacharidových diet buď s vyšším zastoupením tuků (30-40 %), zvláště v podobě monoenových mastných kyselin (např. Piere a kol., 2003), či vyšším zastoupením proteinů (např. Clifton, 2012). Pro oba dietní přístupy existují krátkodobá data, společná je také absence dat o dlouhodobé efektivitě a bezpečnosti. Nicméně například tradiční vysokosacharidové diety se ukázaly jako dlouhodobě neúčinné z důvodu nízké adherence pacientů k dietě (Pirozzo a kol., 2002).

Prizmatem dlouhodobé účinnosti léčby obezity je tedy třeba vyvinout diety, které by byly pro konzumenty chronicky atraktivní, ale současně pozitivně ovlivňovaly i metabolické cíle a vhodným způsobem regulovaly tělesnou hmotnost. Pochopení principů hédonické regulace a jejích poruch zvláště u obézních pacientů nás směřovalo k vývoji experimentální vysokotukové diety (tabulka 2) s vysokým zastoupením monoenových mastných kyselin, která splňuje všechny tyto cíle (Brunerová a kol., 2007). Vhodně zvolená vysokotuková strava je atraktivnější, neboť aktivuje hédonické okruhy odměny (Taha a kol., 2010), má vyšší sytící schopnost, vykazuje pozitivní metabolické účinky (Brunerová a kol., 2007) a pozitivním způsobem ovlivňuje hmotnost (Wien a kol., 2003). Ačkoli se dosavadní výsledky zdají velmi slibné, k ověření její dlouhodobé účinnosti však bude třeba realizovat rozsáhlejší randomizované kontrolované intervenční studie s minimálně roční dobou sledování.

Výsledky experimentálních studií byly implementovány do současných doporučení České diabetologické společnosti, která pro diabetiky 2. typu zvýšila doporučený příjem tuků a k 35 % se zastoupením monoenových mastných kyselin až 20 % energetického příjmu a alternativně pod dohledem nutričního terapeuta také etablovala vegetariánskou dietu (Česká diabetologická společnost, 2012).

Tabulka 2. Složení experimentální vysokotukové diety MONOKAL

% sacharidů	45
% bílkovin	10
% tuků	45
% MUFA	22,5
% PUFA	11,25
% SFA	11,25
Množství cholesterolu	300 mg/den
Množství vlákniny	20 g/den

MUFA – monoenové mastné kyseliny, PUFA – polyenové mastné kyseliny, SFA – satureované mastné kyseliny

VIII. ZÁVĚR

Neuroendokrinní mediátory serotonin a dopamin představují podle našich výsledků společné jmenovatele regulací příjmu potravy, metabolismu a afektivity.

Na zdravé mužské populaci jsme v komplexně pojaté funkční studii prokázali, že úzkostnost a depresivita, fenotypické afektivní projevy sníženého centrálního serotoninergního tonu, jsou spojeny s vyšší mírou bažení po sacharidech i jejich reálně vyšší konzumací a s vyšší inzulinovou rezistencí. Současně jsme ověřili, že inzulinová rezistence je spojena se zvýšenou konzumací sacharidů. Potvrdili jsme tedy hypotézu 1 ve všech jejích bodech.

Ukázali jsme, že sublinguálně podaný apomorfin je z hlediska funkčního plnohodnotnou alternativou, z hlediska bezpečnostního profilu spíše lepší alternativou apomorfinu podaného parenterálně. Potvrdili jsme tedy hypotézu 2.

Pomocí funkčního neuroendokrinního testu s apomorfinem jsme jako první popsali pokles centrálního dopaminergního tonu s věkem a body mass indexem. Po adjustaci na tyto parametry přetrvávala statisticky negativní asociace mezi mírou centrálního dopaminergního tonu a vybranými parametry glukózového a lipidového metabolismu. Potvrdili jsme také hypotézu 3 v obou jejích bodech.

Vzhledem k průřezovému charakteru studie se nemůžeme vyjádřit ke kauzalitě vztahů mezi centrálním serotoninergním a dopaminergním tonem, potravní preferencí a metabolickým stavem. Snížená centrální serotoninergní aktivita může tak znamenat jen další symptom metabolického syndromu, může ale být jeho důsledkem, nebo také příčinou. Snížený dopaminergní tonus by mohl představovat fyziologický mechanismus, kterými věk a body mass index usnadňují rozvoj syndromu inzulinové rezistence.

Fyziologii regulace příjmu potravy lze velmi dobře implementovat do praxe sestavením experimentální diety, která by při dlouhodobé konzumaci vhodnou skladbou makronutrientů splňovala kritérium atraktivity pro konzumenta, bezpečnosti a metabolické účinnosti, jakou se vysokotuková dieta s vysokým obsahem monoenoových mastných kyselin zdá být.

