

**UNIVERZITA KARLOVA
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA**

**Složení těla, distribuce tuku, metabolický
a endokrinologický profil: závislost na reprodukční
fázi a vzájemné vztahy těchto charakteristik**

MUDr. IRENA KOSKOVÁ

ŠKOLITEL: PROF. RNDr. RICHARD PETRÁSEK, CSc.
KONZULTANT: DOC. MUDr. KAREL VONDRA, DrSc.

Praha 2007

Dizertační práce byla zpracována během postgraduálního studia biomedicíny v oborové radě Antropologie a genetika člověka.

Autor: MUDr. Irena Kosková

**Adresa pracoviště: Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy
Albertov 6, Praha 2**

Školitel: prof. RNDr. Richard Petrásek, CSc.

Konzultant: doc. MUDr. Karel Vondra, DrSc.

Oponenti:

Obhajoba disertační práce:

Poděkování

Děkuji mému školiteli prof. RNDr. Richardu Petráskovi, Csc. a konzultantovi doc. Karlu Vondrovi, DrSc. za odborné vedení, organizaci technického zázemí a za trpělivost, se kterou mi pomáhali.

Velikým díkem jsem zavázána paní Mgr. Jeleně Skibové ze statistického oddělení IKEM za statistické hodnocení všech dat k této práci, za její velkou trpělivost, ochotu a hlavně čas, který mi věnovala.

Ráda bych poděkovala zdravotním sestřím laboratoře funkční diagnostiky Endokrinologického ústavu, především Janě Novotné a Ivaně Bajtlové za pomoc při sběru materiálu.

Rovněž děkuji pracovníkům laboratoří IKEM, vedoucím laboratoří ing. Ludmile Karasové, ing. Anně Glagoličové a ing. Petru Stávkovi, PhD za zpracování a vyšetření vzorků.

Děkuji všem ženám, které daly souhlas k účasti ve studii a bez nichž by tato práce nemohla vzniknout.

Také bych chtěla poděkovat MUDr. Michaele Duškové, PhD. za cenné připomínky při psaní dizertační práce.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem doktorskou práci vypracovala samostatně s použitím uvedené literatury.

Zároveň prohlašuji, že jsem nepředložila tuto práci ani žádnou její část k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

MUDr. Irena Kosková

V Praze, 15. 5. 2007

Obsah	strana
Použité zkratky	7
I. Úvod	8
I. 1. Žena a kardiovaskulární riziko	8
I. 2. Reprodukční období	8
I. 3. Tělesné složení	8
I. 4. Změny hmotnosti, tělesného složení a distribuce tuku dospělých žen	9
I. 4. a. Změny hmotnosti	9
I. 4. b. Změny tělesného složení	10
I. 4. c. Distribuce tuku	10
I. 5. Vybrané antropometrické studie na české populaci	12
I. 6. Vztahy antropometrických, metabolických a endokrinologických parametrů	12
I. 6. a. Hmotnost a sérové lipidy	12
I. 6. b. Centrální obezita a metabolický syndrom	12
I. 6. c. Estrogeny a jejich vliv na metabolický profil a kardiovaskulární systém	13
I. 6. d. Metabolismus lipidů a menopauza	14
I. 6. e. Testosteron a SHBG	15
I. 6. f. Dehydroepiandrosteron (DHEA)	16
I. 7. Fyzická aktivita a metabolismus	16
I. 8. Vliv OC/HRT	17
II. Cíle práce	18
III. Materiál a metodika	19
III.1. Materiál	19
III. 2. Metodika	20
III. 2. a. Stanovení tělesného složení	21
III. 2. a. 1. Antropometrie	21
III. 2. a. 1. 1. Antropometrické měření	22
III. 2. a. 1. 2. Zpracování antropometrických údajů	23
III. 2. b. Stanovení laboratorních parametrů	25
III. 2. c. Statistické hodnocení	25
IV. Výsledky	27
IV. 1. Průřezová studie na souboru 213 probandek	27
IV. 1. a. Výsledky antropometrického měření	28

IV. 1. a. 1. Tělesná výška a hmotnost	28
IV. 1. a. 2. Složení těla	29
IV. 1. a. 3. Distribuce tuku	31
IV. 1. a. 4. Vliv OC/HRT na antropometrické parametry	34
IV. 1. b. Laboratorní analýza – metabolický a hormonální profil	35
IV. 1. b. 1. Lipidy	36
IV. 1. b. 2. Glukóza, C-peptid a inzulín	37
IV. 1. b. 3. Kalcitonin, fT4 a TSH	37
IV. 1. b. 4. Sexuální hormony, SHBG, DHEA a kortizol	39
IV. 1. c. Vztahy antropometrických a laboratorních parametrů	40
IV. 1. d. Vzájemné vztahy laboratorních parametrů	41
IV. 2. Longitudinální studie na 146 probandkách	42
IV. 2. a. Výsledky antropometrického měření	42
IV. 2. a. 1. Tělesná výška a hmotnost	42
IV. 2. a. 2. Tělesné složení	44
IV. 2. a. 3. Distribuce tuku	45
IV. 2. b. Porovnání laboratorních parametrů	48
IV. 2. b. 1. Lipidové spektrum a sacharidový metabolismus	48
IV. 2. b. 2. Sexuální hormony	49
V. Diskuze metodických postupů a výsledků	50
V. 1. Antropometrické parametry	50
V. 1. a. Změny hmotnosti	50
V. 1. b. Změny tělesného složení	51
V. 1. c. Změny distribuce tuku	53
V. 1. d. Vliv OC/HRT na antropometrické parametry	53
V. 2. Změny laboratorních parametrů	54
V. 2. a. Lipidové spektrum	54
V. 2. b. Sacharidový metabolismus	55
V. 2. c. Vliv OC/HRT	56
VI. Závěry a zhodnocení cílů práce	56
VII. Souhrn	58
VIII. Literatura	60

Použité zkratky

ANOVA	analýza rozptylu
ANOVA1/2	analýza rozptylu jednoduchého/dvojného třídění
BMI	body mass index, poměr váhy a druhé mocniny výšky
CRP	C reaktivní protein
DEXA	duální rentgenová absorpciometrie
DHEA(S)	dehydroepiandrosteron(sulfát)
FAI	index volných androgenů
FSH	folikulostimulační hormon
fT4	volný thyroxin
HDL	lipoproteiny o vysoké hustotě
HRT	hormonální substituční terapie
IKEM	Institut klinické a experimentální medicíny
IRMA	radiometrická imunoanalýza
LDL	lipoproteiny o nízké hustotě
LH	luteinizační hormon
M	menopauzální skupina
NS	nesignifikantní
OC	hormonální antikoncepce
p	hladina statistické významnosti
PostM	postmenopauzální skupina
PR	plně reprodukční skupina
PreM	premenopauzální skupina
r	korelační koeficient
RIA	radioimunoanalýza
SHBG	globulin vázající pohlavní hormony
SZO	Světová zdravotnická organizace
TEC	celkový testosteron
TG	triglyceridy
T-Chol	celkový cholesterol
WHR	waist to hip ratio
W/H	waist to height index

I. Úvod

I. 1. Žena a kardiovaskulární riziko

V současné době se věnuje velká pozornost tzv. civilizačním chorobám souvisejícím především se sníženou pohybovou aktivitou a vysokým energetickým příjmem a z toho vyplývajícími změnami tělesné hmotnosti, složení těla, metabolického a endokrinního profilu. Kardiovaskulární onemocnění je celosvětově nejčastější příčinou smrti žen. Ve věkové skupině 35 – 44 let trpí muži kardiovaskulárními onemocněními více než šestkrát častěji než ženy, po 45. roku morbidita u žen stoupá rychleji a výsledkem je stejná kardiovaskulární morbidita okolo 75. roku pro obě pohlaví (Lerner et Kannel, 1986). V posledních desetiletích stoupá průměrná délka života v rozvinuté části světa a postmenopauzální období se tvoří stále větší část života ženy, a starší ženy jsou početně narůstající skupina se všemi zdravotními a ekonomickými důsledky z toho vyplývajícími.

I. 2. Reprodukční období

Premenopauza je v širším slova smyslu celé reprodukční období předcházející menopauze a v užším slova smyslu období začínající několik let před zastavením reprodukční schopnosti, bez klinických příznaků klimakteria, ale již s prvními endokrinologickými známkami klimakteria, začíná okolo 40. roku věku. Perimenopauza začíná s nástupem prvních klimakterických symptomů a končí 1 rok po menopauze. Menopauzu definujeme jako poslední fyziologické krvácení z endometria v životě ženy. Můžeme ji určit až retrospektivně s časovým odstupem 1 roku. U většiny žen přichází mezi 45. a 55. rokem života, obvykle mezi 48. a 52. rokem s mediánem 51 let (Živný, 1999).

I. 3. Tělesné složení

Priorita myšlenky frakcionace celkové hmotnosti těla na jednotlivé komponenty náleží českému antropologovi Matiegkovi (1921), který také poprvé použil pojem tělesné složení. Studie týkající se tělesného složení se v současné době zaměřují na změny podílu jednotlivých tělesných frakcí v různých fázích ontogeneze, v důsledku tělesné zátěže a tréninku, při některých onemocněních nebo vlivem účinků léků. Stavba těla, tělesné složení a

tělesné rozměry jsou podstatnými faktory motorické výkonnosti a fyzické zdatnosti jedince (Riegerová, Přidalová et al., 2006).

Velmi často se setkáváme s rozdělením celkové hmotnosti těla na dvě komponenty: tukovou komponentu a aktivní tělesnou hmotu, přesněji tukuprostou hmotu neboli lean body mass. Tuková složka je poměrně homogenní, ale tukuprostá tělesná hmota v sobě zahrnuje značně odlišné složky jak z hlediska morfologického a chemického, tak z hlediska jejich biologické aktivity. Jsou to kostra, svalstvo a tzv. zbytek, který v sobě zahrnuje hmotnost vnitřních orgánů včetně tělesných tekutin (Bláha, Šedivý et al., 1986). Matiegka byl první, kdo se pokusil o kvantifikaci tělesných komponent na základě zevních antropometrických rozměrů těla. Navrhl rozdělení hmotnosti těla na 4 složky: hmotnost skeletu, kůže a podkoží, kosterního svalstva a rezidua a vypracoval postup jejich stanovení, který se používá dodnes (Fetter, Prokopec et al., 1967).

I. 4. Změny hmotnosti, tělesného složení a distribuce tuku dospělých žen

I. 4. a. Změny hmotnosti

Hmotnost žen obvykle narůstá od plně reprodukčního období do časně postmenopauzy (Basdevant, Elia et al., 1992; Haapanen, Miilunpalo et al., 1997), názory o vlivu vlastní menopauzy na váhový přírůstek nejsou jednotné. Některé průřezové studie prokázaly větší hmotnost u žen postmenopauzálních ve srovnání s premenopauzálními (Pasquali, Casimirri et al., 1994; denTonkelaar, Seidell et al., 1990), ale většina studií neprokázala vliv menopauzy na přírůstek hmotnosti nezávisle na věku. (Tremollieres, Pouilles et al., 1996; Panotopoulos, Ruiz et al., 1996; Bjorkelund, Lissner et al., 1996). Longitudinální studie sledující původně premenopauzální ženy neprokázaly rozdíl přírůstku hmotnosti mezi ženami, které se staly postmenopauzálními a ženami, které zůstaly premenopauzální (Wing, Matthews et al., 1991; Macdonald, New et al., 2003). Retrospektivní studie na francouzských ženách ukazuje rovnoměrný přírůstek hmotnosti přesahující 10 kg u žen mezi 20 a 56 lety bez akcelerace nárůstu hmotnosti v menopauze a okolo 50. roku BMI dosáhl 25, hranice mezi normální hmotností a nadváhou (Basdevant, Elia et al., 1992). Z údajů v naší populaci (Škodová, Píša et al., 1990; Škodová, Píša et al., 1992) vyplývá, že tento nárůst je ještě o něco větší než v jiných evropských zemích, u spartakiádních souborů z 80. let (Bláha, Šedivý et al., 1986) má BMI vypočtené z průměrné hmotnosti a výšky u skupiny žen 45 až 55 letých hodnotu 26.2, v jiné studii porovnávající ženy pražské se vsetínskými je průměrná hodnota BMI

pražských žen 26.1 již ve věkové skupině 36 – 49, ve skupině 50 – 65 let je průměrný BMI 27.7, přičemž ve skupině vsetínských žen ve věku 50 – 65 let je dokonce 31.0. Studie prokázala statisticky významně nižší BMI u pražských žen ve skupinách 18 – 35 let ($p < 0.05$) a 50 – 65 let ($p < 0.01$) (Pobišová, Zamrazil et al., 1994). U pražských žen bude tedy pravděpodobně zjištěna nižší hmotnost než by byla zjištěna v jiné oblasti České republiky.

