

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



**ZMĚNY ENDOKRINNÍ FUNKCE A ZÁNĚTLIVÉHO PROFILU
TUKOVÉ TKÁNĚ A PERIFERNÍCH MONOCYTŮ U PACIENTŮ
S OBEZITOU: VLIV FYZICKÉ AKTIVITY A BARIATRICKÉ
CHIRURGIE**

MUDr. Pavel Trachta

Praha 2017

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: **prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.**

Školící pracoviště: **3. interní klinika endokrinologie a metabolismu 1.LF UK a Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 1, Praha 2, 128 00**

Školitel: **prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.**

Obsah:

Abstrakt (CZ).....	4
Abstrakt (EN).....	5
1. ÚVOD.....	6
2. HYPOTÉZA A CÍLE PRÁCE.....	9
3. MATERIÁL A METODIKA.....	10
4. VÝSLEDKY.....	12
5. DISKUSE.....	13
6. ZÁVĚRY.....	20
7. LITERATURA.....	23
8. TABULKY.....	28
9. SEZNAM PUBLIKACÍ.....	36

ABSTRAKT (CZ)

Výzkum na poli obezity, diabetes mellitus a jejich komplikací se v posledních letech stále více orientuje na patofyziologické mechanismy jejich vzniku a možnosti jejich ovlivnění. Cílem předkládané práce bylo prozkoumat vliv dvou odlišných intervencí - tubulizace žaludku a fyzické aktivity - na antropometrické, biochemické, hormonální parametry a mRNA expresi vybraných prozánětlivých faktorů v podkožní tukové tkáni společně s mRNA expresí v periferních monocytech u pacientek, které podstoupily tubulizaci žaludku.

Do studie s fyzickou aktivitou bylo zařazeno celkem 15 obézních žen s arteriální hypertenzí, které podstoupily 3měsíční cvičební program, který zahrnoval 30 min aerobního cvičení třikrát týdně. Do druhé studie s tubulizací žaludku bylo zařazeno celkem 13 obézních žen, které byly sledovány po dobu 2 let po výkonu.

Získané výsledky naznačují, že v obou studiích měly obézní ženy před intervencí zvýšenou mRNA expresi prozánětlivých cytokinů, adipokinů, chemokinů a chemokinových receptorů ve srovnání s kontrolními skupinami. Obě intervence vedly ke zlepšení antropometrických parametrů a systémového subklinického zánětu. Studie s fyzickou aktivitou neměla žádný vliv na krevní tlak, lipidový profil a relativní genovou expresi komponent renin-angiotenzin-aldosteronového systému a jiných prozánětlivých faktorů v podkožní tukové tkáni. Po 3 měsících cvičebního režimu došlo k signifikantnímu zvýšení genové exprese aquaporinu-3. Ve studii, kde obézní ženy podstoupily tubulizaci žaludku, došlo po dvou letech sledování ke zlepšení metabolického profilu pacientek a k poklesu zvýšeně exprimovaných prozánětlivě působících chemokinových receptorů, chemokinů a jiných prozánětlivě působících faktorů v podkožní tukové tkáni. Tubulizace žaludku naopak signifikantně nezměnila zvýšený expresní profil chemotaktických a prozánětlivých cytokinů a jejich korespondujících receptorů v periferních monocytech, což se může podílet na částečném přetrvávání prozánětlivého stavu a pozdějších metabolických komplikací u obézních pacientů.

Klíčová slova: obezita - subklinický zánět - fyzická aktivita - tubulizace žaludku - chemokiny - periferní monocyty

ABSTRACT (EN)

Research in the field of obesity, diabetes mellitus and their complications in recent years is increasingly focused on pathophysiological mechanisms of their onset and potential prevention and treatment. The aim of the present work was to evaluate the effects of two different interventions - sleeve gastrectomy and physical activity - on anthropometric, biochemical, hormonal parameters and mRNA expression of proinflammatory factors in subcutaneous adipose tissue along with mRNA expression in peripheral blood monocytes in patients who underwent sleeve gastrectomy.

A total of 15 obese women with hypertension were included into the physical activity study. These patients underwent a 3-month training program, which included 30 minutes of aerobic exercise three times a week. 13 obese women were included into sleeve gastrectomy study and were followed-up for 2 years after surgery.

Our results indicate that in both studies obese groups had at baseline significantly increased mRNA expression of proinflammatory cytokines, adipokines, chemokines and chemokine receptors relative to control groups. Both interventions decreased body weight and low-grade inflammation. Physical activity had no significant effect on blood pressure, lipid profile and mRNA expression of the components of the renin-angiotensin-aldosterone system and other proinflammatory factors in subcutaneous adipose tissue. Three months of exercise program significantly increased mRNA expression of aquaporin-3. In the laparoscopic sleeve gastrectomy study, a bariatric procedure improved metabolic profile of patients and reduced mRNA expression of up-regulated proinflammatory chemokine receptors, chemokines and other proinflammatory factors in subcutaneous adipose tissue. In contrast, laparoscopic sleeve gastrectomy did not affect up-regulated proinflammatory expression in peripheral blood monocytes even 2 years after operation. Ongoing inflammatory response in circulating monocytes thus may contribute to partial persistence of metabolic complications in obese patients after surgery.

Key words: obesity - subclinical inflammation - physical activity - Sleeve gastrectomy - chemokines - peripheral monocytes

1. ÚVOD

Nadváha a obezita jsou Světovou zdravotnickou organizací (WHO) definovány jako abnormální nebo excesivní akumulace tukové tkáně, která může vést ke změně či poškození zdraví (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>). Podstatou obezity je nadměrné množství tukové tkáně nejen v podkožní, ale i viscerální lokalizaci; kromě toho se triacylglyceroly a jiné lipidové metabolity ukládají i do různých parenchymových a jiných orgánů (játra, pankreas, kosterní sval, myokard). Obezita je považována za pandemii 21. století s rychle rostoucí prevalencí a s ní souvisejícím nárůstem metabolických komplikací, což v současnosti představuje celosvětově jeden z největších zdravotních i sociálně-ekonomických problémů [1]. Podle údajů Světové zdravotnické organizace bylo v roce 2011 obezitou postiženo celosvětově cca 500 milionů lidí, přičemž se předpokládá, že se toto číslo do roku 2030 ještě zdvojnásobí (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>). Ve snaze o lepší pochopení etiopatogenezy těchto onemocnění a navržení účinnějších možností jejich prevence a léčby se pozornost výzkumníků začala zaměřovat na mechanismy, které se podílejí na řízení metabolických procesů a mechanismy, které jsou zodpovědné za vznik prozánětlivého stavu. Kromě tukové tkáně se na těchto procesech podílejí imunokompetentní buňky (cytokiny, chemokiny), kosterní svaly (myokiny), játra (hepatokiny), nebo další orgány trávicího traktu (inkretiny). Dalším procesem pojícím obezitu s metabolickými onemocněními, jako je diabetes mellitus 2. typu a jeho komplikace je subklinický zánět, charakterizovaný zvýšenou produkcí prozánětlivých faktorů, avšak bez přítomnosti klinických příznaků zánětu. Za základní příčinu vzniku lokální zánětlivé reakce v tukové tkáni je považována její infiltrace imunokompetentními buňkami, zejména makrofágy [2, 3]. Tuková tkáň obézních jedinců je více infiltrována imunokompetentními buňkami, které tam vstupují v důsledku zvýšeného odumírání hypertrofických adipocytů, což má za následek rozvoj tzv. subklinického zánětu, při kterém jsou lokálně a posléze i do systémové cirkulace uvolňovány faktory vedoucí k chronické systémové zánětlivé reakci [4]. Přesné mechanismy odpovědné za začátek a následný proces vstupu cirkulujících mononukleárních buněk do tukové tkáně obézních jedinců nejsou zatím jednoznačně objasněny. Jednu z významných rolí při vzájemné interakci a komunikaci mezi periferními krevními elementy a buňkami tukové tkáně však pravděpodobně hrají cytokiny s chemotaktickými vlastnostmi, označované jako chemokiny, a jejich

příslušné receptory, jejichž funkcí je stimulace vstupu imunokompetentních buněk do oblasti zánětu a tkáňového poškození. Ovlivňování chemotaktických a jiných prozánětlivých faktorů vycházejících z tukové tkáně může proto představovat cestu k ovlivnění nepříznivých reakcí odpovědných za rozvoj metabolických komplikací, což by mělo zásadní význam pro zvýšení účinnosti stávajících léčebných strategií, snížení komplikací a zlepšení celkové prognózy pacientů. Obezita může být léčebně ovlivněna v zásadě pěti způsoby – fyzickou aktivitou, dietou, psychoterapií, podáváním antiobezitik a chirurgicky. Fyzická aktivita je dle WHO definována jako každý tělesný pohyb zprostředkovaný příčně pruhovaným svalstvem, který vyžaduje energetický výdej. Nedostatek fyzické aktivity byl identifikován jako čtvrtý hlavní rizikový faktor celosvětové úmrtnosti [5]. Fyzická aktivita patří k základním nefarmakologickým léčebným postupům jak léčby obezity, tak i ostatních složek metabolického syndromu, tj. diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze a dyslipidémie. Za prudký vzestup incidence obezity, diabetes mellitus 2. typu a prakticky všech složek metabolického syndromu ve vyspělých státech Evropy a Severní Ameriky v posledních třiceti letech je kromě snadné dostupnosti vysoce energetických potravin a nápojů významně spoluodpovědná změna životního stylu s výrazným omezením fyzické aktivity [6]. Pravidelné fyzické aktivitě se v dospělé populaci věnuje pouze asi deset až patnáct procent lidí. Ukazuje se, že tělesná inaktivita představuje závažnější zdravotní riziko než obezita [7]. Metabolický prospěch z fyzické aktivity je zřejmý i nezávisle na hmotnostním poklesu. Celá řada epidemiologických studií prokázala, že fyzická aktivita je jedním z neúčinnějších opatření proti vzniku obezity, diabetes mellitus 2. typu a chronických kardiovaskulárních komplikací [8, 9]. Pravidelná fyzická aktivita může oddálit rozvoj diabetu u vysoce rizikových pacientů s porušenou glukózovou tolerancí [10]. Ve studii Knowlera a kol. měla fyzická aktivita větší vliv na prevenci vzniku diabetu než léčba metforminem [10]. Zatímco jednorázové cvičení s velkou intenzitou je spojeno s krátce trvající zánětlivou reakcí [11], pravidelné cvičení má déletrvající protizánětlivý efekt [12, 13]. I když některé mechanismy pozitivního účinku fyzické aktivity na zlepšení metabolického a kardiovaskulárního zdraví byly již objasněny [14], role tukové tkáně v tomto procesu zůstává stále nejasná. Jen málo prací se zabývalo vlivem fyzické aktivity na endokrinní funkci tukové tkáně, přičemž jejich výsledky nebyly jednoznačné. [15, 16]. Jedním z možných mechanismů odpovědných za příznivý efekt fyzické aktivity je ovlivnění subklinického zánětu.

Fyzická nečinnost vede k akumulaci viscerálního tuku a tím ke zvýšení oxidačního stresu a aktivaci kaskád prozánětlivých faktorů, které potencují rozvoj aterosklerózy.

Bariatrická chirurgie je jediná dlouhodobě efektivní léčba obezity s prokázaným účinkem na snížení morbidity a mortality [17-20]. Kromě výrazného poklesu hmotnosti bariatrická chirurgie dramaticky zlepšuje kompenzaci onemocnění spojených s obezitou, mezi které patří diabetes mellitus 2. typu, dyslipidémie, arteriální hypertenze, syndrom spánkové apnoe a řada dalších [17-19].