IX. LITERATURA – zdroje byly citovány podle normy ČSN ISO 690: 2011

1. AKBARALY, T. N., KIVIMÄKI, M., BRUNNER, E. J., CHANDOLA, T., MARMOT, M. G., SINGH-MANOUX, A., FERRIE, J. E. Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study. *Diabetes Care*. 2009, **32**(3), 499-504.
2. ALEX, K. D., PEHEK, E. A. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther*. 2007, **113**(2), 296-320.
3. ANDERZHANOVA, E., COVASA, M., HAJNAL, A. Altered basal and stimulated accumbens dopamine release in obese OLETF rats as a function of age and diabetic status. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007, **293**(2), R603-611.
4. AVENA N. M., HOEBEL B. G. Amphetamine-sensitized rats show sugar-induced hyperactivity (cross-sensitization) and sugar hyperphagia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003, **74**(3), 635-639.
5. BERTHOUD, H. R., MORRISON, C. The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol*. 2008, **59**, 55-92.
6. BRAY, G. A., LOVEJOY, J. C., SMITH, S. R., DELANY, J. P., LEFEVRE, M., HWANG, D., RYAN, D. H., YORK, D. A. The influence of different fats and fatty acids on obesity, insulin resistance and inflammation. *J Nutr*. 2002, **132**, 2488-2491.
7. BRUNEROVA, L., SMEJKALOVA, V., POTOCKOVA, J., ANDEL, M. A comparison of the influence of a high-fat diet enriched in monounsaturated fatty acids and conventional diet on weight loss and metabolic parameters in obese non-diabetic and Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2007, **24**(5), 533-540.
8. BRUNEROVA, L., POTOCKOVA, J., HORACEK, J., KOPRIVOVA, H., REHULA, M., ANDEL, M. Sublingual apomorphine as a neuroendocrine probe. *Psychiatry Res*. 2012, **198**(2), 297-299. Dostupné z: doi: 10.1016/j.psychres.2011.09.022.
9. BRUNEROVA, L., POTOCKOVA, J., HORACEK, J., SUCHY, J., ANDEL, M. Central Dopaminergic Activity Influences Metabolic Parameters in Healthy Men. *Neuroendocrinology*. 2013, **97**, 132-138. Dostupné z: doi: 10.1159/000338405.
10. CINCOTTA, A. H. Hypothalamic role in insulin resistance and insulin resistance syndrome. In: HANSEN, B., SHAFRIR, E. *Insulin Resistance and Insulin Resistance Syndrome*. London: Taylor and Francis. 2002, s. 271-312.
11. CINCOTTA, A. H., MEIER, A. H., CINCOTTA, JR. M. Bromocriptine improves glycaemic control and serum lipid profile in obese Type 2 diabetic subjects: a new approach in the treatment of diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 1999, **8**(10), 1683-1707.
12. CLIFTON, P. Effects of a high protein diet on body weight and comorbidities associated with obesity. *Br J Nutr*. 2012, **108**(Suppl 2), S122-9. Dostupné z: doi: 10.1017/S0007114512002322.
13. COX, S. M., BENKELFAT, C., DAGHER, A., DELANEY, J. S., MCKENZIE, S. A., KOLIVAKIS, T. Cocaine self-administration in humans. A PET study of serotonin-dopamine interactions. *Neuropsychopharmacology*. 2006, **31**, S144.
14. ČESKÁ DIABETOLOGICKÁ SPOLEČNOST. Doporučený postup dietní léčby pacientů s diabetem. [online]. 17.9.2012 [cit. 16.5.2013]. Dostupné z: http://www.diab.cz/dokumenty/Standardy_dieta2012_def_2013.pdf
15. DEFRONZO, R. A., TOBIN, J. D., ANDRES, R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979, **237**(3), E214-223.
16. DUVAL, F., MOKRANI, M. C., CROCQ, M. A., BAILEY, P. E., DIEP, T. S., CORREA, H., MACHER, J. P. Dopaminergic function and the cortisol response to dexamethasone in psychotic depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2000, **24** (2), 207-225.