I. 4. b. Změny tělesného složení

Bylo prokázáno, že u stárnoucích žen tukuprostá hmota ubývá a tuková hmota narůstá (Genazzani et Gambacciani, 2006), mnoho studií prokázalo, že tukuprostá hmota se příliš nemění u premenopauzálních žen a k jejímu úbytku dochází až v postmenopauze (Poehlman, Goran et al., 1993; Poehlman, Toth et al., 1995) a tento úbytek je přímo úměrný počtu let od nástupu menopauzy (Svendsen, Hassager et al., 1995; Wang, Hassager et al., 1994). Obsah tuku v těle se ve stáří může zvyšovat i při udržení stálé hmotnosti, protože dochází k úbytku svalové hmoty, která je nahrazována tukem (Gallagher, Ruts et al., 2000) a zbývající svalová hmota může být infiltrována tukem (Goodpaster, Kelley et al., 2000). Avšak studie prokazující tyto změny používají ke stanovení tukuprosté hmoty, kostní a svalové hmoty moderní metody jako DEXA nebo počítačovou tomografii (Genazzani et Gambacciani, 2006, Svendsen, Hassager et al., 1995; Wang, Hassager et al., 1994; Poehlman, Toth et al., 1995), a nikoliv klasickou antropometrii.

I. 4. c. Distribuce tuku

Používané antropometrické indikátory centrálního tuku jsou WHR, obvod pasu a břicha, někdy i W/H (waist to height index) a index tloušťky kožní řasy subskapulární/nad tricepsem. Zatímco WHR zůstává důležitým indikátorem centrální adipozity (Čeřovská, Němeček et al., 2001), obvod pasu nebo W/H index byly prokázány jako přesnější ukazatele centrálního tuku (Ashwell, Cole et al., 1996; Han, McNeill et al., 1995), přičemž vliv výšky na obvod pasu u bílých dospělých jedinců byl prokázán jako nevýznamný (Han, Seidel et al., 1997). Studie na ženách dvojčatech prokázala genetickou dispozici pro množství a distribuci tuku a zdá se, že tyto dvě vlastnosti jsou nesené různými geny. (Samaras, Spector et al., 1997). Za zmínění stojí rozdílné přístupy k terminologii a měření obvodu pasu a břicha v českých studiích – v angličtině vždy uváděný waist (pas). Všeobecně je preferovaná metoda měření pasu dle SZO, kdy se měří obvod uprostřed spojnice mezi posledním žebrem a crista iliaca, ale běžně

se používá zjednodušené měření pasu jako nejužšího obvodu na trupu mezi processus xiphoideus a crista iliaca superior, což odpovídá definici dle Fettera (Fetter, Prokopec et al., 1967). Někdy je používána ještě třetí metoda podle Martina (Martin et Saller, 1957), kdy se měří obvod ve výšce pupku, což odpovídá české definici obvodu břicha (Škodová, Píša et al., 1992; Hajniš et Kunešová, 2000). Tato rozdílnost ve způsobu měření by mohla být jedním z důvodů vyššího WHR v české populaci ve srovnání s jinými (Hajniš et Kunešová, 2000).

V menopauzálním a postmenopauzálním období dochází k centralizaci tuku, většina studií prokázala závislost na menopauze nebo letech od nástupu menopauzy (Poehlman, Toth et al., 1995; Svendsen, Hassager et al., 1995; Tremollieres, Pouilles et al., 1996; Poehlman et Tchernof, 1998; Toth, Tchernof et al., 2000), některé studie prokázaly závislost nárůstu tukové hmoty a její centralizace pouze na věku – stárnutí bez vlivu menopauzy (Pasquali, Casimirri et al., 1994; Wang, Hassager et al., 1994), je popsána již u premenopauzálních žen (Pascot, Lemieux et al., 1999). Je prokázán také vliv klesajícího podílu estrogenů vůči androgenům nejen na množství celkového tělesného tuku, ale hlavně na množství tukové tkáně na horní polovině těla – abdominální obezitu (Seed 2002). Změna z gynoidní (hruška) na androidní (jablko) distribuci tuku manifestovaná nárůstem WHR s negativními metabolickými důsledky je vysvětlována regionálními změnami aktivity lipoproteinové lipázy v závislosti na sexuálních hormonech. Premenopauzální ženy mají vyšší aktivitu lipoproteinové lipázy ve femorální oblasti než v oblasti mamární a abdominální, na druhou stranu lipolytická odpověď a senzitivita je vyšší v oblasti mamární a abdominální. V menopauze zřejmě klesá nejen zvýšená aktivita lipoproteinové lipázy ve femorálních adipocytech, ale i lipolytická odpověď mamárních a abdominálních adipocytů. Postmenopauzální ženy nevykazují žádné rozdíly v metabolismu tukové tkáně ve zkoumaných regionech. Je tedy pravděpodobné, že ženské sexuální hormony mají regionálně odlišný účinek, tj. zvyšují aktivitu lipoproteinové lipázy ve femorálních adipocytech, které se tak zvětšují. Stimulace lipolýzy v oblasti abdominální a mamární je pravděpodobně také ovlivněna sexuálními hormony. Také sekundární pohlavní rozdíl v ukládání tukové tkáně je zřejmě způsoben regionálně specifickými účinky pohlavních steroidů, hlavně estrogenů na metabolismus adipocytů. (Rebuff-Scrive, Eldh et al, 1986; Rebuff-Scrive, Anderson et al., 1989).

I. 5. Vybrané antropometrické studie na české populaci

Antropometrické průřezové studie na velkých souborech české populace obsahující komplexní antropometrické charakteristiky byly prováděny v minulosti v rámci spartakiád (Bláha, Šedivý et al., 1986). Další studie na menších souborech poskytují většinou jen několik antropometrických údajů, např. studie MONICA (Škodová, Piša et al., 1990; Škodová, Piša et al., 1992), studie zabývající se prevalencí poruch štítné žlázy a také nástupem menopauzy a některými antropometrickými charakteristikami – BMI, WHR, 4 kožní řasy a z nich určované rozložení tuku (Čeřovská, Němeček et al., 2001) a studie vývoje pasu a boků u dospělé populace (Hajniš et Kunešová, 2000).

I. 6. Vztahy antropometrických, metabolických a endokrinologických parametrů

I. 6. a. Hmotnost a sérové lipidy

Spojitosť nadváhy či obezity a kardiovaskulárního rizika je známá, stejně tak byly opakovaně prokázány korelace hmotnosti s krevním tlakem, celkovým a LDL cholesterolem, triglyceridy a inzulinem nalačno (Owens, Matthews et al., 1992).

I. 6. b. Centrální obezita a metabolický syndrom

Centrální obezita u žen je většinou definována jako WHR nad 0.85. Je spojena s inzulinovou rezistencí u obézních i neobézních žen (Carey, Jenkins et al., 1996; Cnop, Landchild et al., 2002), rozvojem non-inzulíndependentního diabetu mellitu (Lundgren, Bengtsson et al., 1989) a kardiovaskulárními chorobami, a to nezávisle na BMI, což bylo prokázáno v průřezových i longitudinálních studiích. Tento vliv může být vysvětlen zvýšenou lipolýzou, která vede ke zvýšené produkci glukózy a LDL v játrech, zatímco jejich utilizace ve svalu je snižena. Hladina glukózy a triglyceridů v séru tak stoupá, HDL cholesterol klesá a LDL cholesterol stoupá, dále stoupá krevní tlak a zánětlivé markery (Pi-Sunyer, 2004). Tyto změny vedou k rozvoji metabolického syndromu X, komplexu metabolických abnormalit, který zvyšuje kardiovaskulární riziko a zahrnuje kromě centrální obezity také inzulinovou rezistenci, hyperinzulinémii, nízký HDL cholesterol, zvýšený apolipoprotein B a triglyceridy (Despres 1994). Bývá spojen s hyperandrogenémií a sníženou hladinou SHBG (Reinecke, Bogdanski et al., 2002). Výskyt metabolického syndromu X stoupá s věkem a obzvláště

u postmenopauzálních žen (Park, Zhu et al., 2003). Také studie metabolismu adipocytů v centrální oblasti na abdominálně obézních ženách a obézních mužích přinesla závěr, že tyto skupiny mají vysoký potenciál uvolňovat volné mastné kyseliny z intraabdominálních depot a tím zhoršovat metabolický profil a kardiovaskulární riziko (Rebuff-Scrive, Anderson et al., 1990). Kromě změn v lipidovém spektru se též uvažuje o sníženém fibrinolytickém potenciálu v postmenopauze (Mendelsohn et Karas, 1999) a CRP je zřejmě významný indikátor kardiovaskulárního rizika u starších žen (Ridker 2003) a byl dokonce silnější predikční faktor pro kardiovaskulární příhody než LDL cholesterol ve studii Women's health Study na 27 939 ženách (Ridker, Rifai et al., 2002).

Studie na 26 ženách s poruchou glukózové tolerance u nich prokázala zvýšenou hmotnost, obvod hrudníku přes mesosternále a vyšší procento tuku dle Pařízkové. Ženy s WHR nad 0.80 měly vyšší diastolický krevní tlak a vyšší BMI než ženy s WHR 0.80 nebo nižším. (Pobišová, Zamrazil et al., 1990).

Obvod pasu a triglyceridy byly nejvýznamnějšími ukazateli inzulínorezistence ve studii na 347 zdravých amerických mužích a ženách, avšak studie zahrnovala i extrémně obézní jedince s BMI 46 (Carr, Utschneider et al., 2004).

Studie na zdravých premenopauzálních ženách rozdělených do dvou skupin – mladé ženy a premenopauzální ženy prokázala u premenopauzální skupiny kromě vyššího celkového tělesného tuku, obvodu pasu, centrálního a viscerálního tuku také vyšší hladiny cholesterolu, LDL cholesterolu, vyšší glykémii po stimulaci 75 g glukózy. Viscerální tuk u obou skupin významně koreloval s hladinou triglyceridů, poměrem celkový cholesterol/HDL, glukózou, inzulínem a C-peptidem a negativně koreloval s HDL cholesterolem. Po adjustaci na viscerální a celkový tuk byl nárůst s věkem původně nalezen u glykémie nalačno a glukózové tolerance eliminován. Z toho vyplývá, že na věku závislá centralizace tuku probíhající již před nástupem menopauzy je významným rizikovým faktorem pro zhoršování kardiovaskulárního rizika v premenopauze (Pascot, Lemieux et al., 1999).

I. 6. c. Estrogeny a jejich vliv na metabolický profil a kardiovaskulární systém

Estrogeny mají přímý a nepřímý účinek na kardiovaskulární systém, který je zprostředkován přes estrogenové receptory. Přímý účinek spočívá v aktivaci endoteliálního oxidu dusnatého a tím arteriální vazodilataci. Dlouhodobý účinek spočívá v modulaci odpovědi na poškození a artrotické změny. Estrogen také nepřímo ovlivňuje sérové lipoproteiny a triglyceridy a expresi koagulačních a fibrinolytických proteinů. Bylo opakovaně prokázáno, že hormonální

změny spojené s menopauzou se podílejí na zvýšení kardiovaskulárního rizika (Lerner et Kannel, 1986; Kannel, Hjortland et al., 1976; Gordon, Kannel et al., 1978) a časná menopauza zvyšuje kardiovaskulární riziko (van der Schouw, van der Graaf et al., 1996; Hu, Grodstein et al., 1999; Hjortland, McNamara et al., 1976; Matthews, Meilahn et al., 1989), a tak postmenopauza, obezita, centrální obezita a nízká tělesná aktivita jsou nezávislé faktory kardiovaskulárního rizika (Hjortland, McNamara et al., 1976; Freedman, Williamson et al., 1995; Manson, Willett et al., 1995). Existuje studie prokazující i obrácený vztah, že kardiovaskulární rizikový profil je determinantou pro nástup menopauzy (Kok, van Asselt et al., 2006).