Dnešní bariatrická chirurgie používá metody restriktivní, při kterých dochází ke zmenšení objemu žaludku, a malabsorpční, charakterizované omezením resorbční plochy střeva, případně jejich kombinace. Mezi čistě restriktivní operace lze zařadit adjustabilní gastrickou bandáž (AGB) a nověji také vertikální gastrickou plikaci (VGP). Někteří autoři k čistě restriktivním metodám řadí ještě tubulizaci žaludku (sleeve gastrectomie – SG). U tubulizace žaludku však byl kromě restrikce a zrychleného vyprazdňování tubulizovaného žaludku do duodena prokázán i efekt hormonální s poklesem sérových koncentrací ghrelinu produkovaného původně v resekované části žaludku [21]. Za čistě malabsorpční operaci je dnes považována biliopankreatická diverze typu Scopinaro (BPD/S) nebo typu duodenálního switchu (BPD/DS). Tubulizace žaludku je v současnosti bariatrická metoda, která je používána v podobné frekvenci, jako doposud nejčastěji používaný typ bypassové operace Roux-en-Y gastrický bypass (RYGBP). Většina autorů jej považuje za kombinovanou restriktivně-malabsorpční metodu [22]. Tubulizace žaludku – sleeve gastrectomy (SG) – je restriktivní operace vyřazující díky odnětí žaludečního fundu zdroj produkce orexigenního hormonu ghrelinu [21]. Hlavním efektem je podobně jako u gastrické bandáže zmenšení objemu žaludku a tím redukce množství přijímané stravy. Principem tubulizace žaludku je chirurgické odstranění téměř celého velkého zakřivení žaludku včetně buněk produkujících ghrelin. Zbýlý žaludek má podobu trubice o objemu 80-120 ml (v závislosti na typu použité kalibrační sondy a velikosti ponechaného antra). Množství stravy, které je možné sníst najednou, je mnohonásobně menší, než bylo před operací. Tubulizace žaludku vede ke snížení plazmatických hladin ghrelinu o 40-70%, což vysvětluje vyšší účinnost této metody ve srovnání s gastrickou bandáží [21, 23]. Předchozí práce ukázaly, že laparoskopická tubulizace žaludku má pozitivní efekt na antropometrické parametry [24], zlepšení inzulinové rezistence, kontrolu diabetu, zlepšení lipidogramu a krevního tlaku [25].

Jedním z potenciálních procesů vedoucích k pozitivním metabolickým efektům tubulizace žaludku a dalších bariatrických výkonů může být i zlepšení subklinického zánětu v různých tkáních [20], nicméně je třeba zmínit, že přesné patofyziologické mechanismy odpovědné za tyto příznivé účinky nejsou doposud objasněny [25, 26].

2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Při koncipování naší práce jsme vycházeli z předpokladu, že intervence v podobě fyzické aktivity a tubulizace žaludku mohou ovlivnit subklinický zánět a zlepšit metabolický profil obézních pacientů. U obézních pacientů, kteří podstoupili tubulizaci žaludku jsme předpokládali, že mezi podkožní tukovou tkání a periferními monocyty u obézních pacientů bude jistá forma interakce zprostředkovaná chemotaktickými a dalšími prozánětlivými faktory, která bude přispívat k lokální i systémové zánětlivé reakci. Taktéž jsme předpokládali, že u obézních pacientek s arteriální hypertenzí, které podstoupily cvičební režim, mohou být pozitivní účinky na pokles hodnot krevního tlaku a metabolický profil pacientů způsobeny ovlivněním mRNA exprese tkáňově specifického renin-angiotenzin-aldosteronového systému v podkožní tukové tkáni a prozánětlivých faktorů a jejich receptorů v podkožní tukové tkáni.

Specifické cíle naší práce byly následující:

- Zkoumat možnou interakci mezi podkožní tukovou tkání a periferními monocyty, která může hrát důležitou roli v etiopatogenezi subklinického zánětu u obézních pacientů
- Pomocí vybraných intervencí – fyzické aktivity a tubulizace žaludku studovat vliv na snížení prozánětlivého a chemotaktického profilu v podkožní tukové tkáni obézních pacientů
- Zhodnotit, zda a do jaké míry se může aerobní fyzická aktivita podílet na poklesu hodnot krevního tlaku a posoudit, do jaké míry je ovlivněna mRNA exprese renin-angiotenzin-aldosteronového systému v podkožní tukové tkáni pod vlivem cvičebního režimu
- Zhodnotit, zda změny cirkulujících sérových koncentrací prozánětlivých faktorů, nebo mRNA exprese vybraných chemokinů a cytokinů v podkožní tukové tkáni a cirkulujících monocytech mohou vysvětlovat pozitivní vliv tubulizace žaludku na metabolickou kompenzaci u obézních pacientů

3. MATERIÁL A METODIKA STUDIE

Předkládána práce je tvořena 2 studii. Do první studie zkoumající vliv tříměsíční fyzické aktivity na sérové koncentrace prozánětlivých faktorů a tkáňovou expresi systému renin-angiotenzin-alosteron a jiných vybraných faktorů bylo zařazeno 15 obézních pacientek bez DM2 s arteriální hypertenzí a 15 zdravých kontrolních subjektů s normální hmotností. Do druhé studie, která posuzovala vliv laparoskopické tubulizace žaludku na prozánětlivý profil v podkožní tukové tkáni a periferních monocytech bylo zařazeno celkem 13 obézních žen bez DM2 a 18 zdravých kontrolních subjektů s normální hmotností. Sérové koncentrace vybraných faktorů v obou studiích byly měřeny komerčními ELISA a RIA kity. K analýze mRNA exprese vybraných genů v podkožní tukové tkáni a periferních monocytech byla použita metoda RT-PCR. Zvolené intervence zahrnovaly tříměsíční fyzickou aktivitu a laparoskopickou tubulizaci žaludku. K analýze byl ve studii s fyzickou aktivitou zvolen panel 46 genů pro faktory účastnící se zánětlivých reakcí, inzulinové signální kaskády a řízení krevního tlaku. Ve studii obézních pacientek, které podstoupily laparoskopickou tubulizaci žaludku byl k analýze zvolen panel 45 genů s důrazem na chemotaktické působky podílející se na regulaci vstupu imunokompetentních buněk do tukové tkáně. Relativní genová exprese vybraných genů byla stanovena pomocí RT PCR ve studii s fyzickou aktivitou ve vzorcích podkožní tukové tkáně za bazálních podmínek a po 3 měsících fyzické aktivity. Ve studii, která hodnotila vliv laparoskopické tubulizace žaludku u obézních pacientek, byla mRNA exprese stanovována v podkožní tukové tkáni a v izolovaných periferních monocytech za bazálních podmínek a v 6, 12 a 24 měsíci po LSG.

U všech vyšetřovaných subjektů byla změřena tělesná výška a hmotnost a vypočítán body mass index (BMI – hmotnost v kg/výška v m²). Ve studii s fyzickou aktivitou byly základní biochemické parametry stanoveny standardními laboratorními metodami. Sérové koncentrace FABP-4, rezistinu, leptinu a adiponektinu byly měřeny komerčními ELISA kity. Sérové koncentrace C-reaktivního proteinu byly stanoveny vysoce citlivou analýzou. Sérové koncentrace inzulinu byly měřeny komerčním RIA kitem.

Všem subjektům, kteří podstoupili cvičební program, bylo změřeno složení těla a procento tělesného tuku bioimpedancí. Obézním pacientům byl změřen jednorázově

krevní tlak v sedící pozici sfygmomanometrem a 24 hodinovým měřením krevního tlaku, které bylo provedeno pomocí oscilometrického zařízení, které měřilo krevní tlak po 20 min v průběhu dne (od 6. hodiny ranní do 22. hodiny večerní) a každých 30 min v průběhu noci (od 22. hodiny večerní do 6. hodiny ranní). Kontrolní skupině byl změřen tlak jednorázově.

Ve skupině žen, které podstoupily laparoskopickou tubulizaci žaludku byly základní biochemické parametry stanoveny standardními laboratorními metodami. Sérová koncentrace adiponektinu byla měřena komerčním RIA kitem a sérové koncentrace C-reaktivního proteinu byly stanoveny vysoce citlivou analýzou. Sérové koncentrace leptinu a rezistinu byly měřeny komerčními ELISA kity. Sérové koncentrace inzulinu byly měřeny komerčním RIA kitem.

Biopsie podkožní tukové tkáně byla v obou studiích prováděna u pacientek z abdominální oblasti pomocí aspirační jehlové biopsie, přičemž každé z pacientek bylo odebráno přibližně 200-1000 mg tukové tkáně. Ke studiu exprese všech vybraných genů v obou studiích byly odebírány vzorky podkožní tukové tkáně před intervencí a po 3 měsících fyzické aktivity, respektive po 6, 12, 24 měsících v případě laparoskopické tubulizace žaludku.

Ve studii s laparoskopickou tubulizací žaludku byly monocyty z periferní krve izolovány magnetickou izolační metodou za použití magnetických mikrokuliček značených monocytovým antigenem CD14 (metoda MiniMacs). Stanovení mRNA exprese bylo provedeno pomocí real-time PCR za využití panelu TaqMan® Custom Array. Všechna klinická a laboratorní vyšetření byla prováděna na III. interní klinice VFN ve spolupráci s Ústavem klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN.

Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí programu SigmaStat (SPSS Inc., USA). Jednotlivé parametry byly vyjádřeny jako průměr \pm SEM (standard error of the mean – střední chyba průměru). Za statisticky významné byly považovány rozdíly a korelace, kde p bylo menší než 0,05. Ve studii s fyzickou aktivitou k porovnání rozdílů v genových expresích, antropometrických, biochemických a hormonálních parametrech ve skupině obézních subjektů a kontrolní skupinou byla použita jednocestná analýza rozptylu (One-way ANOVA) následována Dunnettovou metodou mnohonásobného porovnávání s kontrolní skupinou, nebo Kruskal-Wallisova jednocestná ANOVA následována Dunnovým testem. K zjištění rozdílu ve skupině

obézních žen před a po cvičení byl použit párový t-test nebo neparametrický Wilcoxonův test. Závislost mezi jednotlivými faktory byla hodnocena pomocí Spearmanova nebo Pearsonova korelačního testu. Ve druhé studii s laparoskopickou tubulizací žaludku byla k porovnání rozdílů v genových expresích, antropometrických, biochemických a hormonálních parametrech ve skupině obézních subjektů před a po laparoskopické tubulizaci žaludku a kontrolní skupinou použita jednocestná analýza rozptylu (One-way ANOVA) následována Holm-Sidakovým testem. Rozdíly mezi obézními ženami před a po laparoskopické tubulizaci žaludku byla hodnoceny pomocí ANOVA následované Dunnovým testem. K vyloučení tzv. falešně pozitivních hodnot byla použita Benjamini-Hochbergova metoda pro mnohočetné testování genové exprese v periferních monocytech a podkožní tukové tkáni.