-
17. FERNSTROM, J. D., WURTMAN, R. J. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science*. 1972, **178**(4059), 414-416.
 18. FIGLEWICZ, D. P., BENNETT, J. L., NALEID, A. M., DAVIS, C., GRIMM, J. W. Intraventricular insulin and leptin decrease sucrose self-administration in rats. *Physiol Behav*. 2006, **89**(4), 611-616.
 19. GARG, A., GRUNDY, S. M., UNGER, R. H. Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes*. 1992, **41**, 1278-1285.
 20. GEIGER, B. M., HABURCAK, M., AVENA, N. M., MOYER, M. C., HOEBEL, B. G., POTHOS, E. N. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience*. 2009, **159**(4), 1193-1199.
 21. GEORG, P., LUDVIK, B. Metabolic changes in the ageing man. *Wien Med Wochenschr*. 2001, **151**(18-20), 451-456.
 22. GOUDIE, A. J., HALFORD, J. C., DOVEY, T. M., COOPER, G. D., NEILL, J. C. H(1)-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*. 2003, **28**, 2209–2211.
 23. GRUNDY, S. M. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *Am J Clin Nutr*. 1995, **49**, 79-90.
 24. HELLER, R. F. *Are you a carbohydrate craver? The carbohydrate addict's diet*. New York: Signet. 1991.
 25. HERNÁNDEZ, I., PARRA, A., MÉNDEZ, I., CABRERA, V., CRAVIOTO, M. C., MERCADO, M., DÍAZ-SÁNCHEZ, V., LARREA, F. Hypothalamic dopaminergic tone and prolactin bioactivity in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Med Res*. 2000, **31**(2), 216-222.
 26. HORACEK, J., KUZMIAKOVA, M., HÖSCHL, C., ANDEL, M., BAHBOUH, R. The relationship between central serotonergic activity and insulin sensitivity in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology*. 1999, **24**(8), 785-797.
 27. CHEN, P. S., YANG, Y. K., YEH, T. L., LEE, I. H., YAO, W. J., CHIU, N. T., LU, R. B. Correlation between body mass index and striatal dopamine transporter availability in healthy volunteers – a SPECT study. *Neuroimage*. 2008, **40**(1), 275-279.
 28. CHRISTENSEN, L., PETTIJOHN, L. Mood and carbohydrate cravings. *Appetite*. 2001, **36**(2), 137-145.
 29. KAHLEOVA, H., MATOULEK, M., MALINSKA, H., OLIYARNIK, O., KAZDOVA, L., NESKUDLA, T., SKOCH, A., HAJEK, M., HILL, M., KAHLE, M., PELIKANNOVA, T. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011, **28**(5), 549-559. Dostupné z: doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03209.x.
 30. KAPITANY, T., SCHINDL, M., SCHINDLER, S. D., HESSELMANN, B., FÜREDER, T., BARNAS, C., SIEGHART, W., KASPER, S. The citalopram challenge test in patients with major depression and in healthy controls. *Psychiatry Res*. 1999, **88**(2), 75-88.
 31. KAYE, W. H., FUDGE, J. L., PAULUS, M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci*. 2009, **10**(8), 573-584.
 32. KRÄUCHI, K., WIRZ-JUSTICE, A. The four seasons: food intake frequency in seasonal affective disorder in the course of a year. *Psychiatry Res*. 1988, **25**(3), 323-338.
 33. LIAO, E. P. Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: quality and cost implications. *Am J Med*. 2012, **125**(10), S1-2. Dostupné z: doi: 10.1016/j.amjmed.2012.05.001.
 34. LUO, S., LUO, J., MEIER, A. H., CINCOTTA, A. H. Dopaminergic neurotoxin administration to the area of the suprachiasmatic nuclei induces insulin resistance. *Neuroreport* 1997, **8**(16), 3495-3499.
 35. MÄNTYSELKÄ, P., KORNILOFF, K., SAARISTO, T., KOPONEN, H., ERIKSSON, J., PUOLIJOKI, H., TIMONEN, M., SUNDVALL, J., KAUTIAINEN, H., VANHALA, M. Association of depressive symptoms with impaired glucose regulation, screen-detected, and previously known type 2 diabetes: findings from the Finnish D2D Survey. *Diabetes Care*. 2011, **34**(1), 71-76.
-

-
36. PADAYATTI, P. S., PAULOSE, C. S. α 2 Adrenergic and high affinity serotonergic receptor changes in the brain stem of streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.* 1999, **65**, 403-414.
 37. PELIKANNOVA, T. Glykemický clamp – praktické provedení a využití. *DMEV.* 2001, **3**, 172-182.
 38. PIERS, L. S., WALKER, K. Z., STONEY, R. M., SOARES, M. J., O'DEA, K. Substitution of saturated with monounsaturated fat in a 4-week diet affects body weight and composition of overweight and obese men. *Br J Nutr.* 2003, **90**, 717-727.
 39. PIROZZO, S., SUMMERBELL, C., CAMERON, C., GLASZIOU, P. Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002, **CD003640**, 1-26.
 40. PITCHOT, W., HANSENNE, M., MORENO, A. G., PINTO, E., REGGERS, J., FUCHS, S., PIKARD, S., ANSSEAU, M. Reduced dopamine function in depressed patients is related to suicidal behaviour but not its lethality. *Psychoneuroendocrinology.* 2001, **26**(7), 169-172.
 41. RUZZIN, J., WAGMAN, A. S., JENSEN, J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia.* 2005, **48**, 2119–2130.
 42. SOUCI, S. W., FACHMANN, S., KRAUT, H. Food composition and nutrition tables 6th revised and completed edition. *Medpharm Scientific Publishers.* Stuttgart. 2000. ISBN 3-88763-076-9.
 43. SPEED, N., SAUNDERS, C., DAVIS, A. R., OWENS, W. A., MATTHIES, H. J., SAADAT, S., KENNEDY, J. P., VAUGHAN, R. A., NEVE, R. L., LINDSLEY, C. W., RUSSO, S. J., DAWS, L. C., NISWENDER, K. D., GALLI, A. Impaired striatal Akt signaling disrupts dopamine homeostasis and increases feeding. *PLoS One.* 2011, **6**(9), e25169.
 44. SWAAB, D. F., BAO, A. M., LUCASSEN, P. J. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev.* 2005, **4**, 141–194.
 45. TAHA, S. A. Preference or fat? Revisiting opioid effects on food intake. *Physiol Behav.* 2010, **100**(5), 429-437. Dostupné z: doi: 10.1016/j.physbeh.2010.02.027.
 46. TYRKA, A. R., WALTERS, O. C., PRICE, L. H., ANDERSON, G. M., CARPENTER, L. L. Altered response to neuroendocrine challenge linked to indices of the metabolic syndrome in healthy adults. *Horm Metab Res.* 2012, **44**(7), 543-549.
 47. VAN LAAR, T., NEEF, C., DANHOF, M., ROON, K. I., ROOS, R. A. A new sublingual formulation of apomorphine in the treatment of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1996,**11**(6), 633-638.
 48. WALLACE, T. M., LEVY, J. C., MATTHEWS, D. R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004, **27**(6), 1487-1495.
 49. WIEN, M. A., SABATE, J. M., IKLE, D. N., COLE, S. E., KANDEEL, F. R. Almonds vs complex carbohydrates in a weight reduction programme. *Int J Obes.* 2003, **27**, 1365-1372.
 50. WETZLER, S., JEAN, C., TOMÉ, D., LARUE-ACHAGIOTIS, C. A carbohydrate diet rich in sucrose increased insulin and WAT in macronutrient self-selecting rats. *Physiol Behav.* 2003, **79**(4-5), 695-700.
 51. WURTMAN, R. J., WURTMAN, J. J. Carbohydrate craving, obesity and brain serotonin. *Appetite.* 1986, **7** (Suppl), 99-103.
 52. WURTMAN, R. J., WURTMAN, J. J., REGAN, M. M., MCDERMOTT, J. M., TSAY, R. H., BREU, J. J. Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *Am J Clin Nutr.* 2003, **77**(1), 128-132.
 53. ZUNG, W. W. K. A self-rating depression scale. *Arch Gener Psychiatry.* 1965, **12**, 63-70.
 54. ZUNG, W. W. K. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics.* 1971, **12** (6), 371-379.
-

X. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA

Kapitoly v monografiích

1. **Brunerová L**, Rychlík I.: Edukace pacientů s diabetickou nefropatií. In: Horizonty diabetologie díl 2 – Onemocnění ledvin u diabetes mellitus, pořadatelé Rychlík I, Tesař V. Tigis. 2005, s. 276-278.
2. Rychlík I, **Brunerová L**: Kardiovaskulární komplikace u pacientů s diabetickou nefropatií. In: Horizonty diabetologie díl 2 – Onemocnění ledvin u diabetes mellitus, pořadatelé Rychlík I, Tesař V. Tigis. 2005, s. 162-186.
3. Berdych M, Rychlík I, **Brunerová L**: Infekce močových cest u diabetiků. In: Horizonty diabetologie díl 2 – Onemocnění ledvin u diabetes mellitus, pořadatelé Rychlík I, Tesař V. Tigis. 2005, s. 255-261.
4. Handlová R, **Brunerová L**: Oční komplikace a diabetická nefropatie. In: Horizonty diabetologie díl 2 – Onemocnění ledvin u diabetes mellitus, pořadatelé Rychlík I, Tesař V. Tigis. 2005, s. 274-282.
5. **Brunerová L**: Co je diabetes? In: Netradiční plodiny pro diabetiky, Fernández E, Viehmannová I et al. Grada. 2010, s. 9-12.
6. **Brunerová L.**: Diabetes a poruchy příjmu potravy, kapitola v monografii Spektrum poruch příjmu potravy, Papežová H. ed., Grada, 2010, str. 267-275.
7. **Brunerová L**, Brož J. Ženy, diabetes mellitus a inzulinová senzitivita s ohledem na věk, fázi menstruačního cyklu a graviditu Diabetologie 2013. Kvapil M.(ed.) Triton. 2013, Praha.

Publikace s IF, které jsou podkladem dizertace

1. **Brunerová L**, Potocková J, Horáček J, Kopřivová H, Řehula M Anděl M. Sublingual apomorphine as a neuroendocrine probe. Psychiatry Res. 2012; 198(2): 297-299.
2. **Brunerová L**, Potockova J, Horacek J, Suchy J, Andel M. Central dopaminergic activity influences metabolic parameters in healthy men. Neuroendocrinology. 2013; 97: 132-138.
3. **Brunerová L**, Smejkalová V, Potocková J, Andel M: Comparison of the influence of high fat diet enriched in MUFA and diabetic diet on metabolic parameters in type 2 diabetic patients and obese nondiabetic subjects Diabet Med. 2007 May;24(5):533-40.

Publikace bez IF, které jsou podkladem dizertace

1. **Brunerová L**, Anděl M.: Regulace příjmu potravy I. DMEV. 2013; 16 (1): 15-23.
2. **Brunerová L**, Anděl M.: Regulace příjmu potravy II. DMEV. 2013, 16 (2): 93-105.
3. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Anděl M. Dietní léčba pacientů s diabetem. Remedia. 2011; 21(1): 54-58.
4. Anděl M, **Brunerová L**, Popová L, Šmejkalová V, Potočková J: Diabetic diet and reduction diet are worthy of a basic discussion of their paradigms. Vnitr Lek. 2004 ; 50(5):363-70.

Publikace s IF bez vztahu k tématu dizertace

1. Vernerová Z, Rychlík I, **Brunerová L**, Dvořáková L, Pavelková A, Šebesta I: An unusual cause of renal amyloidosis secondary to gout – the first description of familiar occurrence. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. 2006;25(9-11):1305-8.
2. Bazalová Z, Rypáčková B, Brož J, **Brunerová L**, Polák J, Rušavý Z, Trešlová L, Anděl M. Investigation of the effects of treatment planning variables in small animal radiotherapy dose distributions. Diabetes Res Clin Pract. 2010; 88(2):132-8. doi: 10.1016/j.diabres.2010.01.005.