Klesající podíl estrogenů vůči androgenům má za následek četné metabolické změny. Kromě již zmíněného vlivu na distribuci tuku ve smyslu centralizace má též vliv na zvýšenou inzulinovou rezistenci (Seed 2002) a hyperinzulinémií (Livingstone et Collinson, 2002; Golden, Ding et al., 2004). U obézních žen často zjišťujeme zvýšený poměr LH/FSH, což spolu s hyperinzulinémií a snížením SHBG vede k vývoji hyperandrogenémie, která je ještě výraznější u abdominální lokalizace tukové tkáně (Vondra et Stárka, 1999).

I. 6. d. Metabolismus lipidů a menopauza

Zvýšený cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy jsou častější u postmenopauzálních žen než u premenopauzálních (Hjortland, Mcnamara et al., 1976; Matthews, Meilahn et al., 1989; Stevenson, Crook et al., 1993; Kuller, Meilahn et al., 1994; Gower, Nagy et al., 1998). Britská studie na 542 zdravých neobézních ženách ve věku od 18 do 70 let prokázala vliv stárnutí na vyšší celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy, BMI koreloval pozitivně s celkovým cholesterolem a LDL frakcí. Postmenopauzální ženy měly významně vyšší koncentrace celkového cholesterolu a LDL cholesterolu, zatímco HDL cholesterol byl signifikantně nižší, rozdíly mezi pre- a postmenopauzálními ženami byly významné nezávisle na věku a BMI nebo jiném potenciálně modifikujícím parametru (Stevenson, Crook et al., 1993). Sledování metabolických parametrů od premenopauzy do postmenopauzy a ultrazvukové měření tloušťky média a plátů v karotidách na souboru 314 amerických ženách prokázala vliv premenopauzálního krevního tlaku, LDL, HDL, triglyceridů a BMI na postmenopauzální změny na karotidách. Vzestup LDL cholesterolu a triglyceridů a pokles HDL frakce cholesterolu byl vyšší v perimenopauze než v postmenopauze, zatímco vzestup krevního tlaku a sérové glykémie byl větší v postmenopauze (Matthews, Kuller et al., 2001). Vztah mezi odhadovaným intraabdominálním tukem, lipidy v séru a menopauzou byl

zkoumán i ve studii na 141 amerických ženách. Hmotnost, procento tuku, hmotnost tukové hmoty, centrální kožní řasy, obvod pasu a odhadovaný intraabdominální tuk vypočítáván podle vzorce: $\text{obvod pasu} \times 2.57 + \text{věk} \times 0.92 + \text{suprailiackální kožní řasa} \times 0.69 - 188.61$ (Kekes-Szabo, Hunter et al., 1996), LDL a celkový cholesterol a triglyceridy byly signifikantně vyšší u postmenopauzálních žen, menopauza zde neměla vliv na HDL cholesterol. Uvedená studie dále prokázala u obou skupin závislost celkového cholesterolu na 1) centrálních kožních řasách (břicho, hrudník I a II, subskapulární a suprailiackální), 2) odhadovaném intraabdominálním tuku a 3) celkovém tělesném tuku stanoveným hydrodenzitometricky, závislost LDL cholesterolu na odhadovaném intraabdominálním tuku u pre- i postmenopauzálních žen a na součtu centrálních kožních řas u premenopauzálních žen, nikoliv u postmenopauzálních. Triglyceridy byly závislé pouze na centrální adipozitě, tj. centrálních kožních řasách a odhadovaném intraabdominálním tuku. Zkoumáním podílu vlivu menopauzy a centrální adipozity na lipidové spektrum bylo zjištěno, že odstranění vlivu odhadovaného intraabdominálního tuku sníží závislost na menopauzálním stavu o 44 % a 46 % v případě celkového a LDL cholesterolu a dokonce o 73 % v případě triglyceridů. Prokázala tak možný vliv zvýšeného ukládání intraabdominálního tuku spojeného s menopauzou na změny v lipidovém spektru (Gower, Nagy et al., 1998).

I. 6. e. Testosteron a SHBG

Celkový tělesný tuk a množství tukové tkáně na horní polovině těla - abdominální obezita - jsou spojeny s projevy androgenémie, tj. se zvýšeným volným sérovým testosteronem a poklesem SHBG a tím se dále prohlubuje hyperinzulinémie a inzulinorezistence (Vondra et Stárka, 1999). Volný testosteron se buď přímo stanovuje nebo se vypočítá z celkového jako FAI (free androgen index) = $\text{TEC}/\text{SHBG} \times 100$.

SHBG koreluje negativně s celkovým tukem, tukovou tkání na horní polovině těla, hladinou sérové glukózy, inzulinu a triglyceridy, pozitivně s HDL cholesterolem (Haffner, Dunn et al., 1992). U českých obézních žen hladina SHBG významně negativně korelovala s antropometrickými ukazateli centrálního tuku – obvodem pasu a sagitálním diametrem ve výši 4. lumbálního obratle (Hainer, Kunešová et al., 2002). Hyperandrogenémie a nízký SHBG jsou nalézány u žen s metabolickým syndromem, SHBG byl identifikován jako nezávislý kardiovaskulární faktor (Reinecke, Bogdanski et al., 2002).

Asociace vysoké hladiny kortizolu u Cushingova syndromu a změnách distribuce tukové tkáně je všeobecně známa. Dominantní hormonální odchylkou u abdominální formy obezity

je zvýšená citlivost osy hypotalamus – hypofýza – nadledviny, projevující se zvýšením sekrece a metabolického obratu kortizolu i na podprahové podněty. Obrat je zvýšen více, proto plazmatická hladina kortizolu zůstává obvykle v normě, nebo může být dokonce i snižena. Zvýšená sekrece i metabolismus kortizolu vedou k akcentované depotizaci tuku v abdominální a viscerální oblasti s výše zmíněnými metabolickými důsledky. Kortizol přispívá i k vývoji periferní inzulinoresistence a ke zhoršení periferní utilizace glukózy, rovněž je spojován s preferencím tuku v potravě, jak bylo prokázáno u obézních (Vondra et Stárka, 1999). Studie na zdravých postmenopauzálních ženách neprokázala korelaci hladin kortizolu s typem distribuce tukové tkáně určeného pomocí WHR (Kaye et Folsom, 1991), avšak ve studii na českých obézních ženách byla prokázána významná negativní korelace kortizolu s obvodem pasu a sagitálním diametrem trupu ve výši 4. lumbálního obratle (Hainer, Kunešová et al., 2002).

I. 6. f. Dehydroepiandrosteron (DHEA)

Jedná se o cirkulující steroid přítomný v séru jako sulfoester (DHEAS). Vedle kůry nadledvin a gonád probíhá jeho syntéza i v některých mozkových buňkách, kde také účinkuje, čímž se řadí mezi neurosteroidy, které významně ovlivňují některé funkce CNS, včetně behaviorálních projevů. Zatím nebyly objeveny žádné receptory schopné tento hormon rozpoznat. Jeho hladiny dramaticky klesají s věkem, ruku v ruce s nárůstem degenerativních změn typických pro stáří. Má účinky mimo jiné: antisklerotické, antidiabetické, antiobézní a imunoprotektivní. Hladiny DHEA významně negativně korelují s četností výskytu kardiovaskulárních chorob (Hampl et Stárka, 1999).

I. 7. Fyzická aktivita a metabolismus

Mnoho studií též uvádí preventivní vliv fyzické aktivity, která kromě snížení BMI také snižuje nebo zabraňuje centralizaci tukové tkáně (Poehlman, Toth et al., 1995; Gilliat-Wimberly, Manore et al., 2001; Sternfeld, Ngo et al., 2002). U profesionálních sportovkyň s vysokou tréninkovou aktivitou nedochází k úbytku tukuprosté hmoty ani k centralizaci tuku jako u ostatní populace (Davy, Evans et al., 1996).

Ačkoliv hmotnost plynule narůstá jak u premenopauzálních tak u postmenopauzálních žen, nárůst hmotnosti u postmenopauzálních žen je spojen se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, tj. poklesem HDL a vzestupem LDL cholesterolu. Ženy, kterým se během 3 letého

intervalu podařilo zvýšit tělesnou aktivitu, měly významně menší přírůstek hmotnosti a též menší pokles HDL cholesterolu, změny lipidů související se zvýšenou tělesnou aktivitou byly nezávislé na změně hmotnosti, což ukazuje na možnost ovlivnění negativních změn lipidového spektra spojeného s věkem a nárůstem hmotnosti fyzickou aktivitou (Owens, Matthews et al., 1992). Studie na 44 obézních ženách se sedavým způsobem života prokázala vliv změny životního stylu na snížení hmotnosti, množství tělesného tuku, cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů. Hodnoty HDL a glykémie nalačno však zůstaly nezměněny i po 6 měsíční intervenci (Carels, Darby et al., 2004). Podobné příznivé změny rizikových faktorů byly prokázány ve studii na zdravých neobézních ženách, kde ve skupině po intervenci a změně životního stylu došlo po 18 měsících k poklesu hmotnosti, LDL cholesterolu a dalších rizikových faktorů, po 54 měsících sledování nebyl ve skupině s intervencí přírůstek hmotnosti na rozdíl od kontrolní skupiny, obvod pasu významně klesl a vzestup LDL, triglyceridů a sérové glukózy byl významně nižší u skupiny s intervencí než u kontrolní skupiny (Simkin-Silverman, Wing et al., 2003) V souladu s těmito výsledky je v rámci prevence kardiovaskulárních onemocnění doporučováno zvýšení fyzické aktivity, snížení příjmu cholesterolu a snižování hmotnosti.

I. 8. Vliv OC/HRT

Přehled randomizovaných placebem kontrolovaných studií nepodává důkazy o významnějším vlivu hormonální antikoncepce (OC) na nárůst hmotnosti (Gallo, Grimes et al., 2004), studie jsou téměř zajedno v průkazu nulového efektu hormonální substituční terapie (HRT) na tělesnou hmotnost (Reubinoff, Wurtman et al., 1995; Sites, L'Hommedieu et al., 2005; Chen, Bassford et al., 2005). Několik krátkodobých studií prokázalo vliv HRT na snížení centralizace tuku (Pobišová, Zamrazil et al., 1994; Gambacciani, Ciaponi et al., 1997; Reubinoff, Wurtman et al., 1995), nicméně recentní randomizovaná placebem kontrolovaná dvojitě slepá dvouletá studie na 51 amerických ženách neprokázala žádný vliv HRT na hmotnost, intraabdominální tuk, podkožní abdominální tuk. Celková tuková hmota, procento tuku a tukuprostá hmota byly určovány pomocí DEXA (Sites, L'Hommedieu et al., 2005).

V další recentní placebem kontrolované tříleté studii na 835 amerických postmenopauzálních ženách HRT významně snížila ztrátu tukuprostých měkkých tkání a poměr tukové hmoty na trupu/na noze, ale nebyl pozorován rozdíl ukazatelů centrální adipozity jako WHR nebo obvodu pasu mezi skupinami HRT a placebo, složení těla bylo i zde stanoveno pomocí moderních zobrazovacích metod (Chen, Bassford et al., 2005).

Randomizovaná dvouletá prospektivní placebem kontrolovaná studie prokázala, že ve skupině žen na HRT došlo ke statisticky významnému snížení celkového a LDL cholesterolu ve srovnání s placebo skupinou. HDL cholesterol a triglyceridy zůstaly beze změny během dvouletého sledování. (Haarbo, Marslew et al., 1991). V poslední době se objevily studie zpochybňující pozitivní účinek HRT na snížení kardiovaskulárního rizika u postmenopauzálních žen, či dokonce upozorňující na možné zvýšení kardiovaskulárních příhod (Hulley, Grady et al., 1998; Clearfield, 2004). První randomizovaná studie zkoumající vliv HRT na primární prevenci kardiovaskulárních chorob ukázala převahu negativních účinků nad benefitem pro zdravé ženy na HRT ve srovnání s kontrolní skupinou bez léčby. (Rossouw, Anderson et al., 2002). Novější studie neprokazují žádný vliv HRT na primární prevenci kardiovaskulárních chorob a tato diskrepance se staršími studii je vysvětlována chybějící adjustací pro výchozí parametry, jako například socioekonomický statut nebo vzdělání. Avšak všeobecně pozitivní vliv HRT převažuje nad možnými potenciálními riziky u postmenopauzálních žen (Clearfield, 2004).