4. VÝSLEDKY

Ve studii s fyzickou aktivitou měla před zahájením intervence obézní skupina oproti kontrolní skupině signifikantně vyšší tělesnou hmotnost, BMI, procento tuku v těle, obvod pasu a boků, zvýšenou glykémii na lačno, sérové triacylglyceroly, CRP, IA, inzulin, leptin, FABP-4 a HOMA index (*Tabulka 1*) současně se zvýšenou expresí chemokinů (CCL-2, -3, -4, -17), CD68, apelinem, angiopoetinem 1, IGF1R, CD40-ligand, IL10 a STAT3 v podkožní tukové tkáni (*Tabulka 2*). Exprese genů renin-angiotenzin-aldosteronového systému v podkožní tukové tkáni se mezi skupinami nelišila. Po 3 měsících pravidelné fyzické aktivity došlo k signifikantnímu zlepšení všech antropometrických parametrů, glykémie nalačno, CRP a HOMA indexu. Sérové koncentrace adiponektinu, leptinu, FABP-4 a inzulinu se nezměnily (*Tabulka 1*). Po intervenci nedošlo kromě zvýšení mRNA exprese AQP-3 k žádné jiné signifikantní změně v expresi vybraných genů v podkožní tukové tkáni (*Tabulka 2*).

Ve druhé studii s laparoskopickou tubulizací žaludku byly před intervencí zjištěny signifikantně zvýšené sérové koncentrace prozánětlivých faktorů hsCRP (0.42 ± 0.58 vs. 1.45 ± 0.85 mg/l; $p < 0.05$) ve srovnání s kontrolní skupinou. mRNA exprese makrofágového antigenu CD68, cytokinů (IL-10, IL-18), chemokinů (CCL-3, -17, -22) a chemokinového receptoru CCR1 byly zvýšené, zatímco mRNA exprese adiponektinového receptoru 2 (ADIPOR2), JUN protoonkogenu, NF κ B2 a vaskulárního endoteliálního růstového faktoru A (VEGFA) byla snížena v SCAT obézních žen ve srovnání se zdravými kontrolami. V periferních monocytech (PM)

byla zjištěna zvýšená exprese CD68, chemokinových receptorů (CCR-1, CCR-2, CCR-3) a jiných prozánětlivých receptorů (TLR-2, TLR-4, TNFRSF1A), makrofágový migrační inhibiční faktor (MIF), ICAM-1, PPAR α a ADIPOR2 ve skupině obézních ve srovnání s kontrolní skupinou. Po 24 měsících po provedení LSG došlo ke snížení tělesné hmotnosti (BMI 42.3 ± 4.1 vs. 33.0 ± 6.0 kg/m²; $p < 0.05$) a zlepšení lipidového profilu (LDL cholesterol 2.76 ± 1.06 vs. 2.37 ± 1.10 mmol/l; $p < 0.05$; TAG 1.71 ± 0.83 vs. 0.95 ± 0.56 mmol/l; $p < 0.05$) bez signifikantního vlivu na glykémii (4.99 ± 0.80 vs. 5.18 ± 0.83 mmol/l; $p < 0.05$) nebo parametry inzulinové rezistence (HOMA-IR 8.51 ± 4.83 vs. 7.24 ± 4.98 ; $p < 0.05$ – *Tabulka 3*). V podkožní tukové tkáni LSG snížila mRNA expresi téměř všech bazálně zvýšených chemokinů, chemokinových receptorů a prozánětlivých faktorů (CCL-3, CCL-17, CCL-22, CCR-1, CCR-4, CD68, IL-1B, IL-18) s maximem změn ve 12. a 24. měsíci po operaci (*Tabulka 4*). V kontrastu s tím byl prokázán jen minimální efekt na prozánětlivý profil v periferních monocyttech (*Tabulka 5*) v průběhu celé studie s přetrvávajícím zvýšením mRNA exprese téměř všech faktorů, jako je MIF, TLR-2, TLR-4 (*Tabulka 6*) a jiných prozánětlivých působků a jejich receptorů.

5. DISKUZE

Jak bylo prokázáno v četných experimentálních i klinických studiích, terapie obezity fyzickou aktivitou a bariatrickou chirurgií má u obézních jedinců výrazné pozitivní metabolické účinky. Patofyziologické mechanismy stojící za uvedenými účinky však dosud nejsou zcela přesně objasněny. Tubulizace žaludku patří mezi restriktivní bariatrické operace s vlivem na tělesnou hmotnost, kontrolu glykémie a jiné metabolické parametry, které se zlepšují i u jiných restriktivních metod (např. gastrická bandáž žaludku). Kromě zlepšení v důsledku snížení hmotnosti však může mít tato operace i další vlivy, na snížení hmotnosti relativně nezávislé.

V naší práci měla tubulizace žaludku pozitivní vliv na celkový metabolický stav organismu, mimo jiné významně zlepšila prozánětlivý profil podkožní tukové tkáně u obézních žen, ačkoliv neměla žádný vliv na zvýšenou expresi prozánětlivě působících genů v periferních monocyttech v průběhu dvouletého sledování. Naše data ve shodě s jinými pracemi naznačují, že jedním z mechanismů, které se mohou podílet na metabolickém zlepšení pacientek po tubulizaci žaludku může být zmírnění chronického zánětlivého stavu a to zejména v podkožní tukové tkáni [20]. Jiné práce

prokázaly, že tubulizace žaludku může mít pozitivní vliv na antropometrické parametry [24], stejně tak jako na parametry inzulínové rezistence, kontrolu glykémie u pacientů s diabetem 2. typu, sérové koncentrace lipidů [25] a hodnoty krevního tlaku [27]. V naší studii tubulizace žaludku významně snížila tělesnou hmotnost, zlepšila lipidový profil pacientek a snížila systémový subklinický zánět, který byl měřen pomocí hsCRP. V průběhu dvouletého pozorování pacientek nebyl pozorován vliv na parametry glukózového metabolismu (glykémie na lačno, HbA1c, HOMA index). Tento efekt může být vysvětlen tím, že obezní pacientky ve sledované skupině neměly poruchu glukózového metabolismu. Pozitivní efekt tubulizace žaludku přetrvával po celou dobu studie, ačkoliv byl pozorován nesignifikantní trend ke zvyšování BMI a glykémie na konci dvouletého sledování. V souladu s jinými pracemi [28-31], které byly publikovány na toto téma, jsme na počátku studie před operací prokázali zvýšenou expresi chemotakticky působících cytokinů v podkožní tukové tkáni tedy CC chemokinů 3, 17 a 22 s korespondujícím zvýšením odpovídajících chemokinových receptorů (CCR-1, -2, -3) a jiných prozánětlivě působících receptorů (TLR-2, TNFRS1A) v periferních monocytech obezních žen. Zvýšená exprese markeru makrofágů CD68 ukazuje na zvýšenou akumulaci imunokompetentních buněk v podkožní tukové tkáni obezních jedinců, což může dále přispívat k progresi lokálního subklinického zánětu. Zvýšená exprese prozánětlivě působícího cytokinu IL-18, stejně tak jako zvýšená exprese protizánětlivě působícího cytokinu IL-10 naznačují, že tuková tkáň obezních jedinců je infiltrována nikoliv pouze M1-makrofágy, které produkují prozánětlivé cytokiny, ale také protizánětlivě působícími makrofágy M2, kdy IL-10 je jedním z typických cytokinů produkovaných těmito buňkami [32, 33]. Výsledky naší práce naznačují přítomnost silného prozánětlivého a chemotaktického stavu makrofágů a jiných buněk imunitního systému v podkožní tukové tkáni obezních pacientek, což naznačuje, že obezita jako taková i bez poruchy glukózového metabolismu je schopna zvýšit chemoatrakční potenciál podkožní tukové tkáně. Poměrně překvapivým zjištěním naší studie je skutečnost, že tubulizace žaludku kromě výrazného zlepšení prozánětlivého profilu v podkožní tukové tkáni neměla žádný vliv na zvýšenou expresi prozánětlivě působících genů a jiných prozánětlivě působících působků v periferních monocytech. Po tubulizaci žaludku došlo ke snížení exprese prozánětlivě působících chemokinů a markeru makrofágů CD68, což ukazuje na sníženou chemoatrakční schopnost a redukci infiltrace podkožní tukové tkáně

imunokompetentními buňkami. Tento efekt u zvýšené exprese prozánětlivě působících chemokinů a jiných prozánětlivých receptorů nebyl přítomen v periferních monocytech v průběhu celého období sledování po operaci. Tato data jsou v rozporu s výsledky jiné naší práce u obézních pacientů s diabetem 2. typu, u kterých krátkou dobu trvající nízkokalorická dieta (3 týdny nízkokalorické diety – energetický příjem 2500 kJ/den) navodila signifikantní a konzistentní snížení zvýšené mRNA exprese všech chemokinových a cytokinových receptorů v periferních monocytech tukové tkáně a podobnou, i když méně vyjádřenou změnu v expresním profilu zvýšeně exprimovaných chemokinů v podkožní tukové tkáni [31]. Jeden zřejmý rozdíl mezi studii, který by částečně mohl vysvětlit tento rozdíl, je přítomnost diabetu ve skupině žen v práci s nízkokalorickou dietou. Nicméně tato zjištění naznačují, že chemotaktický profil v periferních monocytech může být více ovlivněn krátkodobými změnami v energetickém příjmu (které jsou charakteristické pro nízkokalorickou dietu), zatímco prozánětlivý a chemoatrakční profil v podkožní tukové tkáni může být více ovlivněn dlouhodobým poklesem tělesné hmotnosti, jaký je přítomen po tubulizaci žaludku. Podkožní tuková tkáň může být primárním místem, kde dochází k metabolicky pozitivním změnám u dlouhodobější redukce tělesné hmotnosti po tubulizaci žaludku, zatímco periferní monocyty mohou hrát důležitou roli v perzistenci, nebo recidivě subklinického zánětu po tubulizaci žaludku [34].

S výjimkou změny v chemoatrakčním profilu mohou být do perzistence prozánětlivého stavu zahrnuty i jiné specifické mechanismy v periferních monocytech. Toll-like receptory jsou jednou z klíčových komponent vrozeného imunitního systému a jsou silně exprimovány na monocytech. Podílejí se na patogenezi inzulinové rezistence u zvířecích modelů [35, 36] a zprostředkovávají prozánětlivý stav v cévách a inzulinovou rezistenci u dietou-indukované obezity [37]. Aktivace Toll-like receptorů v adipocytech byla asociována se vznikem inzulinové rezistence u obézních a s následným rozvojem diabetu 2. typu [38]. Vysoké koncentrace glukózy a volných mastných kyselin v krvi mohou zvyšovat aktivaci a expresi TLR2 a TLR4, což vede k vyšší aktivaci prozánětlivé signální kaskády spjené s nukleárním faktorem (NF)- κ B [39]. V naší práci jsme pozorovali signifikantní zvýšení mRNA exprese TLR2, TLR4 a NF κ B2 v periferních monocytech obézních pacientek ve srovnání se zdravými kontrolními ženami před operací a toto zvýšení přetrvávalo po celou dobu sledování. Perzistentní zvýšení exprese Toll-like receptorů

v monocytech pacientů s obezitou naznačuje přetrvávající aktivaci TLR-stresové prozánětlivé osy v periferních monocytech.

Jiným faktorem, který se může podílet na přetrvávajícím prozánětlivém stavu po tubulizaci žaludku, může být makrofágový migrační inhibiční faktor (MIF). Tento ubikviterní prozánětlivý cytokin hraje roli při vzniku řady zánětlivých onemocnění [40-42]. Jeho deficit má za následek sníženou infiltraci makrofágů do bílé tukové tkáně a pokles systémového chronického zánětu a subklinického lokálního chronického zánětu v různých orgánech [43]. Zvýšená exprese tohoto prozánětlivého cytokinu v periferních monocytech byla pozorována u obézních pacientek i v naší studii, a to po celou dobu sledování.