-
3. Demová H, Bolečková J, Rose D, Koppel H, Procházka B, **Brunerova L**, Rychlík I, Cerna M.: Gene polymorphisms in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Central European Journal of Biology*, 2012, **7**(2): 210-218. ISSN 1895-104X. DOI: 10.2478/s11535-012-0003-x.

Publikace bez IF bez vztahu k tématu dizertace

1. **Brunerová L**, Anděl M: Ekonomické náklady syndromu diabetická noha v mezinárodním srovnání. *DMEV*, 2002, **3**: 153-156
2. **Brunerová L**, Anděl M: Kalkulace nákladů na léky, zdravotní materiál, některé vybrané léčebné výkony a služby sociální oblasti u pacientů se syndromem diabetická noha. *Vnitřní lékařství*, 2003, **49**:457-464
3. **Brunerová L**, Bartáková H, Jankovská M, Kozák T, Anděl M: Buddův-Chiariho syndrom u pacientky s primární trombocytémií řešený pomocí TIPS. *ČLČ*, 2004, **143**: 198-201
4. Anděl M, **Brunerová L**, Popová L, Šmejkalová V, Potočková J: Diabetic diet and reduction diet are worthy of a basic discussion of their paradigms. *Vnitř Lek.* 2004 May; **50**(5):363-70.
5. **Brunerová L**, Rychlík I, Bartáková H, Gregor P, Anděl M: Akutní myokarditida manifestující se obrazem transmurálního infarktu myokardu provázená akutním renálním selháním. *Vnitř. Lek;* 2005, **1**: 106-111
6. Bartáková H, **Brunerová L**, Anděl M: Pneumologická problematika u pacientů s diabetes mellitus. *Vnitř Lek..* 2005, **51**(5): 566-577.
7. **Brunerová L**, Trešlová L, Průhová Š, Vosáhlo J, Brož J, Lebl J, Anděl M: Glibenklamid místo inzulínu: nová šance pro pacienty s MODY 3 – kazuistika, *Vnitř lek*, 2006, **52** (3):275-279
8. Rychlík I, **Brunerová L**: Diabetická nefropatie, *Postgraduální medicína*, 2006, **8** (2):200-206.
9. **Brunerová L**, Brož J, Průhová Š, Lebl J, Anděl M: Maturity Diabetes of the Young 3, *DMEV*, 2006, **9**(2):57-61
10. **Brunerová L**, Herold M: HRT a kardiovaskulární systém. *Medical Tribune*, 2006, **17**: 20
11. **Brunerová L**, Rychlík I: Diabetická nefropatie a antihypertenzní léčba. *Lékařské listy*, 2006, **17**: 31-32.
12. Brož J, **Brunerová L**, Šilhová E, Macharáček D: Samostatná titrace inzulínu glargine u pacienta s diabetes melitus 2.typu léčeného intenzifikovaným inzulínovým režimem. *Kazuistiky v diabetologii*. 2007; **1**:54-56.
13. Anděl M, **Brunerová L**, Kraml P, Hašpicová M, Macharáček D: Postprandiální hyperglykemie její kardiovaskulární riziko. *Kardiologie v primární péči*. 2007; **2**:2-4.
14. Anděl M, **Brunerová L**, Novák J, Hašpicová M, Trešlová L: Diabetes mellitus: současný pohled na patogenezi, klasifikaci a léčbu. *Neurologie pro praxi*, 2007; **8**: 49-54.
15. **Brunerová L**: Novinky v léčbě diabetu. *NEUMM*. 2008; **1**: 18-21
16. **Brunerová L**, Bartáková H.: Asthma bronchiale u diabetika 1.typu: současný výskyt Th1 a Th2 choroby nebo projev orgánové komplikace? *Farmakoterapie*. 2008, **1**: 7-10.
17. **Brunerová L**, Sotorník R.: Primární hyperparathyreóza manifestovaná desetiletou anamnézou vředové choroby gastroduodenální. *Kazuistiky v diabetologii*. 2008; **6**(3): 30-31
18. **Brunerová L**: Diabetická osteopatie. *NEUMM*. 2009: **1-2**:71-73.
19. Brož J, Šilhová E, **Brunerová L**, Mokrý J: Intenzifikovaný režim s analogy inzulínu ke snížení rizika hypoglykemie při sportování u pacienta s diabetes mellitus 1.typu. *kazuistiky v diabetologii – supplementum 1*. 2009 (**7**): 16-18.
20. **Brunerová L**, Sotorník R: Klinefelterův syndrom – neobvyklá příčina gynekomastie. *Kazuistiky v diabetologii*. 2010, **1**: 32-34.

-
21. **Brunerová L**, Valentová A: Kongenitální adrenální hyperplázie jako příčina hirsutismu a androgenní alopecie u starší pacientky. Kazuistiky v diabetologii. 2010. 2: 42-45.
 22. Hachová A, **Brunerová L**, Gregor P. Cardiac symptoms in a patient with Addison's disease and hypothyreosis on the basis of autoimmune polyglandular syndrome type II. Vnitr Lek. 2012 Jun; 58(6):473-6
 23. **Brunerová L.**: Postavení bisfosfonátů v léčbě osteoporózy. Klimakterická medicína, 2013: 1(18): 7-11.
 24. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Suchý J. Výživa ve sportu. Medical Tribune. 2013: 9(6): C2.