V antikoncepčních přípravcích obsažené estrogény zvyšují hladinu SHBG a tím se snižuje hladina volného testosteronu. Tento účinek je částečně oponován gestagenní složkou preparátu (Paseka, 1997). Na uživatelkách OC bylo dále prokázáno snížení DHEAS, PRL, zvýšení thyroxin binding globulinu, avšak fT4 se zvyšuje jen velmi lehce a metabolismus štítné žlázy zůstává beze změny, zvyšuje se corticosteroid binding globulin a tím i celkový kortizol (Wiegratz, Kutschera et al., 2003).

II. Cíle práce

Jak je patrné z přehledu literatury, údaje o dynamice změn hmotnosti a distribuce tukové tkáně v období menopauzy nejsou vždy jednotné a mohou se u různých populací lišit. Nejsou k dispozici studie na velkých souborech českých žen, které by poskytovaly komplexní antropometrické nebo jiné údaje o složení těla a distribuci tuku a vazbu na metabolické charakteristiky, pokusili jsme se tedy alespoň o získání dat na středně velkém souboru.

Cílem práce bylo získat podrobně antropometricky, metabolicky a endokrinologicky charakterizovaný středně velký soubor zdravých českých žen s rovnoměrným zastoupením žen plně reprodukčních, premenopauzálních, menopauzálních a postmenopauzálních

a analýza změn hmotnosti, složení těla, distribuce tuku, laboratorních parametrů a jejich vzájemné závislosti v těchto skupinách.

Úkolem bylo zjistit na souboru pražských žen, kdy dochází k největšímu nárůstu hmotnosti, nárůstu tukové tkáně a kdy začíná centralizace tuku, tj. změna z gynoidní siluety na rizikovou androidní, zda změny složení těla nastávají již před nárůstem hmotnosti a pokračují dále i v postmenopauzálním období. Dále porovnáme zjištěné údaje s dřívějšími studii na české populaci i v zahraničí.

Při analýze laboratorních parametrů jsme se zaměřili hlavně na ukazatele kardiovaskulárního rizika a jejich vztahy k antropometrickým charakteristikám, cenné zejména pro klinickou praxi.

Vedle transverzálního šetření jsme u části souboru provedli stejná měření po 3 letech a získali tak podklady pro longitudinální studii, abychom tak získali ještě podrobnější údaje.

III. Materiál a metodika

III. 1. Materiál

Probandky byly získávány v gynekologických ordinacích na Praze 2 a v ordinaci závodního praktického lékaře v areálu Walter-Motorlet, $n = 213$, soubor byl různorodý z hlediska socioekonomického statutu probandek. Účast ve studii byla limitována věkem 20 - 65 let, informovaným souhlasem s účastí ve studii, zdravotním stavem a BMI do 35, všechny vyhovující probandky byly přijímány do studie a rozdělovány do čtyřech věkových skupin, které nejlépe odpovídají jednotlivým fázím reprodukčního období středoevropské populace žen, přičemž do každé skupiny byly nabírány do počtu cca 50 žen, viz tabulka 1:

Tabulka 1: Charakteristika souboru 213 probandek

Reprodukční období	Věkový interval	n	Průměrný věk	Počet žen s OC/ HRT	% žen s OC/HRT
Plně reprodukční	20.00 – 35.99	58	26.89±4.69	37	64
Premenopauzální	38.00 – 45.99	48	42.54±2.50	11	23
Menopauzální	48.00 – 54.99	62	51.34±2.51	20	32
Postmenopauzální	55.00 – 65.99	45	59.53±2.71	14	31

Soubor probandek jsme se snažili přiblížit co nejvíce průměrným zdravým českým ženám, proto ženy léčené pro diabetes, hypertenzi, koronární syndrom, poruchu metabolismu lipidů, endokrinní poruchy a další závažnější onemocnění, nebyly do studie zařazeny. Hormonální antikoncepce ani hormonální substituční terapie neměly vliv na výběr probandek, opět jsme se snažili zachytit skutečný stav v naší populaci. Ženy na OC/HRT byly definovány jako ženy, které tuto terapii užívaly v době vyšetření, délka terapie nebyla brána v úvahu. Ženy, které braly jiné léky ovlivňující složení těla nebo BMI, byly ze studie vyřazeny.

Po 3 letech byly probandky znovu kontaktovány, z původních 213 žen stále bydlelo v Praze a bylo ochotno pokračovat ve studii 146 probandek, získali jsme tak soubor, který byl podkladem pro tříletou longitudinální studii a jehož počáteční charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 2:

Tabulka 2: Charakteristika souboru 146 probandek

Reprodukční období	Věkový interval	n	Průměrný věk	Počet žen s OC/ HRT	% žen s OC/HRT
Plně reprodukční	20.00 – 35.99	34	26.96±4.47	23	67
Premenopauzální	38.00 – 45.99	34	42.23±2.78	10	29
Menopauzální	48.00 – 54.99	45	51.56±2.61	20	44
Postmenopauzální	55.00 – 65.99	33	59.55±2.82	11	33

Jako uživatelky OC/HRT v longitudinální studii byly definovány ženy, které užívali OC/HRT při druhém vyšetření v roce 2003, většina probandek užívaly stejnou nebo podobnou terapii již před prvním vyšetřením v roce 2000.

Studie byla schválena Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice Praha 2.

III. 2. Metodika

Formou dotazníků a lékařského pohovoru byly zjišťovány hmotnostní výkyvy během jednotlivých období života, stravovací zvyklosti, rodinná a osobní anamnéza se zaměřením na výše uvedené choroby a užívané léky.

III. 2. a. Stanovení tělesného složení

Metody pro odhad tělesného složení dělíme na laboratorní a terénní. Laboratorní metody jsou pro terénní praxi náročné na technické vybavení, odbornost obsluhy, organizaci, čas, mnohdy vystavení probanda radiační zátěži a v neposlední řadě je jejich cena většinou vysoká, nejsou tedy vhodné pro použití v terénu na velkých souborech. V současné době jsou nejčastěji používanými laboratorními metodami denzitometrie, hydrostatické vážení a metoda DEXA (duální rentgenová absorpciometrie), případně hydrometrie, měření celkového tělesného draslíku, počítačová tomografie a magnetická rezonance, které slouží jako standardy pro hodnocení validity metod založených na jiných principech. Za referenční metodu je považována DEXA. Na rozdíl od laboratorních metod je antropometrie použitelná v terénu na velkých souborech.

III. 2. a. 1. Antropometrie

Od dob Matiegkových byla vypracována řada dalších postupů pro odhad tělesného složení z antropometrických rozměrů, a to u více než 100 populačních skupin, s použitím kosterních rozměrů, obvodových měř a nejčastěji z tloušťky kožních řas měřených různými typy kaliperů. U nás je nejčastěji používanou metodou odhad tělesného složení ze součtu 10 kožních řas dle Pařízkové (1962), stále se význačně uplatňuje původní Matiegkova metoda, či její modifikace dle Drinkwatera (1980) (Riegerová, Přidalová et al., 2006; Bláha, Šedivý et al., 1986).

Odhad podílu tuku na základě tloušťky kožních řas je založen na dvou předpokladech:

1. tloušťka podkožní tukové tkáně je v konstantním poměru k celkovému množství tuku,
2. místa zvolená pro měření tloušťky kožních řas reprezentují průměrnou tloušťku podkožní tukové vrstvy.

Tyto předpoklady však nebyly jednoznačně potvrzeny. Distribuce tuku se mění s věkem, v závislosti na pohlaví, pohybové aktivitě, není dostatek informací o distribuci tuku v různých populačních skupinách. Z toho důvodu je validita regresních rovnic pro odhad tělesného složení z kožních řas omezena jen na populační skupinu, ze které byly rovnice odvozeny. Další omezení této metody vyplývají z techniky měření. Pro příslušné regresní rovnice je nutno specifikovat nejen populační skupinu, typ použitého kaliperu (Lange, Best, Harpenden, Somet apod.), místo měření, ale i srovnávací metodu, z jejichž výsledků byly rovnice odvozeny. Metoda dle Pařízkové užívá kaliper typu Best, referenční metodou byla

denzitometrie na základě hydrostatického vážení a regresní rovnice existují pro různé populační skupiny dle věku a pohlaví. Měření vyžaduje pečlivý zácvik a zkušenost, vzhledem k intervalu spolehlivosti regresních rovnic může chyba i u zkušených antropologů dosáhnout 9 až 10 %. Pravděpodobnost chyby se nadále zvyšuje u extrémních hodnot. Výsledné hodnoty kožních řas mohou ovlivnit také rozdíly v elasticitě kůže. Ve světě se používají jiné odhady procenta tuku, nejčastěji dle Durnina. Stanovený podíl jednotlivých tělesných frakcí se podle různých metod od sebe liší. Nejvýraznější rozdíly nalézáme při stanovení procentuálního zastoupení tukové frakce. Rozdíly jsou tím větší, čím je jedinec obéznější a rozložení tuku více disproporční. Diference jsou podmíněny především rozdílnými místy měření na dolní končetině (nad patelou u metody Pařízkové, nad m. quadriceps femoris u metody Matiegky) a počtem kožních řas - metoda 10 kožních řas dle Pařízkové dává obvykle nižší výsledky ve srovnání s metodikou dle Matiegky, která procento tuku určuje pomocí 6 kožních řas. Větší diference nalézáme u žen a jedinců s vyšším množstvím podkožního tuku. U hypokinetických jedinců je svalstvo na dolních končetinách ochablé a poměr tělesné hmoty je posunut na stranu tukové frakce, což lépe vystihne řasa nad m. quadriceps než nad patelou. Navíc u žen je lokalizace na stehně jedno z kritických míst kumulace podkožního tuku. Procento tuku stanovené různými metodami se téměř neliší u jedinců s relativně malým množstvím proporcionálně uloženého podkožního tuku. (Riegerová, Přidalová et al., 2006).

III. 2. a. 1. 1. Antropometrické měření

Vyšetření bylo prováděné v ranních a dopoledních hodinách po vyplnění dotazníku a lékařském pohovoru. Tělesná hmotnost byla určována lékařskými váhami k nejbližšímu 0.1 kg u probandek ve spodním prádle bez obuvi, výškové rozměry byly měřeny antropometrem ve standardním postoji k nejbližšímu 0.1 cm - tělesná výška, výška bodů suprasternale, iliocristale, iliospinale, symphision od podložky, šířkové rozměry pelvimetrem a kefalometrem: biakromiální, transversální šířka hrudníku, bikristální, bispinální šířka pánve, sagitální průměr hrudníku, šířka epikondylů humeru, femuru, kotníku, zápěstí. Obvody jsou měřeny pásovou mírou k nejbližšímu 0.1 cm: obvod hrudníku mezosternální, břicha přes omphalion, pasu v nejužším místě na trupu, gluteální, paže relaxované, kontrahované, předloktí, obvod stehna gluteální a střední, obvod lýtka maximální, tloušťka 14 kožních řas Bestovým kaliperem k nejbližšímu 0.5 mm:

1. řasa na tváři – probíhá vodorovně ve spojnici tragus – nozdry, měří se přímo pod spánkem tak, aby nebyl vzat tukový polštář tváře,
 2. řasa na podbradku – probíhá svisle, měří se přímo nad jazyčkou, pod bradou, hlava je mírně zvednuta, kůže na krku nesmí být napnutá,
 3. řasa na hrudníku I – probíhá šikmo, měří se nad velkým prsním svalem v místě předního podpažního záhybu (v přední axilární čáře),
 4. řasa na hrudníku II – měří se ve výši 10. žebra v přední axilární čáře, probíhá paralelně se žebry,
 5. řasa supriliakální – probíhá podél průběhu hřebene kosti kyčelní, měří se v průsečíku hřebene a přední axilární čáry,
 6. řasa na břicho – probíhá vodorovně, měří se ve $\frac{1}{4}$ vzdálenosti pupek – horní přední kyčelní trn (blíže pupku),
 7. řasa nad patelou – probíhá svisle, měří se přímo nad čéškou, dolní končetina je uvolněná, ohnuta v koleně a opřena o špičku nohy,
 8. řasa nad tricepsem – probíhá svisle, měří se nad trojhlavým svalem pažním v polovině vzdálenosti acromion-olecranon, paže visí volně podél těla,
 9. řasa subskapulární – probíhá ve směru od páteře šikmo dolů v úhlu 45° , pod dolním úhlem lopatky,
 10. řasa na lýtku I – probíhá svisle, měří se asi 5 cm pod fossa poplitea, dolní končetina je uvolněná, ohnutá v koleně a opřena o špičku nohy,
 11. řasa na lýtku II – měří se v místě největšího vývinu lýtkového svalu mediálně,
 12. řasa nad bicepsem – probíhá svisle v ose paže, měří se nad vrcholem břicha dvojhlavého svalu pažního, horní končetina je uvolněná, volně visící, dlaní otočená dopředu,
 13. řasa na volární straně předloktí – měří se na volární straně v místě maximálního obvodu,
 14. řasa na stehně nad čtyřhlavým svalem – měří se na stehně nad čtyřhlavým svalem v poloviční vzdálenosti od rozkroku ke kolenu, dolní končetina je uvolněná.
- (Bláha, Šedivý et al., 1986).