U obézních žen, které podstoupily tubulizaci žaludku, jsme tedy prokázali, že jejich podkožní tuková tkáň a periferní monocyty vykazují silný chemoatrakční a prozánětlivý profil spolu se zvýšením exprese chemotaktických faktorů a jejich odpovídajících receptorů. Tubulizace žaludku zlepšila metabolickou kontrolu pacientek a snížila jejich systémový subklinický zánět. Tento efekt byl spojen se zlepšením expresního profilu chemokinů, chemokinových receptorů a prozánětlivě působících cytokinů v podkožní tukové tkáni, ale nikoliv v periferních monocytech.

V druhé práci, bylo nejdůležitějším zjištěním, že tři měsíce pravidelné fyzické aktivity signifikantně snížily tělesnou hmotnost a obsah tuku v organizmu, systémový subklinický zánět a inzulinovou rezistenci bez významného vlivu na endokrinní funkci podkožní tukové tkáně, krevní tlak a sérové koncentrace lipidů. Tyto zjištění jsou ve shodě i s jinými pracemi, které zkoumaly vliv fyzické aktivity na expresi různých adipokinů v podkožní tukové tkáni. Práce Polaka et al. zkoumala vliv dvanáctitýdenní fyzické aktivity u osmi obézních postmenopauzálních žen na expresi vybraných adipokinů v podkožní tukové tkáni. Tyto ženy zredukovaly v průběhu cvičebního režimu svoji hmotnost o cca 5 kg, ale nebyla zjištěna žádná signifikantní změna v relativní genové expresi adiponektinu, leptinu, IL-6, nebo TNF- α v podkožní tukové tkáni [44]. Další práce sledovala vliv dvanáctitýdenní fyzické aktivity u dvanácti obézních mužů středního věku. Tato intervence nevedla k signifikantnímu poklesu hmotnosti a nedošlo ani k signifikantní změně relativní genové exprese adiponektinu, leptinu, IL-1 β , IL-6 a TNF- α [45]. Christiansen et al. ve své dvanáct týdnů trvající intervenční studii s fyzickou aktivitou neprokázal ve skupině obézních pacientů

změnu v relativní genové expresi IL-6, MCP-1, MIP-1 α , TNF- α , leptinu v podkožní tukové tkáni a nebyla zjištěna ani žádná změna v markerech infiltrace tukové tkáně makrofágy CD 68 a CD 14 [46]. Výsledky těchto prací a naší studie naznačují, že endokrinní funkce podkožní tukové tkáně nejsou pravděpodobně primárně zodpovědné za zlepšení systémového subklinického zánětu a inzulínové rezistence popisované po pravidelné fyzické aktivitě. Obezita je typicky charakterizovaná nikoliv jen nadměrnou akumulací tukové tkáně, ale i hypertrofií adipocytů a zvýšenou produkcí prozánětlivých faktorů a faktorů přímo zhoršujících inzulínovou rezistenci, ke které dochází v tukové tkáni [47]. I v naší studii měla skupina obézních pacientek s arteriální hypertenzí zvýšenou expresi chemotaktických cytokinů (CC chemokiny 2, 3, 4 a 17) a makrofágového markeru CD68 ve srovnání s kontrolní skupinou. To naznačuje zvýšený prozánětlivý stav tukové tkáně u obézních pacientek a vyšší infiltraci tukové tkáně makrofágy, což je v souladu s výsledky naší práce s tubulizací žaludku a pracemi jiných autorů [30, 48]. Dále byla u obézních žen prokázána zvýšená relativní genová exprese protizánětlivě působícího IL-10, jednoho z fenotypických markerů protizánětlivých M2-makrofágů [32], naznačujících komplexní vliv obezity na zastoupení imunokompetentních buněk v tukové tkáni. Tyto výsledky naznačují přítomnost silného prozánětlivého a chemoatrakčního stavu podkožní tukové tkáně pro makrofágy a jiné imunokompetentní buňky u obézních pacientek nediabetiček s arteriální hypertenzí. Dalším zajímavým zjištěním naší práce je, že tři měsíce pravidelné aerobní fyzické aktivity neměly žádný vliv na zvýšeně exprimované chemokiny v podkožní tukové tkáni. To ukazuje na přetrvávající prozánětlivý a chemotaktický stav v podkožní tukové tkáni i po intervenci fyzickou aktivitou. Nedostatečný efekt tříměsíční pravidelné fyzické aktivity na prozánětlivý stav podkožní tukové tkáně v kombinaci se zlepšením systémového subklinického zánětu může mít několik vysvětlení. Za prvé, bylo doloženo, že podkožní tuková tkáň, která je největším tukovým depem v organismu, není metabolicky nejméně aktivním typem tukové tkáně s ohledem na systémové metabolické účinky [49]. Experimentální a klinické práce prokázaly, že hlavním místem produkce faktorů s prozánětlivým účinkem u obézních pacientů s diabetem 2. typu či bez něj je viscerální tuková tkáň [50, 51]. Ačkoliv studie u lidí, na rozdíl od experimentálních prací, přesvědčivě neukázaly, že viscerální tuková tkáň má větší prozánětlivý potenciál než podkožní tuková tkáň, bylo prokázáno, že redukce hmotnosti způsobená dietou, nebo cvičením je způsobená více úbytkem viscerální než

podkožní tukové tkáně [52, 53]. V naší práci byl signifikantní pokles viscerální tukové tkáně dokumentován snížením obvodu pasu, což předpokládá, že změny endokrinní funkce tukové tkáně by mohly být více vyjádřeny ve viscerální než v podkožní tukové tkáni. Na druhou stranu, nebyly zaznamenány žádné větší změny v cirkulujících sérových koncentracích námi vybraných adipokinů po třech měsících pravidelného cvičebního režimu. Dle našich výsledků je pravděpodobné, že změny endokrinní funkce tukové tkáně měly v naší studii zřejmě jen malý vliv na zlepšení subklinického zánětu a inzulínové rezistence.

Zvýšená exprese hlavních komponent renin-angiotenzin-aldosteronového systému, jako je angiotenzin-konvertující enzym, angiotenzinogen a angiotenzinový receptor typ 1 v tukové tkáni může ukazovat na etiopatogenetický vztah mezi obezitou a vznikem arteriální hypertenze [54]. V naší studii s fyzickou aktivitou měly všechny obézní pacientky arteriální hypertenzi. V porovnání se zdravou, kontrolní skupinou nebyl nalezen žádný signifikantní rozdíl v relativní genové expresi genu pro angiotenzin-konvertující enzym, angiotenzinogen a angiotenzinový receptor typ 1 v podkožní tukové tkáni ve srovnání s kontrolní skupinou jedinců s normálními hodnotami krevního tlaku. Tříměsíční fyzická aktivita neměla vliv na žádný z těchto parametrů. Tyto nálezy jsou ve shodě s prací Giacchettiho et al., který prokázal zvýšenou relativní genovou expresi pro angiotenzinogen a angiotenzinový receptor typ 1 ve viscerální ale nikoliv podkožní tukové tkáni obézních pacientů [55]. V jiné naší práci, která byla prováděna u kardiochirurgických pacientů, jsme neprokázali žádný rozdíl v relativní genové expresi složek renin-angiotenzin-aldosteronového systému v epikardiální a podkožní tukové tkáni, což předpokládá, že jejich regulace může být odlišná v různých typech tukové tkáně [56]. Tato data neukazují souvislost mezi zvýšenou produkcí komponent renin-angiotenzin-aldosteronového systému v podkožní tukové tkáni, obezitou a vznikem arteriální hypertenze.

Řada dlouhodobých studií sledovala vliv pravidelného cvičení na cirkulující hladiny lipidů prokázala zvýšené sérové koncentrace HDL-cholesterolu a snížené sérové koncentrace triglyceridů se změnami, které byly závislé na frekvenci a době trvání cvičení [57]. V naší studii byla pozorována pouze nesignifikantní tendence ke zlepšení těchto parametrů. Tento nedostatečný efekt cvičení může být vysvětlován malou frekvencí cvičení, která byla prováděna třikrát týdně a krátkou dobou

cvičebního programu, který trval celkem tři měsíce, zatímco v ostatních studiích byl cvičební program nastaven na šest a někdy i více měsíců [58]. Podobně jsme nepozorovali signifikantní změnu v hodnotách krevního tlaku po třech měsících cvičebního programu. Tento nálezn může být vysvětlen tím, že hypotenzivní medikace byla v průběhu trvání studie často měněna (většinou snižována) na základě změn krevního tlaku po dobu trvání studie. Tato zjištění v porovnání se změnami inzulínové senzitivity a systémového subklinického zánětu mohou ukazovat na to, že pro dosažení signifikantního zlepšení v hodnotách krevního tlaku a cirkulujících lipidů, může být nutné delší trvání fyzické aktivity, případně její vyšší frekvence či intenzita.

Jedinou signifikantní změnou v relativní genové expresi v rámci sledovaných genů v podkožní tukové tkáni po třech měsících fyzické aktivity bylo v naší studii zvýšení exprese genu pro aquaporin-3, což naznačuje jeho spojení s pravidelnou fyzickou zátěží. Aquaporiny jsou rodinou malých, hydrofobních, integrálních membránových proteinů exprimovaných v řadě tkání a zodpovědných za transport vody a glycerolu, migraci buněk, neuronální signalizaci a řadu dalších procesů [59]. Aquaporin 3 je silně exprimován v bazální vrstvě keratinocytů, kde se podílí na transportu vody a hydrataci podkožní tukové tkáně [60]. Některá data ukazují, že může být zapojen do řízení buněčné proliferace a to regulací transportu glycerolu. Jsou práce, které naznačují, že aquaporiny by mohly být zapojeny do změn proliferační aktivity tukové tkáně po fyzické aktivitě [61].