Abstrakta v časopisech a sbornících:

Publikace v zahraničních sbornících – prezentace ze zahraničních kongresů:

1. Rychlík I, **Brunerova L**, Nehezova K: The value of ambulatory blood pressure monitoring (ABMP) in dialysis patients. Prezentováno na 12th Assisi European meeting on cardioneurology. Assisi 13.15.3.2008. Cardioneurology (editors: Timio M, Wizemann V, Venanzi S), Nuova Editoriale Bios. ISBN 978-88-6093-033-2; 2008; 331-333.
2. **Brunerova L**, Sotornik R, Rychlík I: Primary hyperaldosteronism-the results of out-patient screening. Prezentováno na 12th Assisi European meeting on cardioneurology. Assisi 13.-15.3.2008. Cardioneurology (editors: Timio M, Wizemann V, Venanzi S), Nuova Editoriale Bios. ISBN 978-88-6093-033-2; 2008; 157-159.
3. Rychlík I, **Brunerova L**, Ronova P, Potockova J, Kmentova T, Portova M: When to measure blood pressure at the beginning of hemodiafiltration session? Prezentováno na 12th Assisi European meeting on cardioneurology. Assisi 13.15.3.2008. Cardioneurology (editors: Timio M, Wizemann V, Venanzi S), Nuova Editoriale Bios. ISBN 978-88-6093-033-2; 2008; 339-341.
4. **Brunerova L**, Smejkalova V, Potockova J, Andel M: Comparison of isocaloric high fat diet enriched with monounsaturated fatty acids and conventional diet on metabolic parameters. A pilot study. – prezentováno na 2nd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Barcelona, Spain, April 25-28, 2007. Diabetes and Vascular Disease Research. 2007; Vol 4, Suppl 1: S142-S143.
5. **Brunerova L**, Potockova J, Horacek J, Andel M: Food preference, central serotonergic activity, depression and insulin resistance in obese and lean healthy men: a pilot study. Prezentováno na 9th European Congress of Endocrinology 28th April-2nd May 2007. Endocrine Abstracts. 2007, vol 14:P520
6. **Brunerova L**, Smejkalova V, Potockova J, Andel M: Comparison of isocaloric high fat diet rich in monounsaturated fat and conventional diet on metabolic parameters and adiponectin levels in obese and type 2 diabetic patients. Prezentováno na 30th Congress of ESPE, Florence, Italy 13-16 Sept 2008. Publikováno Clinical Nutrition Supplements. 2008, Vol. 3, Suppl. 1:124.
7. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Relationship between food preference, depression and insulin resistance in healthy men. Prezentováno na 7th EFIM Congress 7.-10.5.2008 v Římě.
8. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Relationship between food preference, depression and insulin resistance in healthy men. Prezentováno na TPE Congress, 5.-8. Nov 2008. Budapest.
9. **Brunerova L**, Smejkalova V, Potockova J, Andel M: Comparison of metabolic effect of isocaloric conventional diet and high fat diet rich in monounsaturated fatty acids. Nutrition. 2009. 25:244
10. **Brunerová L**, Sotorník R, Rychlík I: Primary hyperaldosteronism: results of outpatient screening. Eur J Int Med. 2009; Vol 20, Suppl.1: S190. Prezentováno na VIII. Congress of EFIM 27.-30.5.2009 Istanbul. ISSN 0953-6205.

-
11. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Relationship between metabolic parameters and central dopaminergic activity in healthy men. *Endocrine abstracts*. 2010, vol. 22: str. P633, prezentována jako přednáška na 12th European Congress of Endocrinology, 24-28th April 2010, Prague, Czech Republic
 12. **Brunerová L**, Smejkalová V, Potočková J, Anděl M.: Acute metabolic effects of high monounsaturated fat diet and conventional diet in healthy men and type 2 diabetic patients. *Nutrition*. 2011. 27: 126. Prezentováno jako přednáška na kongresu SKVIMP 18.-20.2.2010
 13. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Is there a relationship between depression, food preference and insulin resistance? Presentováno jako přednáška na 2nd INTACT Symposium, VIII. Mezinárodní konference o poruchách příjmu potravy a obezitě. 3.-5.3.2011 v Praze, str. 58-60 ve Sborníku abstrakt
 14. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Does central dopaminergic activity influence metabolic parameters? Prezentováno jako poster na 47th AESD, Lisbon 12.-16-9-2011, *Diabetologia*, 2011: 54, suppl. 1 S288.