Všechna měření byla provedena stejným pracovníkem.

III. 2. a. 1. 2. Zpracování antropometrických údajů

Naměřené údaje byly zpracovány programem ANTROPO, k dalšímu hodnocení byly použity následující parametry:

Procentuální zastoupení tuku v těle dle Pařízkové:

např. ženy 17 - 45 let: %tuku = $35.572 \cdot \log x - 61.25$

x – suma 10 kožních řas: na tváři, na podbradku, na hrudníku I a II, nad tricepsem, subskapulární, na břicho, suprailiackální, nad patelou a na lýtku I.

BMI: hmotnost / (výška těla v m)², WHR: obvod pasu/obvod gluteální.

Absolutní (v kg) a relativní (v %) hmotnost kosti, svalu a tuku podle Matiegky:

Hmotnost kostry: $O = o^2 \cdot L \cdot k_1$

$o = (o_1 + o_2 + o_3 + o_4) / 4$, L - tělesná výška, $k_1 = 1.2$

o_1 - šířka epikondylu humeru, o_2 - šířka zápěstí, o_3 - šířka dolní epifýzy femuru, o_4 - šířka kotníku

Hmotnost kůže a podkoží: $D = d \cdot S \cdot k_2$

$d = (d_1 + d_2 + d_3 + d_4 + d_5 + d_6) / 12$

$S = 71.84 \cdot H^{0.425} \cdot L^{0.725}$, S – povrch těla, H – hmotnost v kg, L – tělesná výška v cm

$k_2 = 0.13$, d_1 - kožní řasa nad bicepsem, d_2 - kožní řasa na předloktí I, d_3 - kožní řasa na stehně, d_4 - kožní řasa na lýtku I, d_5 - kožní řasa na hrudníku II, d_6 - kožní řasa na břicho

Hmotnost svalstva: $M = r^2 \cdot L \cdot k_3$

$r = (r_1 + r_2 + r_3 + r_4) / 4$

L - tělesná výška, $k_3 = 6.5$

$r_1 = (\text{obvod paže} / \pi) - (\text{řasa triceps} / 2) - (\text{řasa biceps} / 2)$, $r_2 = (\text{obvod předloktí} / \pi) - \text{kožní řasa na předloktí I}$, $r_3 = (\text{střední obvod stehna} / \pi) - \text{kožní řasa na stehně}$, $r_4 = (\text{maximální obvod lýtky} / \pi) - \text{kožní řasa na lýtku I}$

Hmotnost zbytku: $R = H - (O + D + M)$

H je tělesná hmotnost, O je hmotnost kostry, D je hmotnost kůže a podkoží, M je hmotnost svalstva. Existuje i způsob výpočtu přímo z antropometrických rozměrů. (Fetter, Prokopec et al., 1967, Bláha, Šedivý et al., 1986).

Používané hodnoty jednotlivých komponent byly korigované o rozdíl mezi hmotností naváženou a počítanou.

III. 2. b. Stanovení laboratorních parametrů

Probandky byly pozvány na odběr krve po 12 hodinovém lačnění - menstrující ženy v časně folikulární fázi, tj. mezi prvním a sedmým dnem menstruačního cyklu. Pacientky byly odebrány s maximálním odstupem 1 měsíc od antropometrického vyšetření. Z krve byly určovány v laboratořích IKEM (Institut klinické a experimentální medicíny) metabolické parametry: glukóza a lipidové spektrum – celkový cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol - vše absorpční spektrofotometrií, vypočítán byl poměr HDL/celkový cholesterol, triglyceridy byly stanoveny enzymaticky. Endokrinologické charakteristiky - pohlavní hormony: FSH, LH, testosteron celkový, estradiol, DHEA, progesteron a kalcitonin, inzulin, C-peptid byly stanoveny metodou RIA. TSH, fT4 byly stanoveny v IKEMu v roce 2001 metodou RIA, která v roce 2003 již na uvedeném pracovišti nebyla dostupná – z toho důvodu byla analýza provedena v Endokrinologickém ústavu komerčním kitem Abbott Laboratories. Stanovení SHBG metodou IRMA a kortizolu metodou RIA bylo provedeno též v Endokrinologickém ústavu .

III. 2. c. Statistické hodnocení

Statistické zpracování výsledků bylo provedeno ve statistickém oddělení IKEM.

Pro všechny veličiny byl vypočítán průměr a směrodatná odchylka v každé skupině.

Rozptyl s^2 je průměr čtverců odchylek od průměru. Když však počítáme výběrový rozptyl, nedělíme většinou součet čtverců odchylek výrazem n , ale $(n - 1)$. Dělitel $(n - 1)$ se nazývá počet stupňů volnosti rozptylu. Obecný vzorec vypadá takto:

$$s^2 = \frac{1}{n - 1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2.$$

Směrodatná odchylka se obvykle definuje jako druhá odmocnina z rozptylu.

Pro měření síly lineární závislosti mezi dvěma spojitými náhodnými veličinami se používá Pearsonův korelační koeficient. Počítá se podle vzorce:

$$r = \frac{s_{xy}}{\sqrt{s_x^2 s_y^2}},$$

kde s_x^2 a s_y^2 jsou výběrové rozptyly a s_{xy} je odhad kovariance sledovaných veličin x a y :

$$s_{xy} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})$$

Hodnota korelačního koeficientu se pohybuje od -1 do 1 . Hodnoty ± 1 nabývá tehdy, pokud všechny body $[x_i, y_i]$ leží na přímce. Nule je roven v případě, že veličiny jsou nezávislé. Korelační koeficient však může být nulový i v případě, že veličiny jsou funkčně závislé, ale závislost není lineární. Při měření lineární závislosti je znaménko korelačního koeficientu kladné, když obě veličiny x a y zároveň rostou nebo obě zároveň klesají, a záporné, když jedna z veličin roste, zatímco druhá klesá.

Spearmanův korelační koeficient je založený na pořadích jedinců uspořádaných podle velikosti vzhledem ke dvěma sledovaným veličinám. Každému jedinci se přiřadí dvojice pořadí Q (pořadí podle první veličiny x) a R (pořadí podle druhé veličiny y). Kdyby s rostoucími hodnotami x vzrůstaly i hodnoty y , byla by zřejmě pořadí obou veličin shodná, tj. $Q = R$ pro každého jedince. Jestliže s rostoucími hodnotami x klesají hodnoty y , jsou pořadí obou veličin právě opačná. Při nezávislosti jsou pořadí zpřeházená zcela náhodně. Při shodném pořadí dosahuje koeficient r_s maximální hodnoty 1 , při opačném pořadí minimální hodnoty -1 . Hodnoty korelačního koeficientu blízké nule naznačují, že pořadí jsou náhodně zpřeházená, a mezi sledovanými veličinami tedy není závislost.

K otestování rozdílů ve skupinových průměrech jsme použili párový t -test pro veličiny s normálním rozdělením, pro porovnání dvou měření stejné veličiny v časovém odstupu jsme použili neparametrický test Wilcoxonův. Pro srovnání dvou nezávislých skupin jsme použili dvouvýběrový t -test, resp. neparametrický Mannův-Whitneyův test.

Srovnání věkových skupin bylo provedeno analýzou rozptylu jednoduchého třídění ANOVA1, která je založena na předpokladu, že každý z výběrů pochází z populace s normálním rozdělením se stejnou směrodatnou odchylkou. Zajímá nás, zda průměry skupin jsou všechny shodné, nebo zda se navzájem liší.

Pro skupiny definované jednak dle věku jednak dle užívání OC/HRT byla použita analýza rozptylu dvojnásobného třídění ANOVA2, která dovoluje analyzovat vliv dvou faktorů s pevnými efekty na výsledek pozorování a také působení obou faktorů najednou (interakci faktorů). Testy ANOVA byly doplněny Bonferroniho metodou pro mnohonásobné srovnávání, protože mnohonásobné testování významnosti dává vysokou pravděpodobnost, že bude nalezen významný rozdíl pouze náhodou. Pro řešení tohoto problému mnohonásobného porovnávání

existuje několik metod, jako například zde použitá Bonferroniho, pomocí níž provedeme modifikované t-testy s upravenou hladinou významnosti. Tu získáme tak, že hladinu α jednoduše vydělíme celkových počtem porovnání, která chceme provést. Tato hodnota pak bude naší hladinou významnosti pro každý t-test.

Rozhodování o nulové hypotéze na 5 % nebo jiné hladině významnosti na základě náhodného výběru může vést ke vzniku dvou možných chyb. Můžeme dostat významný výsledek a zamítnout nulovou hypotézu, i když ve skutečnosti platí a naopak, pravděpodobnost této chyby může být předem stanovena výzkumníkem a závisí jak na velikosti zkoumaného efektu, tak na rozsahu výběru, hovoříme o síle testu. Nízká síla testu nedovoluje vyloučit neprokázaný efekt na sledovanou veličinu (Zvárová, 2001).

IV. Výsledky

Data sebraná na počátku, tj. v roce 2000 od 213 probandek jsme hodnotili nejdříve samostatně jako průřezovou studii. Data sebraná v roce 2003 u 146 z původních 213 probandek jsou srovnávána v čase jako longitudinální šetření.

Hodnoty antropometrických rozměrů a indexů jsou v textu a tabulkách uvedeny ve formě průměr \pm SD, v grafech pouze průměrné hodnoty. Znakem „*“ je značena v tabulkách statistická významnost: *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$.

IV. 1. Průřezová studie na souboru 213 probandek

Získali jsme podrobně antropometricky charakterizovaný soubor 213 českých žen s dalšími údaji, data jsou k dispozici u autora. Zaměřili jsme se hlavně na změny tělesné hmotnosti, složení těla a rozložení tuku v jednotlivých skupinách.

Při hodnocení výsledků této části studie je pro názornost použito termínů, které nejsou přesné, jako například nárůst, pokles, zvýšení, snížení apod. Tyto termíny vyjadřují změnu mezi jednotlivými skupinami žen v rozdílných reprodukčních fázích při prvním měření celého souboru 213 žen, v žádném případě se nejedná o změny v čase, jak tomu bude dále v části hodnotící longitudinální studii.

V tabulkách jsou uvedeny statistické významnosti korelačních koeficientů a „*“ u hodnoty ve skupině značí statistickou významnost rozdílu oproti předchozí (mladší) skupině.