Cirkulující glycerol pochází z lipolýzy tukové tkáně, přijímané stravy a z glycerolu, který je reabsorbován v proximálních tubulech [62, 63]. Je důležitým metabolickým substrátem pro syntézu triacylglycerolů a v glukózové homeostáze, kdy se v procesu jaterní glukoneogeneze podílí na tvorbě glukózy při stavu lačnění [64]. Tuková tkáň představuje důležitý zdroj plazmatického glycerolu [62]. Doposud se předpokládalo, že hlavním kanálem pro glycerol je aquaporin-7 (AQP-7), ale nová data ukazují, že se na transportu glycerolu v adipocytech významnou měrou podílí i aquaporin-3 (AQP-3) a aquaporin-9 (AQP-9) [65, 66]. Možným důvodem přítomnosti několika glycerolových kanálů v adipocytech je skutečnost, že řízení lipidového a glukózového metabolismu je komplexní a složitý signalizační proces. Aquaporin-3 je přítomen v cytoplazmatické membráně a cytoplazmě [66], oproti ostatním aquaporinům, které jsou přítomny v plazmě, nebo v cytoplazmatické membráně. Mezi hlavní funkce aquaglyceroporinů v adipocytech patří kontrola vstřebávání a uvolňování glycerolu,

dvou klíčových kroků v syntéze triacylglycerolů (lipogenezi) a hydrolýze triacylglycerolů (lipolýze) [67]. Za okolností negativní energetické bilance, jako je hladovění, či fyzická aktivita jsou triacylglyceroly hydrolyzovány na glycerol a volné mastné kyseliny adipocytární triglyceridovou lipázou, stejně jako hormon-senzitivní lipoproteinovou lipázou a jsou uvolňovány do krevního oběhu. Katecholaminy (noradrenalin a adrenalin) řídí lipolýzu přes lipolytické β -adrenergní receptory ($\beta_{1, 2, 3}$) a antilipolytickými α_2 -adrenergními receptory [68]. Aquaporin-3 zvyšuje efflux glycerolu z 3T3-L1 myších adipocytů v závislosti na β -adrenergní stimulaci a jiných lipolytických stimulech a to přesunem cytoplazmatické frakce aquaporinu-3 do cytoplazmatické membrány [69, 70]. Bylo popsáno, že snížení exprese aquaporinů (AQP-3 a AQP-7), které se podílejí na effluxu glycerolu z adipocytu v podkožní tukové tkáni, vedlo k akumulaci glycerolu intracelulárně a vedlo ke zvětšení objemu adipocytu [65, 71, 72]. Bylo prokázáno, že obézní diabetici 2. typu mají větší změnu v expresním profilu aquaporinu-3, -7, -9 ve srovnání s normoglykemickými subjekty, což předpokládá, že řízení aquaglyceroporinů v lidské tukové tkáni více souvisí s inzulinovou rezistencí, než s obezitou [66]. Myši s vyřazeným genem pro aquaporin-3 se klinicky manifestovaly nefrogenním diabetem insipidus [73]. Jedinci mající homozygotní mutaci pro aquaporin-3 jsou buď obézní, nebo mají diabetes 2. typu [74, 75]. Jiné práce prokázaly, že relativní genová exprese aquaporinu-3 je významně zvýšená u nádorových onemocnění různých buněčných typů, jako jsou nádory kůže, jícnu, jazyka, kolorektálních tumorů a nádorů žaludku [76-80].

V kontextu s naší studií lze usuzovat, že zvýšení relativní genové exprese aquaporinu-3 po třech měsících fyzické aktivity u obézních žen mohlo být důsledkem zvýšení lipolytické aktivity podkožní tukové tkáně po tříměsíčním cvičebním režimu.

6. ZÁVĚR A SHRNUÍ VÝSLEDKŮ PRÁCE

Intenzivní výzkum věnující se obezitě, diabetes mellitus 2. typu a jiným metabolickým odchylkám, které se podílejí na rozvoji a urychlení procesu aterosklerózy a vzniku kardiovaskulárních onemocnění, přináší v poslední době velké množství informací o různých faktorech a mechanismech podílejících se na etiopatogenezi těchto chorob. Do této skupiny patří i celá řada faktorů s endokrinními účinky, které jsou produkovány podkožní a viscerální tukovou tkání a svým regulačním působením ovlivňují pochody ve většině metabolicky aktivních tkání a orgánů. Pozitivní vliv

některých z těchto faktorů na celkový metabolický profil z nich činí velice lákavý cíl nejrůznějších terapeutických intervencí. Přestože fyzická aktivita a bariatrická chirurgie patří k základním nefarmakologickým postupům v léčbě obezity, nejsou dosud známé detailní a jednoznačné údaje o přesných mechanismech, které vedou k pozitivním účinkům těchto dvou intervenčních metod. Subklinický zánět je považován za jeden z hlavních mechanismů integrujících obezitu, diabetes mellitus 2. typu a další komponenty metabolického syndromu. Hlavní úloha při vzniku lokálního zánětu v tukové tkáni a následně i systémové zánětlivé reakci je v současnosti připisována infiltraci tukové tkáně imunokompetentními buňkami, obzvláště makrofágy, pocházejícími z periferní cirkulace. Přesné mechanismy interakce tukové tkáně a periferních monocytů (prekurzorů tkáňových makrofágů) však nejsou dosud plně objasněny. Proto bylo jedním z cílů těchto dvou intervenčních studií přinést další poznatky o vlivu fyzické aktivity na expresi komponent renin-angiotenzin-aldosteronového systému a jiných prozánětlivých faktorů v podkožní tukové tkáni ve skupině obézních pacientek s arteriální hypertenzí a zhodnotit vliv fyzické aktivity na kompenzaci krevního tlaku a subklinický zánět. Ve druhé studii s obézními pacientkami jsme se ve snaze blíže charakterizovat vzájemnou souhru mezi tukovou tkání a periferními monocyty zaměřili na posouzení exprese chemotaktických a dalších prozánětlivých faktorů a jím odpovídajících receptorů v podkožní tukové tkáni a periferních monocytech obézních pacientek, které podstoupily laparoskopickou tubulizaci žaludku.

V naší studii s fyzickou aktivitou jsme ukázali, že sérové koncentrace vybraných prozánětlivých faktorů a prozánětlivě působících chemokinů v podkožní tukové tkáni jsou signifikantně zvýšené u obézních pacientů s arteriální hypertenzí v porovnání se štíhlými subjekty. Dále jsme prokázali, že tříměsíční fyzická aktivita vedla ke zlepšení antropometrických parametrů, zlepšení kompenzace arteriální hypertenze a k poklesu parametrů subklinického zánětu. Dalším zjištěním naší práce bylo, že fyzická aktivita nevedla k signifikantní změně v expresi komponent systému renin-angiotenzin-aldosteron a jiných prozánětlivě a protizánětlivě působících genů v podkožní tukové tkáni. Došlo však ke zvýšení genové exprese aquaporinu-3.

V naší další intervenční studii u obézních pacientek, které podstoupily laparoskopickou tubulizaci žaludku, jsme prokázali, že podkožní tuková tkáň u obézních pacientek zvýšeně exprimuje celou paletu chemotaktických a

prozánětlivých cytokinů. U těchto obézních pacientek jsme zároveň v cirkulujících periferních monocytech prokázali nadměrnou expresi korespondujících chemokinových a cytokinových receptorů. Laparoskopická tubulizace žaludku v průběhu 2letého sledování zlepšila antropometrické parametry, metabolický a zánětlivý stav, což bylo z části zprostředkováno zlepšením expresního profilu chemokinových a cytokinových receptorů v podkožní tukové tkáni. Naopak zvýšený expresní profil chemokinů, chemokinových a jiných prozánětlivě působících receptorů na cirkulujících periferních monocytech nebyl po laparoskopické tubulizaci žaludku výrazněji ovlivněn. Dále jsme prokázali přetrvávající aktivaci prozánětlivé osy toll-like receptorů - NF- κ B. Tento přetrvávající prozánětlivý stav v periferních monocytech se mohl podílet na mírné tendenci ke zhoršení metabolického stavu obézních pacientek, které jsme pozorovali ve druhém roce sledování. Podobně se může tento nález podílet na opakované manifestaci metabolických komplikací u těchto pacientek. Získané poznatky naznačují, že periferní monocyty jsou důležitým a dosud málo zdůrazňovaným faktorem účastnícím se etiopatogeneze metabolických komplikací obezity.

I přes veškeré úsilí věnované v poslední době léčbě a prevenci současné pandemie obezity a diabetes mellitus 2. typu, zauímají metabolická, kardiovaskulární a další onemocnění asociována s nadměrnou akumulací tělesného tuku pořád nejčastější příčiny morbidit a mortality v naší společnosti. Hlubší porozumění patofyziologickým mechanismům, které vedou k rozvoji uvedených poruch, lze pokládat za základní podmínku k identifikaci nejúčinnějších terapeutických strategií schopných kauzálně zasáhnout do patogeneze obezity a přidružených onemocnění. Věříme, že v uvedeném kontextu představují naše poznatky alespoň částečně vysvětlení těchto patofyziologických mechanismů.

7. LITERATURA

1. York, D.A., et al., *Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group I: worldwide demographics of obesity*. *Circulation*, 2004. **110**(18): p. e463-70.
2. Wellen, K.E. and G.S. Hotamisligil, *Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue*. *J Clin Invest*, 2003. **112**(12): p. 1785-8.
3. Xu, H., et al., *Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance*. *J Clin Invest*, 2003. **112**(12): p. 1821-30.
4. Sell, H. and J. Eckel, *Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010. **13**(4): p. 366-70.
5. Snell, P.G. and J.H. Mitchell, *Physical inactivity: an easily modified risk factor?* *Circulation*, 1999. **100**(1): p. 2-4.
6. Blair, S.N. and A.S. Jackson, *Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis*. *Med Sci Sports Exerc*, 2001. **33**(5): p. 762-4.
7. Li, T.Y., et al., *Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women*. *Circulation*, 2006. **113**(4): p. 499-506.
8. Hu, F.B., et al., *Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(26): p. 2694-703.
9. Look, A.R.G., et al., *Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial*. *Diabetes Care*, 2007. **30**(6): p. 1374-83.
10. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(6): p. 393-403.
11. Pedersen, B.K., et al., *Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6*. *Exerc Immunol Rev*, 2001. **7**: p. 18-31.
12. Kasapis, C. and P.D. Thompson, *The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **45**(10): p. 1563-9.
13. Timmerman, K.L., et al., *Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14+CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise?* *J Leukoc Biol*, 2008. **84**(5): p. 1271-8.
14. Dunkley, A.J., et al., *Effectiveness of interventions for reducing diabetes and cardiovascular disease risk in people with metabolic syndrome: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis*. *Diabetes Obes Metab*, 2012. **14**(7): p. 616-25.
15. Stefanyk, L.E. and D.J. Dyck, *The interaction between adipokines, diet and exercise on muscle insulin sensitivity*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010. **13**(3): p. 255-9.
16. Lakhdar, N., et al., *Effects of intense cycling training on plasma leptin and adiponectin and its relation to insulin resistance*. *Neuro Endocrinol Lett*, 2013. **34**(3): p. 229-35.
17. Sjostrom, L., *Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study*. *Int J Obes (Lond)*, 2008. **32 Suppl 7**: p. S93-7.

18. Bennett, J.M., S. Mehta, and M. Rhodes, *Surgery for morbid obesity*. Postgrad Med J, 2007. **83**(975): p. 8-15.
19. O'Brien, P.E., *Bariatric surgery: mechanisms, indications and outcomes*. J Gastroenterol Hepatol, 2010. **25**(8): p. 1358-65.
20. Ikramuddin, S. and H. Buchwald, *How bariatric and metabolic operations control metabolic syndrome*. Br J Surg, 2011. **98**(10): p. 1339-41.
21. Basso, N., et al., *First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis*. Surg Endosc, 2011. **25**(11): p. 3540-50.
22. Vetter, M.L., et al., *Comparison of Bariatric Surgical Procedures for Diabetes Remission: Efficacy and Mechanisms*. Diabetes Spectr, 2012. **25**(4): p. 200-210.
23. Baltasar, A., et al., *Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation*. Obes Surg, 2005. **15**(8): p. 1124-8.
24. Noria, S.F. and T. Grantcharov, *Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities*. Can J Surg, 2013. **56**(1): p. 47-57.
25. Sirbu, A., et al., *Six months results of laparoscopic sleeve gastrectomy in treatment of obesity and its metabolic complications*. Chirurgia (Bucur), 2012. **107**(4): p. 469-75.
26. Ruiz-Tovar, J., et al., *Change in levels of C-reactive protein (CRP) and serum cortisol in morbidly obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy*. Obes Surg, 2013. **23**(6): p. 764-9.
27. Dogan, M., et al., *Effective weight control and normalization of metabolic parameters after laparoscopic sleeve gastrectomy: a single center experience*. Hepatogastroenterology, 2013. **60**(122): p. 368-71.
28. Dahlman, I., et al., *Changes in adipose tissue gene expression with energy-restricted diets in obese women*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(6): p. 1275-85.
29. Wu, H., et al., *T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity*. Circulation, 2007. **115**(8): p. 1029-38.
30. Huber, J., et al., *CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(8): p. 3215-21.
31. Mraz, M., et al., *The effect of very-low-calorie diet on mRNA expression of inflammation-related genes in subcutaneous adipose tissue and peripheral monocytes of obese patients with type 2 diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(4): p. E606-13.
32. Turner, J.J., et al., *Investigation of nuclear factor-kappaB inhibitors and interleukin-10 as regulators of inflammatory signalling in human adipocytes*. Clin Exp Immunol, 2010. **162**(3): p. 487-93.
33. Yehuda-Shnaidman, E. and B. Schwartz, *Mechanisms linking obesity, inflammation and altered metabolism to colon carcinogenesis*. Obes Rev, 2012. **13**(12): p. 1083-95.
34. Hirabara, S.M., et al., *Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions*. J Biomed Biotechnol, 2012. **2012**: p. 379024.
35. Shi, H., et al., *TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance*. J Clin Invest, 2006. **116**(11): p. 3015-25.
36. Poggi, M., et al., *C3H/HeJ mice carrying a toll-like receptor 4 mutation are protected against the development of insulin resistance in white adipose tissue*