Abstrakta z českých kongresů:

1. Bakalář B, Anděl M, Páchl J., Otáhal M, **Brunerová L**, Duška F, Štěpánek K: ovlivnění inzulinové rezistence podváním alanylglutaminu polytraumatizovaným. *Nutriční a metabolická podpora u kritických stavů a orgánového selhávání*. ČLS JEP, Praha 2001: 177-179
2. Bakalář B, Anděl M, Páchl J., Otáhal M, **Brunerová L**, Duška F, Štěpánek K: Podávání dipeptidu alanylglutaminu v dávce 0,83g/kg tělesné hmotnosti/den snižuje stupeň inzulinové rezistence u nemocných s polytraumatem. XXXVII. Diabetologické dny v Luhačovicích, 21.4.2001
3. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Duška F, Romanová H, Anděl M: Vliv vysokotukové diety obohacené MUFA a diabetické diety na redukci hmotnosti a metabolické parametry u obézních a diabetiků 2.typu – XL. Diabetologické dny v Luhačovicích. DMEV, 2004 (7), Suppl. 1: 12
4. Šmejkalová V, **Brunerová L**, Potočková J, Duška F, Romanová H, Anděl M: Kompozice vysokotukové diety s vyšším zastoupením MUFA a compliance při jejím užívání – poster – XL. diabetologické dny v Luhačovicích. DMEV, 2004 (7), Suppl. 1: 43
5. Kraml P, Syrovátka P, **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Ferritin a inzulinová rezistence – poster - XL. Diabetologické dny v Luhačovicích. DMEV, 2004 (7), Suppl. 1: 29
6. Kraml P, Syrovátka P, **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Ferritin and insulin resistance – poster EASD 2004 *Diabetologia*, 2004, 47, Suppl 1, poster 628
7. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Porovnání vlivu redukční vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami a diabetické diety na rizikové faktory aterosklerózy u obézních a diabetiků 2. typu. DMEV, 2004, 7, suppl 3: 19-20
8. **Brunerová L**, Trešlová L, Průhová Š, Vosáhlo J, Brož J, Lebl J, Anděl M: Glibenklamid místo inzulinu: nová šance pro (mladé) pacienty s diabetem MODY 3 (kazuistika). DMEV, 2005, 8 Suppl. 1: 13 – prezentace na XLI. Diabetologických dnech v Luhačovicích 21.-23.4.2005
9. **Brunerová L**, Trešlová L, Brož J, Průhová Š, Vosáhlo J, Lebl J, Anděl M: Glibenclamide instead of insulin – a new chance for young patients with MODY3. DMEV, 2005, 8 Suppl. 2:11-12 – prezentace na MESPE 11.-12.11.2005 v Mikulově
10. Rychlík I, **Brunerová L**, Romžová M, Kohutová A: Porovnání kardiovaskulárního rizika diabetiků 2.typu s renální insuficiencí na podkladě diabetické nefropatie nebo vaskulární nefrosklerózy – prezentováno na XLII. Diabetologických dnech v Luhačovicích 20.-22.4.2006. DMEV, 2006, 9, suppl. 2:42
11. **Brunerová L**, Trešlová L, Průhová Š, Lebl J, Anděl M: Glibenklamid – šance pro nespolupracující pacienty s MODY 1? – prezentováno na 3. Hradeckém postgraduálním kurzu v endokrinologii

-
- 18.-20.5.2006 v Hradci Králové, 3.postgraduální kurzu v endokrinologii, Program + sborník abstrakt. 2006. str. 138-139.
12. Rychlík I, **Brunerová L**, Romžová M, Kohutová A: Porovnání kardiovaskulárního rizika diabetiků 2.typu s renální insuficiencí na podkladě diabetické nefropatie nebo vaskulární nefrosklerózy – prezentováno na Nefrologickém kongresu
 13. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Vztah mezi potravní preferencí, depresí a inzulinovou rezistencí u zdravých mužů. Pilotní studie. – prezentováno na 29. Endokrinologických dnech v Ružomberku 21.-23.9.2006. DMEV, 2006, (9), 3:128.
 14. **L. Brunerová**, V. Šmejkalová, J. Potočková, M. Anděl: Vliv izokalorické vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami na vybrané rizikové faktory aterosklerózy. Pilotní studie. – prezentováno na X.kongresu o ateroskleróze, Špindlerův Mlýn 7.-9.12.2006. Vnit. Lek. 2006,52:1217
 15. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Porovnání vlivu izokalorické vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami a diabetické diety na vybrané metabolické parametry u obézních a diabetiček 2.typu. Prezentována na 43. Diabetologických dnech v Luhačovicích 19.-21.4.2007. DMEV Suppl. 2007;1: 15.
 16. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Vztah mezi potravní preferencí, depresí a inzulinovou rezistencí u zdravých mužů. Pilotní studie. – prezentována na 43. Diabetologických dnech v Luhačovicích 19.-21.4.2007. DMEV Suppl. 2007;1: 28
 17. **Brunerová L**, Kopřivová H, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Odpověď prolaktinu a růstového hormonu v apomorfinovém testu se sublinguálním apomorfinem u mladých zdravých mužů. Pilotní studie. – prezentována na XXVIII. Imunoanalytických dnech 1.-3.4.2007, České Budějovice. Sborník abstrakt. 52-53.
 18. Bartáková H, **Brunerová L**: Závažná kombinovaná porucha acidobazické rovnováhy (metabolická alkalóza a respirační acidóza) u alkoholika s CHOPN řešená umělou plicní ventilací – prezentováno na Pneumologickém kongresu v Hradci Králové 4/2007.
 19. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Relationship between food preference, depression and insulin resistance in healthy men. A pilot study. New frontiers in the Research of PhD Students. Hradec Králové 29.11.-1.12.2007. S 14-15.
 20. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Srovnání účinku izokalorické vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami a konvenční diety na vybrané metabolické parametry a plazmatický adiponektin. – prezentováno na XI. Kongresu o ateroskleróze. Špindlerův Mlýn 6.-8.12.2007. Vnitřní lék. 2007.53,12: 1343.
 21. **Brunerová L**, Šmejkalová V: Interakce léků a potravin. Prezentováno na XXIV. Kongresu SKVIMP. 28.2.-1.3.2008 v Hradci Králové. Sborník (editoři: Sobotka, Těšínský, Vaňková), Nucleus. 2008. ISBN 978-80-87009-39-0. str. 91-92.
 22. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Srovnání metabolických účinků izokalorické konvenční a vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami. Prezentováno na XXIV. Kongresu SKVIMP. 28.2.-1.3.2008 v Hradci Králové. Sborník (editoři: Sobotka, Těšínský, Vaňková), Nucleus. 2008. ISBN 978-80-87009-39-0. str. 36
 23. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Vztah mezi výsledky neuroendokrinních funkčních testů a inzulinovou rezistencí u zdravých mužů. Prezentováno na XLIV. Diabetologických dnech v Luhačovicích 17.-19.4.2008: DMEV. 2008; suppl. 1: 24
 24. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Vliv izokalorické vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami na vybrané metabolické parametry a plazmatický adiponektin. Prezentováno na XLIV. Diabetologických dnech v Luhačovicích 17.-19.4.2008: DMEV. 2008; suppl. 1: 30.
 25. **Brunerová L**, Sotorník R: Primární hyperparathyreóza manifestovaná 10-letou anamnézou vředové choroby gastroduodenální. Prezentováno na IV. Hradeckém postgraduálním kurzu
-