IV. 1. a. Výsledky antropometrického měření

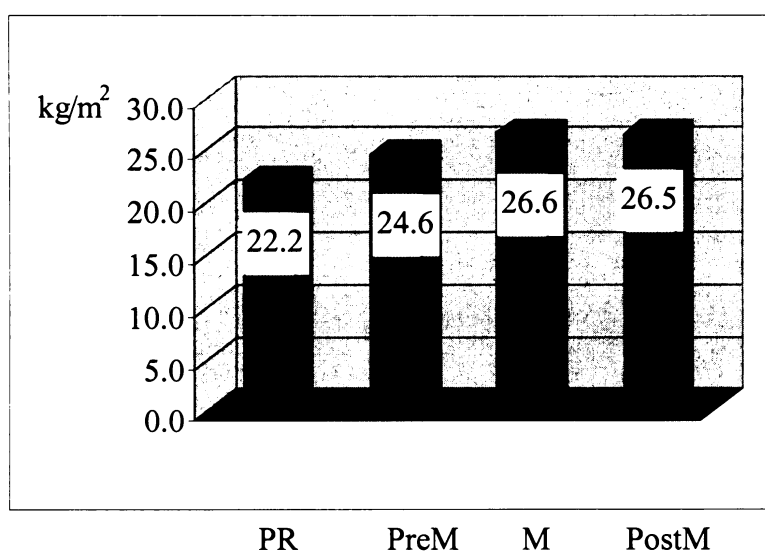
IV. 1. a. 1. Tělesná výška a hmotnost

V tabulce 3 je uvedena průměrná výška, hmotnost a BMI ve čtyřech reprodukčních skupinách žen. V souladu se sekulárním trendem výška rovnoměrně klesá s věkem (rozdíl v průměrech NS, $r = -0.21$). Ke zvyšování tělesné hmotnosti dochází již u premenopauzálních žen ($p < 0.05$), dosahuje maxima v menopauze (NS) a dále se již nezvyšuje, totéž platí pro BMI (musíme vzít v úvahu klesající tělesnou výšku s věkem), jehož nárůst je u premenopauzálních žen ještě významnější ($p < 0.01$) než nárůst hmotnosti a také korelace s věkem je silnější.

Tabulka 3: Výška, hmotnost a BMI v jednotlivých skupinách a korelace s věkem pro celý soubor

Reprodukční období	n	Výška (cm)	Hmotnost (kg)	BMI (kg/m ²)
Plně reprodukční	58	166.5±5.5	61.2±8.1	22.2±3.4
Premenopauzální	48	165.0±6.8	67.2±13.6*	24.6±4.4**
Menopauzální	62	164.6±6.1	72.0±14.0	26.6±5.1
Postmenopauzální	45	163.6±4.7	71.1±10.9	26.5±3.7
Korelace s věkem r		-0.21**	0.33***	0.40***

Graf I : BMI v jednotlivých skupinách



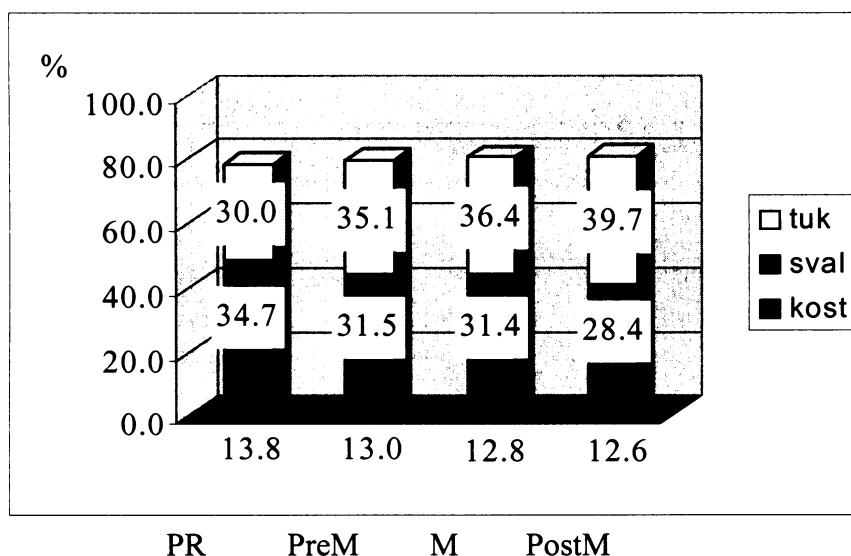
IV. 1. a. 2. Složení těla

Procentuální zastoupení kostní hmoty, svalstva a tuku podle Matiegky a procento tuku dle Pařízkové jsou uvedeny v tabulce 4. Součet zastoupení složek dle Matiegky neodpovídá 100 %, zbytek tvoří reziduum, které není uvedeno. Procentuální podíly kostní a svalové hmoty korelují silně negativně s věkem, procento tuku koreluje silně pozitivně s věkem. Rozdíly průměrů jsou statisticky významné při srovnávání žen v plném reprodukčním období vs. premenopauzální pro procento svalové hmoty a tuku, stejně tak jako procento tuku dle Pařízkové ($p < 0.01$), ostatní rozdíly NS.

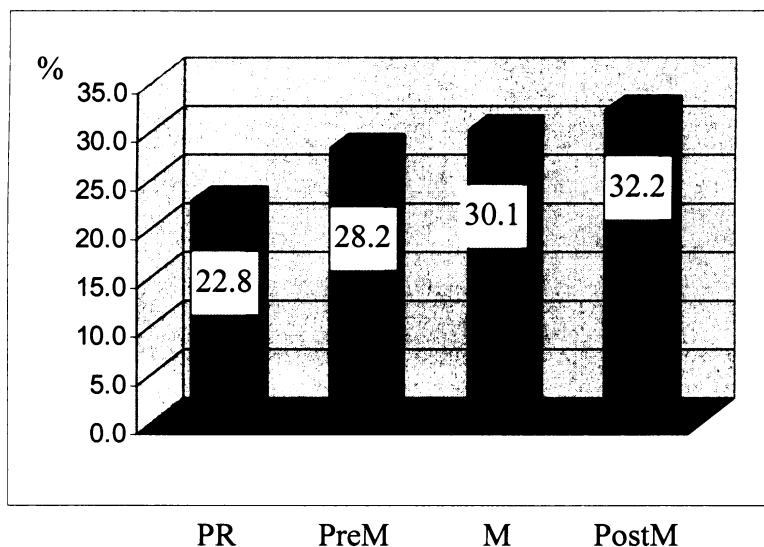
Tabulka 4: Procentuální zastoupení tělesných složek dle Matiegky a procento tuku dle Pařízkové v jednotlivých skupinách a korelace s věkem pro celý soubor

Reprodukční období	n	% Kosti	% Svalu	% Tuku Matiegka	% Tuku Pařízková
Plně reprodukční	58	13.8±1.6	34.7±5.0	30.0±7.5	22.8±6.3
Premenopauzální	48	13.0±1.8	31.5±5.2**	35.1±8.6**	28.2±9.6**
Menopauzální	62	12.8±1.6	31.7±4.8	36.4±7.6	30.0±8.2
Postmenopauzální	45	12.6±1.4	28.4±3.9	39.7±6.3	32.6±7.1
Korelace s věkem r		-0.30***	-0.38***	0.40***	0.42***

Graf II: Procentuální zastoupení kosti, svalů a tělesného tuku dle Matiegky



Graf III: Procento tuku dle Pařízkové

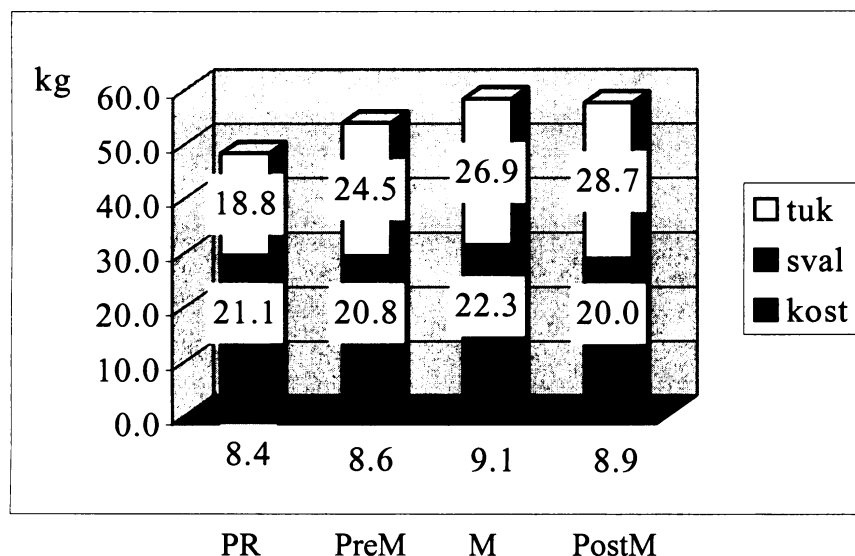


Tabulka 6 a graf VI znázorňují průměrné hodnoty hmotnosti kostní, svalové a tukové hmoty dle Matiegky v jednotlivých věkových skupinách. Korelace tuku s věkem je silně pozitivní ($r = 0.38$, $p < 0.001$), kostní hmota koreluje též pozitivně s věkem, ale slaběji ($r = 0.19$, $p < 0.01$), sval s věkem nekoreluje. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl průměrů mezi jednotlivými skupinami žen pro hmotnost kosti, pro svalovou hmotu pouze významný pokles v postmenopauzální skupině ($p < 0.01$), pro hmotnost tuku významný nárůst u premenopauzálních žen ($p < 0.01$). Složka reziduum není uvedena, tvořila 13.0 až 13.7 kg, nejméně u skupiny plně reprodukční, nejvíce u skupiny menopauzální, sledovala trend celkové hmotnosti s nevýznamnými rozdíly v jednotlivých skupinách.

Tabulka 6: Hmotnost kostní, svalové a tukové tkáně dle Matiegky v jednotlivých skupinách a korelace s věkem pro celý soubor

Reprodukční období	n	Kost (kg)	Sval (kg)	Tuk (kg)
Plně reprodukční	58	8.4±0.8	21.1±3.2	18.8±6.9
Premenopauzální	48	8.6±1.2	20.8±3.8	24.5±9.9**
Menopauzální	62	9.1±1.1	22.3±3.8	26.9±10.4
Postmenopauzální	45	8.9±1.2	20.0±2.9**	28.7±8.2
Korelace s věkem r		0.19**	NS	0.38***

Graf IV: Hmotnost kostní svalové a tukové složky dle Matiegky



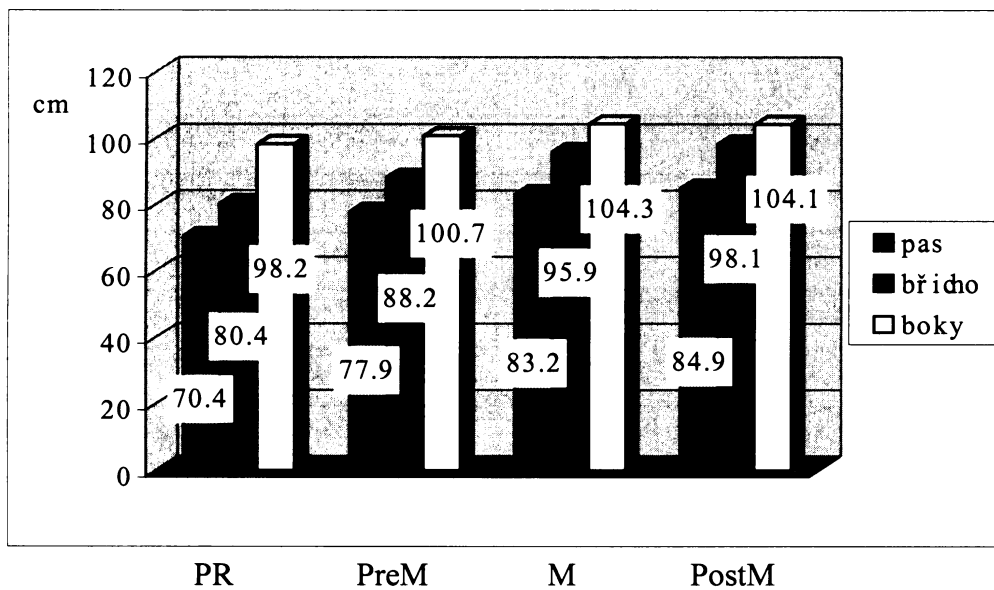
IV. 1. a. 3. Distribuce tuku

Distribuce tuku byla určena pomocí obvodových parametrů a 14 kožních řas. Průměrné hodnoty WHR, obvodu břicha, pasu a boků v jednotlivých skupinách uvádí tabulka 7. Pro celý soubor všechny tyto parametry silně pozitivně korelují s věkem, WHR ($r = 0.57$, $p < 0.001$), pas ($r = 0.50$, $p < 0.001$) a břicho ($r = 0.56$, $p < 0.001$) však korelují mnohem silněji než obvod gluteální ($r = 0.27$, $p < 0.001$). Rozdíly průměrů v jednotlivých skupinách ukazují, že WHR a obvod pasu významně narůstají u premenopauzálních žen ($p < 0.001$), méně u menopauzálních a ještě méně u postmenopauzálních žen (vše NS). Obvod břicha a boků roste plynule do menopauzy (břicho $p < 0.001$ u premenopauzálních, $p < 0.01$ u menopauzálních žen, pro bok NS). V postmenopauze obvod boků zůstává beze změny, zatímco obvod břicha dále roste, avšak mnohem méně než v předchozích skupinách.