- in response to a high-fat diet*. Diabetologia, 2007. **50**(6): p. 1267-76.
37. Kim, S.C., et al., *Toll-like receptor 4 deficiency: smaller infarcts, but no gain in function*. BMC Physiol, 2007. **7**: p. 5.
 38. Song, M.J., et al., *Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes*. Biochem Biophys Res Commun, 2006. **346**(3): p. 739-45.
 39. Dasu, M.R. and I. Jialal, *Free fatty acids in the presence of high glucose amplify monocyte inflammation via Toll-like receptors*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011. **300**(1): p. E145-54.
 40. Zernecke, A., J. Bernhagen, and C. Weber, *Macrophage migration inhibitory factor in cardiovascular disease*. Circulation, 2008. **117**(12): p. 1594-602.
 41. Lue, H., et al., *Macrophage migration inhibitory factor (MIF): mechanisms of action and role in disease*. Microbes Infect, 2002. **4**(4): p. 449-60.
 42. Baugh, J.A. and R. Bucala, *Macrophage migration inhibitory factor*. Crit Care Med, 2002. **30**(1 Suppl): p. S27-35.
 43. Verschuren, L., et al., *MIF deficiency reduces chronic inflammation in white adipose tissue and impairs the development of insulin resistance, glucose intolerance, and associated atherosclerotic disease*. Circ Res, 2009. **105**(1): p. 99-107.
 44. Polak, J., et al., *Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women*. Metabolism, 2006. **55**(10): p. 1375-81.
 45. Klimcakova, E., et al., *Dynamic strength training improves insulin sensitivity without altering plasma levels and gene expression of adipokines in subcutaneous adipose tissue in obese men*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(12): p. 5107-12.
 46. Christiansen, T., et al., *Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010. **298**(4): p. E824-31.
 47. Bluher, M., *Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013. **27**(2): p. 163-77.
 48. Dahlman, I., et al., *A unique role of monocyte chemoattractant protein 1 among chemokines in adipose tissue of obese subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(10): p. 5834-40.
 49. Bluher, M., *Are there still healthy obese patients?* Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2012. **19**(5): p. 341-6.
 50. Curat, C.A., et al., *Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin*. Diabetologia, 2006. **49**(4): p. 744-7.
 51. Despres, J.P., *Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat*. Crit Pathw Cardiol, 2007. **6**(2): p. 51-9.
 52. Imbeault, P., et al., *Relationship of visceral adipose tissue to metabolic risk factors for coronary heart disease: is there a contribution of subcutaneous fat cell hypertrophy?* Metabolism, 1999. **48**(3): p. 355-62.
 53. Dolinkova, M., et al., *The endocrine profile of subcutaneous and visceral adipose tissue of obese patients*. Mol Cell Endocrinol, 2008. **291**(1-2): p. 63-70.
 54. Engeli, S., et al., *The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system:*

- role in the metabolic syndrome?* Int J Biochem Cell Biol, 2003. **35**(6): p. 807-25.
55. Giacchetti, G., et al., *Gene expression of angiotensinogen in adipose tissue of obese patients*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24 Suppl 2**: p. S142-3.
 56. Roubicek, T., et al., *Increased angiotensinogen production in epicardial adipose tissue during cardiac surgery: possible role in a postoperative insulin resistance*. Physiol Res, 2008. **57**(6): p. 911-7.
 57. Schellenberg, E.S., et al., *Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med, 2013. **159**(8): p. 543-51.
 58. Schwingshackl, L., et al., *Impact of different training modalities on anthropometric and metabolic characteristics in overweight/obese subjects: a systematic review and network meta-analysis*. PLoS One, 2013. **8**(12): p. e82853.
 59. Rodriguez, A., et al., *Aquaglyceroporins serve as metabolic gateways in adiposity and insulin resistance control*. Cell Cycle, 2011. **10**(10): p. 1548-56.
 60. Agre, P., *The aquaporin water channels*. Proc Am Thorac Soc, 2006. **3**(1): p. 5-13.
 61. Guo, L., et al., *An aquaporin 3-notch1 axis in keratinocyte differentiation and inflammation*. PLoS One, 2013. **8**(11): p. e80179.
 62. Reshef, L., et al., *Glyceroneogenesis and the triglyceride/fatty acid cycle*. J Biol Chem, 2003. **278**(33): p. 30413-6.
 63. Fruhbeck, G., et al., *Aquaporin-7 and glycerol permeability as novel obesity drug-target pathways*. Trends Pharmacol Sci, 2006. **27**(7): p. 345-7.
 64. Rodriguez, A., et al., *Role of aquaporin-7 in the pathophysiological control of fat accumulation in mice*. FEBS Lett, 2006. **580**(20): p. 4771-6.
 65. Miranda, M., et al., *Paired subcutaneous and visceral adipose tissue aquaporin-7 expression in human obesity and type 2 diabetes: differences and similarities between depots*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(7): p. 3470-9.
 66. Rodriguez, A., et al., *Insulin- and leptin-mediated control of aquaglyceroporins in human adipocytes and hepatocytes is mediated via the PI3K/Akt/mTOR signaling cascade*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(4): p. E586-97.
 67. Maeda, N., T. Funahashi, and I. Shimomura, *Metabolic impact of adipose and hepatic glycerol channels aquaporin 7 and aquaporin 9*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008. **4**(11): p. 627-34.
 68. Arner, P., *Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues*. Ann Med, 1995. **27**(4): p. 435-8.
 69. Kishida, K., et al., *Aquaporin adipose, a putative glycerol channel in adipocytes*. J Biol Chem, 2000. **275**(27): p. 20896-902.
 70. Yasui, H., et al., *Membrane trafficking of aquaporin 3 induced by epinephrine*. Biochem Biophys Res Commun, 2008. **373**(4): p. 613-7.
 71. Marrades, M.P., et al., *Differential expression of aquaporin 7 in adipose tissue of lean and obese high fat consumers*. Biochem Biophys Res Commun, 2006. **339**(3): p. 785-9.
 72. Prudente, S., et al., *A functional variant of the adipocyte glycerol channel aquaporin 7 gene is associated with obesity and related metabolic abnormalities*. Diabetes, 2007. **56**(5): p. 1468-74.
 73. Ma, T., et al., *Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking aquaporin-3 water channels*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(8): p. 4386-91.
 74. Kondo, H., et al., *Human aquaporin adipose (AQPap) gene*. Genomic

- structure, promoter analysis and functional mutation*. Eur J Biochem, 2002. **269**(7): p. 1814-26.
75. Roudier, N., et al., *AQP3 deficiency in humans and the molecular basis of a novel blood group system, GIL*. J Biol Chem, 2002. **277**(48): p. 45854-9.
 76. Verkman, A.S., M. Hara-Chikuma, and M.C. Papadopoulos, *Aquaporins--new players in cancer biology*. J Mol Med (Berl), 2008. **86**(5): p. 523-9.
 77. Liu, Y.L., et al., *Expression of aquaporin 3 (AQP3) in normal and neoplastic lung tissues*. Hum Pathol, 2007. **38**(1): p. 171-8.
 78. Huang, Y., et al., *Critical role of aquaporin-3 in the human epidermal growth factor-induced migration and proliferation in the human gastric adenocarcinoma cells*. Cancer Biol Ther, 2010. **9**(12): p. 1000-7.
 79. Melis, M., et al., *Gene expression profiling of colorectal mucinous adenocarcinomas*. Dis Colon Rectum, 2010. **53**(6): p. 936-43.
 80. Kusayama, M., et al., *Critical role of aquaporin 3 on growth of human esophageal and oral squamous cell carcinoma*. Cancer Sci, 2011. **102**(6): p. 1128-36.

8. TABULKY

Table 1. Antropometrické, biochemické a hormonální charakteristiky kontrolní a obézní skupiny – Fyzická aktivita

	Kontrolní	OB (před FA)	OB (po FA)
Počet (n)	15	15	15
Dyslipidemie	0	2	2
Diabetes mellitus	0	0	0
Arteriální hypertenze	0	15	15
Věk(roky)	48.1 ± 1.8	48.5 ± 2.2	48.5 ± 2.2
Body mass index (kg/m ²)	23.7 ± 0.6	37.6 ± 0.9 *	35.4 ± 0.8 *†
Tělesná hmotnost (kg)	67.5 ± 2.3	105.2 ± 3.2 *	99.2 ± 3.0 *†
Tělesný tuk (%)	29.0 ± 1.8	46.7 ± 1.5 *	42.6 ± 2.0 *†
Obvod pasu (cm)	78.1 ± 2.2	108.4 ± 2.2*	104.3 ± 2.2*†
Obvod boků (cm)	96.0 ± 2.1	125.5 ± 2.2 *	119.3 ± 1.8 *†
Glykémie na lačno (mmol/l)	4.81 ± 0.09	5.72 ± 0.15*	5.32 ± 0.12*†
HbA _{1c} (% IFCC)	3.79 ± 0.08	4.13 ± 0.11	4.01 ± 0.09
Triglyceridy (mmol/l)	0.96 ± 0.10	1.53 ± 0.17 *	1.44 ± 0.18 *
Cholesterol celkový (mmol/l)	5.17 ± 0.27	5.36 ± 0.31	5.45 ± 0.25
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.59 ± 0.07	1.34 ± 0.06 *	1.40 ± 0.06
LDL-cholesterol (mmol/l)	3.15 ± 0.23	3.34 ± 0.28	3.41 ± 0.24
Index aterogenity	2.31 ± 0.19	3.11 ± 0.25 *	2.99 ± 0.24
HOMA-IR index	3.35 ± 0.17	11.30 ± 1.28*	9.11 ± 0.99*†
Adiponektin (µg/ml)	12.1 ± 1.3	8.4 ± 1.3*	8.5 ± 1.2*
Inzulin (mIU/l)	15.6 ± 0.7	44.1 ± 4.7*	38.0 ± 3.4*
FABP-4 (µg/ml)	25.3 ± 2.5	39.3 ± 3.9*	36.1 ± 3.6*
Leptin (ng/ml)	13.5 ± 2.0	47.8 ± 5.7*	40.4 ± 4.1*
hsCRP (ug/ml)	0.20 ± 0.06	0.81 ± 0.22*	0.56 ± 0.12*†

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SEM. Statistická signifikance je hodnocena pomocí jednocestné analýzy rozptylu (One Way ANOVA) vs kontrolní skupina a párový t-test nebo jeho neparametrická verze vs. Obézní po FA PA. *p<0.05 vs. kontrolní skupina; †p<0.05 vs. obézní před FA. FA – fyzická aktivita.