-
- v endokrinologii. 15.-17.5.2008. Sborník (editor Čáp J), Nucleus HK.ISBN 978-80-87009-47-5; 2008: 95-96
26. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Srovnání akutních metabolických účinků vysokotukové a konvenční diety. Pilotní studie. Prezentováno na XII. Kongresu o ateroskleróze. Špindlerův Mlýn 11.13.12.2008. Vnit. Lek. 2008, 12: 1224.
 27. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: porovnání akutních metabolických účinků vysokotukové a konvenční diety. Pilotní studie. Prezentováno na 45. Diabetologických dnech v Luhačovicích 23.-25.4.2009. DMEV. Suppl. 1. 2009:17.
 28. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Akutní metabolické účinky vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami. Vnitř Lek. 2009; 12:P1. Prezentováno na XIII. Kongresu o ateroskleróze 10.-12.12.2009 Špindlerův Mlýn
 29. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Akutní metabolické účinky vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami a konvenční diety u zdravých mužů a diabetiků 2.typu. Prezentováno na XXVI. Mezinárodním kongresu SKVIMP 18.-20.2.2010, Hradec Králové. Str. 35 ve sborníku.
 30. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Akutní metabolické účinky vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami a konvenční diety u zdravých a diabetiků 2.typu. DMEV, 2010, suppl. 1: 17. Prezentováno jako přednáška na XLVI. Diabetologických dnech v Luhačovicích, 22.-24.4.2010.
 31. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Vztah mezi metabolickými parametry a centrální dopaminergní aktivitou u zdravých mužů. DMEV, 2010, suppl. 1: 23. Prezentováno jako přednáška na XLVI. Diabetologických dnech v Luhačovicích, 22.-24.4.2010.
 32. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Ovlivňuje centrální dopaminergní tonus rizikové faktory aterosklerózy? Prezentováno jako přednáška na XIV. Kongresu o ateroskleróze ve Špindlerově Mlýně 9.-11.2010
 33. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Ovlivňuje centrální serotonin a dopamin jídelní chování a metabolické parametry? Prezentováno jako vyzvaná přednáška na 38. etologické konferenci v Kostelci nad Černými lesy 9.-12.11.2011, str. 21 ve Sborníku přednášek a abstrakt
 34. **Brunerová L**: Potravní preference, anxiozita, deprese. Prezentováno jako přednáška na XXVIII. mezinárodním kongresu SKVIMP 1.-3.3.2012 v Hradci Králové. Publikováno ve sborníku prezentací, vydal Euroverlag, v Plzni 2012, str. 69-70.
 35. **Brunerová L**, Potočková J, Šmejkalová V, Horáček J, Anděl M. Osobnost a potravní preference – studie s funkční magnetickou rezonancí, prezentováno jako přednáška na XLVIII. Diabetologických dnech v Luhačovicích, 18.-20.4.2012. DMEV, 2012, 15, suppl. 1: str.26
 36. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M.: Ovlivňuje centrální dopaminergní tonus metabolické parametry? Prezentováno na XXXV. Endokrinologických dnech v Bratislavě 4.-6.10. 2012 jako přednáška. DMEV, 2012: 15(3): str. 4
 37. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Suchý J.: Výživa ve sportu. Prezentováno jako přednáška na XXIX. Mezinárodní kongres SKVIMP, 7.-9.3.2013 v Hradci Králové. Publikováno ve Sborníku prezentací VVIX. Mezinárodní kongres SKVIMP, 2013, Euroverlag: str. 51-53, ISBN 978-80-7177-975-979
-