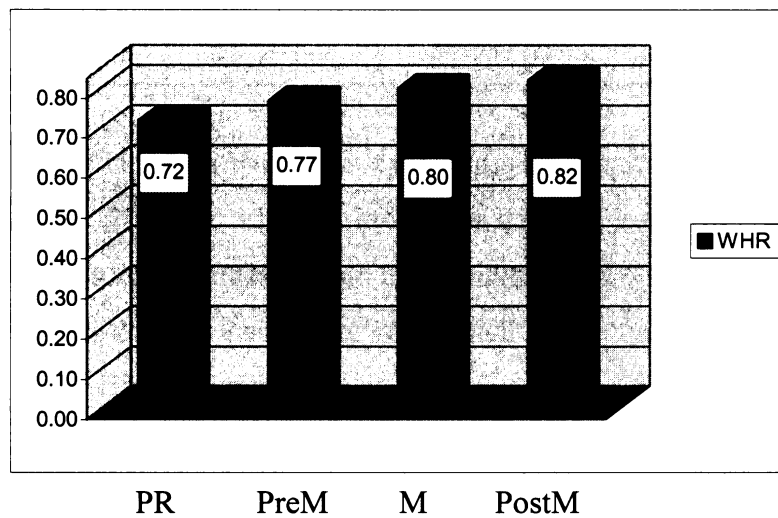
Tabulka 7: WHR, obvod pasu, břicha a obvod gluteální (boků) v jednotlivých skupinách a korelace s věkem pro celý soubor.

Reprodukční období	n	WHR	Pas (cm)	Břicho (cm)	Gluteální (cm)
Plně reprodukční	58	0.72±0.05	70.4±7.3	80.4±8.2	98.2±7.0
Premenopauzální	48	0.77±0.06***	77.9±11.0***	88.2±11.8***	100.7±8.9
Menopauzální	62	0.80±0.06	83.2±11.5	95.9±1.9**	104.3±9.1
Postmenopauzální	45	0.82±0.06	84.9±9.5	98.1±10.0	104.1±8.7
Korelace s věkem r		0.57***	0.50***	0.56***	0.27***

Graf IV: Obvod pasu, břicha a boků



Graf V: WHR v jednotlivých skupinách



Tabulka 8: Kožní řasy v jednotlivých skupinách a korelace s věkem pro celý soubor

Kožní řasa (cm)	Plně reprodukční	Pre-menopauzální	Menopauzální	Post-menopauzální	Korelace s věkem r
Tvář	6.1±1.8	7.1±1.8*	7.5±2.3	8.5±2.5	0.37***
Brada	6.6±3.1	9.6±4.7**	10.7±3.7	13.5±4.0**	0.53***
Hrudník I	7.9±4.2	11.4±6.2*	12.5±6.3	15.4±5.8	0.42***
Hrudník II	11.1±6.1	16.0±8.0**	19.2±8.5	20.3±6.2	0.45***
Suprailiackální	14.1±7.7	17.1±9.4	20.5±9.5	22.6±8.0	0.35***
Břicho	26.8±10.5	34.8±13.7**	39.8±12.1	45.7±13.1	0.49***
Patela	15.7±6.7	21.5±9.5**	19.5±7.4	23.2±7.3	0.28***
Biceps	7.9±4.7	10.4±5.1	11.3±6.3	13.1±5.2	0.29***
Předloktí I	7.7±4.2	11.1±5.5**	10.4±4.8	12.6±5.2	0.31***
Triceps	20.9±7.0	25.3±8.1**	26.6±7.1	27.9±6.2	0.32***
Subskapulární	14.7±6.6	19.1±10.5	20.4±8.9	20.5±7.7	0.26***
Lýtka I	16.2±7.2	19.6±8.5	20.4±8.8	22.4±9.3	0.24***
Stehno	33.7±11.5	38.9±12.0	38.5±11.6	40.1±11.8	0.18 **
Lýtka II	21.0±8.0	24.9±8.8	24.3±7.7	26.4±7.2	0.19 **

Tabulka 8 ukazuje tloušťku 14 kožních řas v jednotlivých skupinách. Všechny korelují silně pozitivně s věkem, $p < 0.001$ pro všechny kromě řas na dolní končetině ($p < 0.01$ pro kožní řasu na stehně a na lýtku). Již jsme prokázali nárůst tukové složky s věkem, nyní si všimněme rozdílných trendů změn kožních řas. Tloušťka kožních řas na tváři, na bradě, na hrudníku I a II, suprailiackální, na břicho, nad tricepsem, nad bicipsem, subskapulární a na lýtku I narůstá rovnoměrně mezi sousedními skupinami, tloušťka kožních řas na předloktí I, nad patelou, na stehně a na lýtku II roste u premenopauzálních žen, zůstává beze změny nebo mírně klesá u menopauzálních žen a pokračuje v nárůstu u postmenopauzálních žen. Rozdíly v průměrných hodnotách mezi sousedními skupinami jsou významné jen pro některé řasy při srovnání plně reprodukčních a premenopauzálních žen. Zatímco u žen premenopauzálních v širším slova smyslu – tj. včetně plně reprodukční skupiny – má největší tloušťku kožní řasa na stehně, u žen menopauzálních a postmenopauzálních je to řasa na břicho. Tato řasa také nejsilněji koreluje s věkem pro celý soubor ($r = 0.49$, $p < 0.001$). Kožní řasy na horní polovině těla mají podstatně menší tloušťku ve srovnání s řasami na dolní polovině u nejmladší věkové skupiny, u starších skupin se rozdíl v tloušťce kožních řas na horní a dolní části těla zmenšuje,

což společně s výše uvedenou analýzou obvodových rozměrů dokazuje změnu distribuce tuku ve prospěch centralizace, zřetelnou již v premenopauze.

Naším dalším zájmem bylo zjistit, zda k uvedené změně distribuce tuku – centralizaci – dochází ještě dříve než k nárůstu hmotnosti. Jelikož BMI významně narůstá již u premenopauzálních žen, jak bylo dokázáno i na našem souboru, rozdělili jsme skupinu premenopauzálních žen do tří podskupin v pětiletých věkových intervalech, resp. šestiletým u poslední skupiny, jak je uvedeno v tabulce 9. Je patrné, že dochází k nárůstu BMI již uvnitř plně reprodukční skupiny, změny jsou malé (NS), navíc procento tuku určené oběma metodami, dle Matiegky i Pařízkové narůstá těž zvolna a též nevýznamně (NS), obvod břicha narůstá nejvíce z měřených obvodů (tj. pas, břicho, boky) a rozdíly jsou statisticky významné ($p < 0.01$ při srovnání skupin 20 – 24 vs. 30 – 35). WHR narůstá mírně u skupiny 30 – 35, avšak rozdíly mezi skupinami 20 – 24 a 25 – 30 vs. 30 – 35 jsou statisticky významné ($p < 0.01$). Z uvedeného vyplývá, že může docházet ke změnám ve smyslu centralizace již při mírném nárůstu BMI a tukové hmoty, tj. před významnějším nárůstem hmotnosti.

Tabulka 9: Plně reprodukční skupina dále rozdělená do věkových intervalů (uveden interval a průměrný věk) a BMI, % tuku dle Pařízkové, Matiegky, WHR, obvod pasu a břicha v těchto podskupinách

Podskupina	n	BMI (kg/m ²)	% Tuku Pařízková	% Tuku Matiegka	WHR	Pas (cm)	Břicho (cm)
20.00-24.99 22.45±1.42	26	21.7±3.1	21.5±6.1	29.1±7.0	0.70±0.03	69.3±5.3	77.8±6.2
25.00-29.99 27.36±1.22	16	22.5±3.5	23.1±6.1	30.2±8.9	0.70±0.04	70.5±7.4	80.5±7.4
30.00-35.99 33.21±1.78	16	22.6±3.8	24.6±6.0	31.4±6.4	0.75±0.06**	72.1±9.2	84.4±10.1

IV. 1. a. 4. Vliv OC/HRT na antropometrické parametry

Ačkoliv vliv OC/HRT na hmotnost, tělesné složení a distribuci tuku nebylo cílem studie, tento vliv byl zkoumán. Analýzou dat nebyl prokázán žádný vliv OC/HRT na antropometrické parametry s výjimkou vlivu OC na WHR u premenopauzálních žen, hodnoty jsou uvedeny v tabulce 10. Pro obvod břicha, pasu a obvod gluteální nebyl prokázán u našeho

souboru statisticky významný rozdíl mezi uživatkami OC/HRT a neúživatkami, síla testu je pod 80 %.

Tabulka 7: WHR v jednotlivých skupinách v závislosti na OC/HRT

Skupina	n	WHR	p
Plně reprodukční bez OC	21	0.73±0.06	NS
Plně reprodukční s OC	37	0.71±0.04	
Premenopauzální bez OC	37	0.78±0.06	<0.05
Premenopauzální s OC	11	0.74±0.04	
Menopauzální bez HRT	42	0.80±0.06	NS
Menopauzální s HRT	20	0.78±0.06	
Postmenopauzální bez HRT	14	0.81±0.06	NS
Postmenopauzální HRT	31	0.80±0.07	

IV. 1. b. Laboratorní analýza – metabolický a hormonální profil

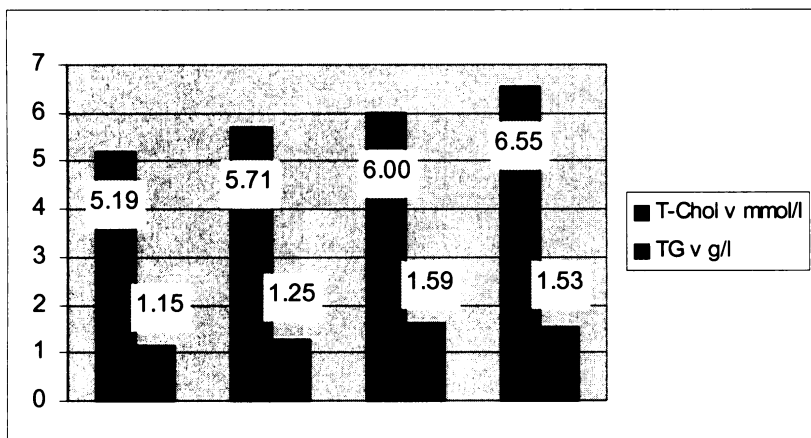
Tabulka 8: Ukazatele lipidového a sacharidového metabolismu a kalcitonin v jednotlivých reprodukčních skupinách a korelace s věkem pro celý soubor

	Plně reprodukční	Pre-menopauzální	Menopauzální	Post-menopauzální	Korelace s věkem
T-Chol (mmol/l)	5.19±0.01	5.71±1.01	6.00±1.0	6.55±1.13	0.44***
HDL (mmol/l)	1.58±0.37	1.58±0.39	1.53±0.36	1.55±0.36	-0.06
LDL (mmol/l)	3.09±0.83	3.48±0.72	3.81±0.946	4.39±1.15*	0.42***
HDL/T-Chol (%)	30.90±6.60	28.20±7.20	26.37±8.24	24.60±7.40	-0.33***
TG (g/l)	1.15±0.49	1.25±0.74	1.59±1.19	1.53±0.60	0.22**
Glukóza (mmol/l)	4.67±0.54	4.76±0.58	4.77±0.57	5.19±0.63***	0.25***
C-peptid (pmol/l)	0.69±0.27	0.71±0.42	0.78±0.42	0.86±0.34	0.16*
inzulín (mUI/l)	7.32±3.75	7.79±6.08	8.32±10.34	7.48±4.17	0.01
kalcitonin (pg/ml)	19.41±5.31	21.00±6.76	18.80±7.13	19.61±6.70	-0.04