Tabulka 2. mRNA exprese v podkožní tukové tkáni kontrolní skupiny a obézních pacientů s arteriální hypertenzí před a po 3 měsících fyzické aktivity.

Symbol genu	Jméno genu	Kontrola (n = 15)	Obézní (před FA) (n = 15)	Obézní (po FA) (n = 15)
Adipokiny a hormony				
<i>ADIPOQ</i>	Adiponectin	1.026 ± 0.062	0.730 ± 0.082 *	0.734 ± 0.075 *
<i>ADIPOR1</i>	Adiponectin receptor 1	1.044 ± 0.086	0.864 ± 0.064	0.982 ± 0.118
<i>ADIPOR2</i>	Adiponectin receptor 2	1.041 ± 0.076	1.327 ± 0.129	1.212 ± 0.117
<i>ADM</i>	Adrenomedullin	1.066 ± 0.122	1.463 ± 0.099	1.645 ± 0.157 *
<i>ANGPT1</i>	Angiotensinogen 1	1.049 ± 0.086	2.051 ± 0.174 *	1.826 ± 0.199 *
<i>APLN</i>	Apelin	1.395 ± 0.262	3.312 ± 0.673 *	2.370 ± 0.272
<i>C1QTNF1</i>	C1q and tumor necrosis factor related protein 1	1.054 ± 0.093	1.217 ± 0.151	1.201 ± 0.112
<i>DPP4</i>	Dipeptidyl-peptidase 4	1.058 ± 0.092	1.045 ± 0.101	1.057 ± 0.113
<i>FABP-4</i>	Fatty acid binding protein 4	1.067 ± 0.114	1.154 ± 0.187	1.210 ± 0.220
<i>FAM132A</i>	Family with sequence similarity 132, member A	1.042 ± 0.080	1.227 ± 0.123	1.099 ± 0.129
<i>KDR</i>	Kinase insert domain receptor (a type III receptor tyrosine kinase)	1.039 ± 0.084	1.082 ± 0.080	0.996 ± 0.117
<i>LCN2</i>	Lipocalin 2	2.473 ± 0.851	0.955 ± 0.264	1.825 ± 1.178
<i>RARRES2</i>	Retinoic acid receptor responder (tazarotene induced) 2	1.056 ± 0.096	1.084 ± 0.082	0.904 ± 0.100
<i>RBP4</i>	Retinol binding protein 4, plasma	1.069 ± 0.107	1.189 ± 0.091	0.986 ± 0.135
<i>RETN</i>	Resistin	1.415 ± 0.320	1.685 ± 0.261	1.950 ± 0.733
<i>SAA1;SAA2</i>	Serum amyloid A1;serum amyloid A2	1.152 ± 0.162	1.477 ± 0.191	1.360 ± 0.148
Aquaporiny				
<i>AQP1</i>	Aquaporin 1 (Colton blood group)	1.066 ± 0.103	1.321 ± 0.132	1.231 ± 0.131
<i>AQP3</i>	Aquaporin 3 (Gill blood group)	1.119 ± 0.137	1.472 ± 0.141	2.028 ± 0.202 *†
<i>AQP7</i>	Aquaporin 7	1.018 ± 0.051	0.945 ± 0.048	0.930 ± 0.090
<i>AQP9</i>	Aquaporin 9	1.912 ± 0.664	1.120 ± 0.169	2.246 ± 0.898
Chemokiny				
<i>CCL2</i>	Chemokine (C-C motif) ligand 2	0.991 ± 0.106	2.567 ± 0.308 *	2.983 ± 0.347 *

<i>CCL3</i>	Chemokine (C-C motif) ligand 3	1.881 ± 0.656	5.690 ± 0.978 *	4.633 ± 0.832 *
<i>CCL4</i>	Chemokine (C-C motif) ligand 4	1.179 ± 0.172	2.257 ± 0.397 *	2.671 ± 0.499 *
<i>CCL5</i>	Chemokine (C-C motif) ligand 5	1.544 ± 0.419	1.208 ± 0.213	1.826 ± 0.467
<i>CCL17</i>	Chemokine (C-C motif) ligand 1	1.835 ± 0.406	4.364 ± 0.806 *	4.389 ± 0.969 *
<i>CD68</i>	CD68 molecule	1.137 ± 0.153	2.419 ± 0.388 *	2.570 ± 0.454 *
Cytokiny				
<i>IL1B</i>	Interleukin 1, beta	1.753 ± 0.539	0.880 ± 0.173	1.771 ± 0.667
<i>IL6</i>	Interleukin 6 (interferon, beta 2)	1.154 ± 0.180	1.461 ± 0.253	1.783 ± 0.290
<i>IL10</i>	Interleukin 10	1.442 ± 0.415	4.243 ± 0.556 *	4.310 ± 0.494 *
<i>IL12A</i>	Interleukin 12A (natural killer cell stimulatory factor 1, cytotoxic lymphocyte maturation factor 1, p35)	1.157 ± 0.178	1.414 ± 0.242	1.130 ± 0.224
Inzulinová signální cesta				
<i>IGF1R</i>	Insulin-like growth factor 1 receptor	1.051 ± 0.097	1.585 ± 0.142 *	1.388 ± 0.179
<i>IGF2R</i>	Insulin-like growth factor 2 receptor	1.043 ± 0.084	1.050 ± 0.073	1.222 ± 0.099
<i>INSR</i>	Insulin receptor	1.048 ± 0.095	0.974 ± 0.041	0.884 ± 0.071
<i>SHC1</i>	SHC (Src homology 2 domain containing) transforming protein 1	1.039 ± 0.078	1.514 ± 0.169	1.340 ± 0.142
<i>SHC3</i>	SHC (Src homology 2 domain containing) transforming protein 3	1.299 ± 0.319	1.121 ± 0.206	1.174 ± 0.157
<i>SLC2A1</i>	Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1	1.076 ± 0.113	0.981 ± 0.061	1.127 ± 0.121
<i>SLC2A3</i>	Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 3	1.105 ± 0.132	1.194 ± 0.080	1.324 ± 0.127
Renin-angiotenzinový systém				
<i>ACE</i>	A-converting enzyme	1.039 ± 0.079	0.953 ± 0.051	0.931 ± 0.0342
<i>AGT</i>	Angiotensinogen	1.246 ± 0.217	0.837 ± 0.105	1.014 ± 0.126
<i>AGTR1</i>	Angiotensin receptor 1	1.075 ± 0.111	0.922 ± 0.063	0.976 ± 0.079
Geny podílející se na buněčné migraci a jiné relevantní				
<i>CD40</i>	CD40 molecule, TNF receptor superfamily member 5	1.027 ± 0.066	1.293 ± 0.105	1.087 ± 0.090
<i>CD40LG</i>	CD40 ligand	1.589 ± 0.397	2.516 ± 0.312	3.400 ± 0.727 *
<i>NAMPT</i>	Nicotinamide phosphoribosyltransferase	1.112 ± 0.167	0.895 ± 0.078	1.134 ± 0.129

<i>STAT3</i>	Signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor)	1.035 ± 0.072	1.579 ± 0.177 *	1.483 ± 0.134 *
<i>STAT5A</i>	Signal transducer and activator of transcription 5A	1.033 ± 0.073	0.884 ± 0.071	0.832 ± 0.089
<i>VEGFC</i>	Vascular endothelial growth factor C	1.073 ± 0.112	1.355 ± 0.105	1.280 ± 0.151

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SEM. Statistická signifikance je hodnocena pomocí jednocestné analýzy rozptylu (One Way ANOVA) vs kontrolní skupina a párový t-test nebo jeho neparametrická verze vs. Obézní po FA PA. *p<0.05 vs. kontrolní skupina; †p<0.05 vs. obézní před FA. FA – fyzická aktivita.

Tabulka 3. Klinická, hormonální a metabolická charakteristika kontrolní a obézní skupiny bazálně a po výkonu laparoskopická tubulizace žaludku (LSG)

	Kontrola	Obézní (LSG)			
		Bazálně	6 měsíc	12 měsíc	24 měsíc
Počet	18	13	13	13	8
Věk (roky)	44.0±14.2	40.8±8.4	N/A	N/A	N/A
Body mass index (kg/m ²)	22.4±1.9	42.3±4.1*	33.4±4.2*°	31.5±4.5*°	33.0±6.0*°
Cholesterol (mmol/l)	5.09±0.60	4.84±1.51	4.71±1.47	4.79±1.45	4.81±1.45
HDL cholesterol (mmol/l)	1.71±0.31	1.34±0.46*	1.45±0.45	1.71±0.44°	1.84±0.45°
LDL cholesterol (mmol/l)	2.89±0.50	2.76±1.06	2.61±1.12	2.60±0.83°	2.37±1.10°
Triglyceridy (mmol/l)	1.07±0.44	1.71±0.83*	1.45±0.62	1.35±0.61	0.95±0.56°
Glykémie (mmol/l)	4.69±0.34	4.99±0.80	5.11±0.78	4.86±0.80	5.18±0.83
HbA1c (% IFCC)	3.54±0.47	3.98±0.62	3.88±0.53	3.71±0.67	4.09±0.89
Inzulin (mIU/l)	17.5±4.9	36.8±16.2*	25.9±7.9	26.0±14.8	31.1±20.8
HOMA-IR	3.66±1.12	8.51±4.83*	6.01±2.55*	5.98±4.97	7.24±4.98
Rezistin (ng/ml)	4.99±1.31	7.69±2.87*	7.21±1.58*	7.41±2.92*	6.81±1.40
Adiponektin(µg/ml)	29.2±11.8	15.9±7.2*	19.7±8.8°	24.1±9.0°	27.3±9.3°
Leptin (ng/ml)	16.0±10.8	54.5±11.8*	22.2±10.8°	20.4±12.0°	25.6±17.1°
C-reaktivní protein (mg/l)	0.42±0.58	1.45±0.85*	1.14±0.87*	0.94±0.69°	0.69±0.32°

Statistická signifikance je hodnocena pomocí jednocestné analýzy rozptylu (One way ANOVA or ANOVA on Ranks as appropriate. Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± S.D. *p < 0.05 vs. kontrolní skupina, °p < 0.05 vs. obézní skupina (bazální stav)

Table 4. Chemokiny a chemokinové receptory: změny mRNA exprese v podkožní tukové tkáni obézních pacientů (n = 11) ve srovnání s kontrolní skupinou (n=18) a efekt laparoskopické tubulizace žaludku (LSG)

Symbol genu	Název genu	Bazální stav	Obézní		
			6 měsíc	12 měsíc	24 měsíc
CCL-2	Chemokinový (C-C motif) ligand 2	1.57±1.13	1.72±0.74	1.50±1.19	1.78±1.45
CCL-3	Chemokinový (C-C motif) ligand 3	1.65±1.33*	1.72±1.26*	0.73±0.53	0.50±0.54°
CCL-5	Chemokinový (C-C motif) ligand 5	0.61±0.46	0.44±0.20	0.31±0.12°	0.33±0.12°
CCL-7	Chemokinový (C-C motif) ligand 7	3.19±3.72	4.83±3.92	1.45±1.75	1.79±1.67
CCL-8	Chemokinový (C-C motif) ligand 8	1.08±0.52	1.26±1.44	1.03±0.59	1.26±0.96
CCL-17	Chemokinový (C-C motif) ligand 17	4.22±2.96*	5.50±3.67*	2.42±1.32	3.74±2.65*
CCL-22	Chemokinový (C-C motif) ligand 22	4.36±2.90*	5.24±3.35*	2.62±2.83	2.90±3.34
CCR-1	Chemokinový (C-C motif) receptor 1	2.35±1.55*	2.55±1.42*	1.29±0.70	1.12±0.56°
CCR-2	Chemokinový (C-C motif) receptor 2	0.94±0.36	1.16±0.64	0.79±0.35	0.65±0.60
CCR-3	Chemokinový (C-C motif) receptor 3	0.98±1.36	0.32±0.24	0.19±0.12*	0.28±0.28
CCR-4	Chemokinový (C-C motif) receptor 4	1.16±0.58	0.77±0.25	0.67±0.42°	0.50±0.23°
CCR-5	Chemokinový (C-C motif) receptor 5	2.05±1.13	3.38±2.41*	2.18±1.95	1.49±1.10
CD68	CD 68 molekula	2.18±1.36*	2.41±0.97*	1.54±0.69	1.35±0.68°
CXCL-10	Chemokinový (C-C motif) ligand 10	0.95±1.33	1.45±1.92	0.68±0.45	0.61±0.30

Statistická signifikance je hodnocena pomocí jednocestné analýzy (One way ANOVA or ANOVA on Ranks as appropriate). Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± S.D. *p < 0.05 vs. kontrolní skupina, °p < 0.05 vs. obézní skupina (bazální stav)

Průměrná hodnota relativní genové exprese kontrolní skupiny byla brána jako 1.0.

Table 5. Chemokiny a chemokinové receptory: změny mRNA exprese v periferních CD14+ monocytech obézních pacientů (n =13) ve srovnání s kontrolní skupinou (n = 18) a efekt laparoskopické tubulizace žaludku (LSG)

Symbol genu	Název genu	Obézní			
		Bazálně	6 měsíc	12 měsíc	24 měsíc
Chemokiny chemokinové receptory	a				
CCL-2	Chemokinový (C-C motif) ligand 2	1.63±1.80	2.07±1.99	2.64±1.45*	1.48±1.51
CCL-3	Chemokinový (C-C motif) ligand 3	1.62±1.89	2.73±2.17*	3.07±2.64*	2.39±2.80
CCL-5	Chemokinový (C-C motif) ligand 5	2.42±1.81	3.44±2.26*	3.36±3.39*	1.93±1.03
CCL-7	Chemokinový (C-C motif) ligand 7	ND			
CCL-8	Chemokinový (C-C motif) ligand 8	2.10±1.49	2.38±1.87	3.21±2.40*	1.91±1.29
CCL-17	Chemokinový (C-C motif) ligand 17	ND			
CCL-22	Chemokinový (C-C motif) ligand 22	ND			
CCR-1	Chemokinový (C-C motif) receptor 1	2.53±1.43*	3.56±1.67*	3.94±2.10*°	2.44±1.03*
CCR-2	Chemokinový (C-C motif) receptor 2	3.16±1.97*	3.57±1.02*	4.33±1.78*	3.11±1.71*
CCR-3	Chemokinový (C-C motif) receptor 3	2.59±1.52*	1.39±0.99	1.33±0.89	1.04±1.00
CCR-4	Chemokinový (C-C motif) receptor 4	1.36±1.20	1.52±1.10	1.01±0.54	0.86±0.63
CCR-5	Chemokinový (C-C motif) receptor 5	1.90±1.27	2.87±2.43*	3.19±1.95*	1.50±0.89
CD68	CD 68 molekula	2.05±0.83*	2.55±0.86*	2.73±0.98*	1.96±0.82*
CXCL-10	Chemokinový (C-X-C motif) ligand 10	0.82±0.61	0.92±0.60	1.54±1.78	1.24±1.76

Statistická signifikance je hodnocena pomocí jednocestné analýzy (One way ANOVA or ANOVA on Ranks as appropriate). Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± S.D. *p < 0.05 vs. kontrolní skupina, °p < 0.05 vs. obézní skupina (bazální stav)

Průměrná hodnota relativní genové exprese kontrolní skupiny byla brána jako 1.0.

ND – nelze detekovat

Tabulka 6. Cytokiny a jiné prozánětlivě působící faktory a jejich korespondující receptory: změny mRNA exprese v periferních CD14+ monocytech obézních pacientů (n =13) ve srovnání s kontrolní skupinou (n = 18) a vliv laparoskopické tubulizace žaludku (LSG)

Symbol genu	Název genu	Bazálně	6 měsíc	12 měsíc	24 měsíc
IL10	Interleukin 10	2.15±0.99	1.82±1.22°	1.42±0.79°	1.10±0.87°
IL18	Interleukin 18	1.36±1.05	1.82±1.01	1.63±0.95	1.24±0.65
IL6	Interleukin 6	ND			
IL6R	Interleukin 6 receptor	1.99±0.93	2.78±1.53*	2.59±0.81*	2.78±1.44*
IL6ST	Interleukin 6 signal transducer	1.65±0.65	2.17±0.95*	1.91±0.60*	2.51±1.14*
MAFB	V-maf musculoaponeurotic fibrosacroma oncogene homolog B	1.49±1.51	1.57±0.72	1.59±1.37	0.98±0.36
MIF	Macrophage migration inhibitory factor	1.29±0.59	2.25±1.30*	2.01±0.72*	1.47±0.41
NFκB1	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1	1.53±0.68	1.81±0.82	1.71±0.48	1.67±0.61
NFκB2	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 2	1.25±0.56	2.04±1.29*	2.02±0.86*	1.99±1.69
PPARA	Peroxisome proliferator activated receptor α	1.76±1.52	1.36±0.91	1.82±1.31	1.87±1.19
PPARD	Peroxisome proliferator activated receptor δ	1.86±0.84*	1.98±0.90*	2.21±0.47*	2.71±2.04*
TLR2	Toll-like receptor 2	1.63±0.77*	1.93±1.66	2.08±1.99*	1.28±0.57
TLR4	Toll-like receptor 4	1.61±0.55*	1.81±0.77*	1.94±0.48*	2.05±0.74*
TNFα	Tumor necrosis factor α	1.56±1.50	2.14±1.40	2.03±1.91	1.60±0.84
TNFRS1A	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A	2.55±1.32*	2.89±1.66*	3.32±2.27*	2.59±2.06*
VEGFA	Vascular endothelial growth factor A	1.57±0.52	1.67±0.74*	2.02±1.37*	1.80±0.86*
STAT1	Signal transducer and activator of transcription 1	0.56±0.24	1.00±0.48°	0.90±0.34	1.29±0.46°

Statistická signifikance je hodnocena pomocí jednocestné analýzy (One way ANOVA or ANOVA on Ranks as appropriate). Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± S.D. *p < 0.05 vs. kontrolní skupina, °p < 0.05 vs. obézní skupina (bazální stav). Průměrná hodnota relativní genové exprese kontrolní skupiny byla brána jako 1.0. ND – nelze detekovat

9. SEZNAM PUBLIKACÍ

1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) s impact faktorem

Trachta, P., et al., *Laparoscopic sleeve gastrectomy ameliorates mRNA expression of inflammation-related genes in subcutaneous adipose tissue but not in peripheral monocytes of obese patients*. Mol Cell Endocrinol, 2014. 383(1-2): p. 96-102. – **IF 3.859**

Trachta, P., et al., *Three months of regular aerobic exercise in patients with obesity improve systemic subclinical inflammation without major influence on blood pressure and endocrine production of subcutaneous fat*. Physiol Res, 2014. 63 Suppl 2: p. S299-308. – **IF 1.643**

2. publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s impact faktorem

Cinkajzlova, A., et al., *Angiopoietin-like protein 6 in patients with obesity, type 2 diabetes mellitus, and anorexia nervosa: The influence of very low-calorie diet, bariatric surgery, and partial realimentation*. Endocr Res, 2017. 42(1): p. 22-30. – **IF 1.47**

Touskova, V., et al., *The possible role of mRNA expression changes of GH/IGF-1/insulin axis components in subcutaneous adipose tissue in metabolic disturbances of patients with acromegaly*. Physiol Res, 2016. 65(3): p. 493-503. – **IF 1.643**

Klouckova, J., et al., *Plasma concentrations and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of clusterin in obesity and type 2 diabetes mellitus: the effect of short-term hyperinsulinemia, very-low-calorie diet and bariatric surgery*. Physiol Res, 2016. 65(3): p. 481-92. – **IF 1.643**

Kavalkova, P., et al., *Endocrine effects of duodenal-jejunal exclusion in obese patients with type 2 diabetes mellitus*. J Endocrinol, 2016. 231(1): p. 11-22. – **IF 4.498**

Urbanova, M., et al., *Serum concentrations and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of omentin in morbid obesity and type 2 diabetes mellitus: the effect of very-low-calorie diet, physical activity and laparoscopic sleeve gastrectomy*. Physiol Res, 2014. 63(2): p. 207-18. – **IF 1.643**

Kavalkova, P., et al., *Serum preadipocyte factor-1 concentrations in females with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet, acute hyperinsulinemia, and fenofibrate treatment*. Horm Metab Res, 2013. 45(11): p. 820-6. – **IF 1.45**

Touskova, V., et al., *Serum concentrations and tissue expression of components of insulin-like growth factor-axis in females with type 2 diabetes*

mellitus and obesity: the influence of very-low-calorie diet. Mol Cell Endocrinol, 2012. **361**(1-2): p. 172-8. – **IF 3.859**

Kavalkova, P., et al., *Preadipocyte factor-1 concentrations in patients with anorexia nervosa: the influence of partial realimentation.* Physiol Res, 2012. **61**(2): p. 153-9. – **IF 1.643**

Mraz, M., et al., *Serum concentrations of fibroblast growth factor 19 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of acute hyperinsulinemia, very-low calorie diet and PPAR-alpha agonist treatment.* Physiol Res, 2011. **60**(4): p. 627-36. – **IF 1.643**

Mraz, M., et al., *The effect of very-low-calorie diet on mRNA expression of inflammation-related genes in subcutaneous adipose tissue and peripheral monocytes of obese patients with type 2 diabetes mellitus.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(4): p. E606-13. – **IF 5.531**

b) bez impact faktoru

Trachta, P., et al., *Fatty acid binding protein-4: význam při vzniku diabetes mellitus 2. typu a jeho komplikací*
In: Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa, roč. 13,č. 3,2010,s. 105-110

Trachta, P., et al., *Fyzická aktivita a subklinický zánět: mechanismy působení a klinické důsledky*
In: Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa, roč. 15,č. 1,2012,s. 83-92

Haluzik, M., et al., *[Treatment of type 2 diabetes mellitus with GLP-1 agonists].* Vnitr Lek, 2011. **57**(4): p. 411-5.

Haluzik, M., et al., *[Pathophysiological background for incretin therapy: is it capable of more than we think?].* Vnitr Lek, 2011. **57**(11): p. 897-902.

Roubicek, T., et al., *[The influence of 6-months treatment with exenatide on type 2 diabetes mellitus compensation, anthropometric and biochemical parameters].* Vnitr Lek, 2010. **56**(1): p. 15-20.

Haluzik, M., et al., *[Adipose tissue hormones].* Vnitr Lek, 2010. **56**(10): p. 1028-34.