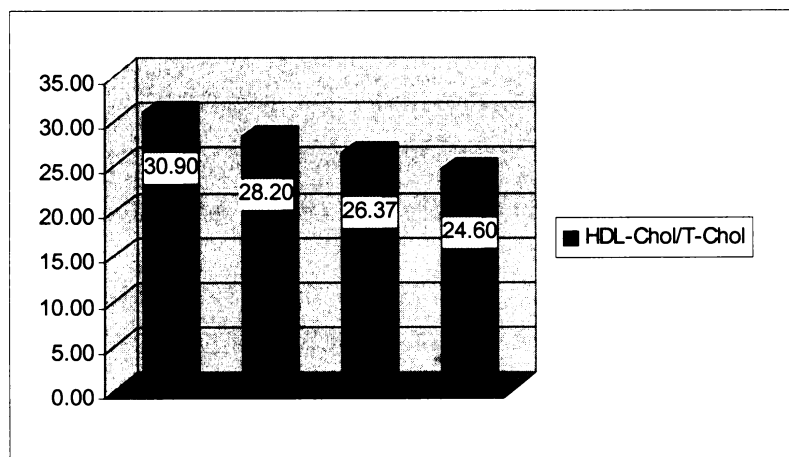
IV. 1. b. 1. Lipidy

Hladiny celkového cholesterolu (T-Chol) a LDL cholesterolu silně pozitivně korelují s věkem ($r = 0.44$ resp. $r = 0.42$, $p < 0.001$), nárůst mezi jednotlivými skupinami je významný pouze pro LDL frakci mezi menopauzálními a postmenopauzálními ženami ($p < 0.05$). HDL frakce se nemění s věkem, pouze je patrný slabý klesající trend v menopauze, jedná se tudíž o izolovaný nárůst LDL složky a tím zvyšování kardiovaskulárního rizika: HDL/T-Chol klesá, převrácená hodnota, tj. T-Chol/HDL neboli tzv. aterogenní index roste. Triglyceridy (TG) mírně stoupají do menopauzy, u postmenopauzálních žen mírně klesají. Vliv OC/HRT na lipidové spektrum nebyl v tomto souboru prokázán, u žen postmenopauzálních na HRT byly zjištěny nižší průměrné hodnoty cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a vyšší hodnoty HDL, avšak nebyly statisticky významné.

Graf VI: Celkový cholesterol a triglyceridy v séru v jednotlivých skupinách



Graf VII: Podíl HDL cholesterolu z cholesterolu celkového v jednotlivých skupinách

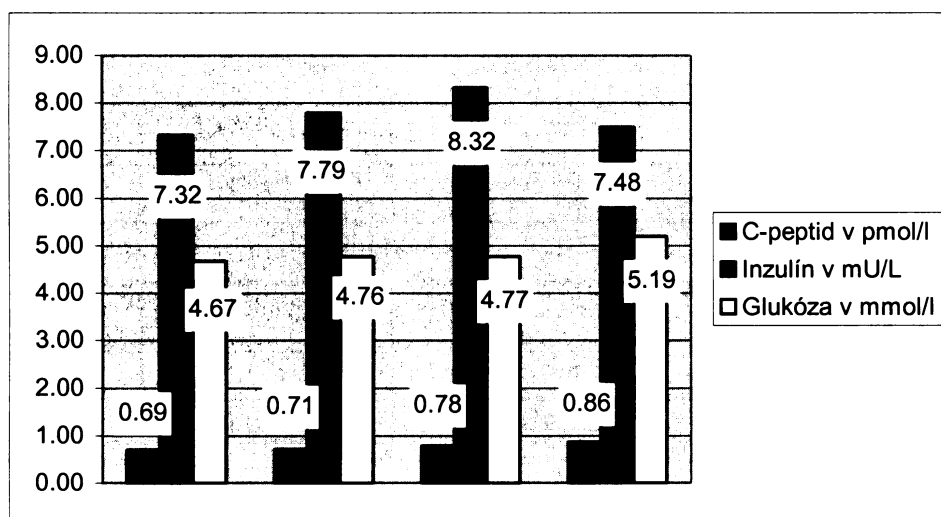


IV. 1. b. 2. Glukóza, C-peptid a inzulín

Hladina glukózy v séru nalačno pozitivně koreluje s věkem ($r = 0.25$, $p < 0.001$), rozdíly mezi skupinami jsou nevýznamné a nárůst velmi mírný až do menopauzy, u postmenopauzálních žen významně stoupá ($p < 0.001$). C-peptid slabě pozitivně koreluje s věkem ($r = 0.16$, $p < 0.05$), inzulín s věkem nekoreluje, jeho hladina se zvyšuje do menopauzy.

Vliv OC/HRT nebyl v našem souboru prokázán s výjimkou významně nižší hladiny glukózy nalačno u postmenopauzálních žen na HRT ($p < 0.01$), hodnoty s hormonální terapií a bez jsou uvedeny v tabulce 9.

Graf VIII: Hladina C-peptidu, inzulínu a glukózy v séru nalačno



IV. 1. b. 3. Kalcitonin, fT4 a TSH

Tyto hormony věkem nekorelují ani jsme neprokázali rozdíly mezi skupinami. OC byla spojena s vyšší hladinou fT4 u plně reprodukčních žen ($p < 0.01$), u premenopauzálních byl pozorován stejný trend, avšak rozdíl nebyl významný.

Tabulka 9: Sexuální hormony, DHEA, SHBG, kortizol, TSH a ft4 u plně reprodukční premenopauzální skupiny a závislost na OC/HRT

„***“ značí významnost rozdílu ve skupině mezi uživatelnkami a neuživatelnkami OC/HRT, „+“ značí významnost rozdílu mezi označenou skupinou a skupinou „mladší“ se stejnou hormonální léčbou (s/bez OC/HRT).

Reprodukční fáze	Plně reprodukční		Premenopauzální	
	OC, n=37	bez OC, n=21	OC, n=11	bez OC, n=37
LH (IU/l)	4.7±2.6	7.0±3.9	7.8±5.1	8.2±7.4
FSH (IU/l)	7.0±3.1	6.3±2.4	9.5±8.6	12.2±12.6+
PRL (ng/ml)	11.0±6.2	10.5±7.3	9.9±5.1	12.9±12.0
PRG ng/ml	0.89±2.28	0.86±0.68	0.39±0.18	0.81±0.99
ED (pg/ml)	38.9±32.0	41.9±26.2	110.3±142.2	66.7±47.1
TEC (ng/ml)	1.7±1.0	1.7±0.8	1.0±0.5+	1.5±0.8
DHEA (ug/ml)	194.1±104.1	216.2±107.7	107.9±50.4++	182.0±105.3*
SHBG (nmol/l)	140.0±68.0	72.3±50.5***	103.4±53.6	73.1±41.4
kortizol(nmol/l)	880.4±264.2	602.1±191.9***	731.5±282.3	527.9±174.5*
TSH (mIU/l)	1.91±1.05	2.06±0.97	2.39±0.52	2.19±1.05
ft4 (pmol/l)	13.93±1.56	12.71±1.61**	13.16±1.92	12.80±1.42
Glc (mmol/l)	4.65±0.52	4.69±0.59	4.83±0.67	4.74±0.54
Reprodukční fáze	Menopauzální		Postmenopauzální	
	HRT, n=20	bez HRT, n=42	HRT, n=14	bez HRT, n=31
LH (IU/l)	28.7±23.8	28.9±24.3	37.1±20.0	33.2±13.5
FSH (IU/l)	40.2±28.9	40.7±34.6	49.0±18.8	65.7±27.8++
PRL (ng/ml)	9.4±4.8	8.4±6.5	5.9±2.0+	6.6±4.5
PRG ng/ml	0.44±0.64	0.81±1.1	0.38±0.22	0.41±0.33
ED (pg/ml)	46.4±37.1	66.0±84.1	37.7±27.3	23.5±37.5+
TEC (ng/ml)	0.9±0.3	1.2±0.7	1.1±0.5	1.2±0.5
DHEA (ug/ml)	85.7±39.0	118.4±76.9*	122.3±73.2	95.3±52.8
SHBG (nmol/l)	75.0±43.5	75.3±45.8	51.6±23.1	55.0±24.9
kortizol(nmol/l)	579.6±117.4	585.0±211.5	499.9±134.2	552.7±161.9
TSH (mIU/l)	3.73±8.80	2.14±1.45	4.04±7.71	2.64±3.11
ft4 (pmol/l)	12.53±2.00	13.16 ±2.00	12.49±1.58	13.39±2.70
Glc (mmol/l)	4.68±0.51	4.81±0.60	4.77±0.24	5.44±0.88**

Tabulka 10: Korelace hormonů z předcházející tabulky s věkem pro celý soubor

Hormon	korelace s věkem pro celý soubor n=213
LH	0.60***
FSH	0.65***
ED	-0.03
PRL	-0.23***
PRG	-0.11
TEC	-0.28***
TSH	0.10
ft4	-0.10
	korelace s věkem - pouze neuživatelky OC/HRT n=131
SHBG	-0.13
DHEA	-0.48***
kortizol	-0.05

IV. 1. b. 4. Sexuální hormony, SHBG, DHEA a kortizol

Hladiny jsou ovlivňovány OC/HRT, proto jsme jejich hodnoty uvedli u uživatelky i neuživatelky hormonální terapie zvlášť. Je třeba předeslat, že některé probandky zvláště okolo menopauzy nemusely mít pravidelný cyklus a nebyly odebrány správně v časně folikulární fázi. LH a FSH jsou dle očekávání vyšší u menopauzálních a postmenopauzálních žen, estradiol je vysoký u premenopauzálních žen, avšak ve skupině s OC je malý počet probandek a vyskytuje se tam extrémně vysoká hodnota. PRL s věkem klesá ($r = -0.23$, $p < 0.001$), PRG má tendenci klesat. Testosteron velmi silně negativně koreluje s věkem ($p < 0.001$), korelaci FAI u žen bez OC/HRT nebyla prokázána. Korelace jsou uvedeny v tabulce 10 pro celý soubor, neboť vliv OC/HRT nebyl statisticky významný.

Vliv OC/HRT byl prokázán pouze u následujících veličin: DHEA byl nižší u premenopauzálních žen s antikoncepcí než bez antikoncepce ($p < 0.05$), skupina žen plně reprodukčních na OC měla vyšší hladinu kortizolu a SHBG ($p < 0.001$ pro obě veličiny) a také vyšší hladinu ft4 ($p < 0.01$) než ženy bez OC. Vyšší hladina kortizolu byla též významná u premenopauzálních žen s OC. SHBG a kortizol nekorelují významně s věkem,

DHEA s věkem významně klesá ($r = -0.48$, $p = 0.001$). Korelace SHBG, DHEA a kortizol s věkem v tabulce 10 jsou uvedeny s vyloučením uživatelů OC/HRT.

IV. 1. c. Vztahy antropometrických a laboratorních parametrů

Tabulka 11: Významné korelace ukazatelů sacharidového a lipidového metabolismu s antropometrickými parametry: obvody břicha, hrudníku, pasu, kožních řas na břicho, na podbradku, sumou 10 kožních řas dle Pařízkové, % tuku dle Pařízkové a Matiegky, hmotností tuku, WHR a BMI

	inzulín	C-peptid	Glukóza	HDL/T-Chol	TG	HDL	LDL	T-Chol	SHBG bez OC/HRT
Břicho	0.29 ***	0.38 ***	0.28 ***	-0.47 ***	0.34 ***	-0.32 ***	0.39 ***	0.32 ***	-0.29 ***
Hrudník	0.41 ***	0.45 ***	0.35 ***	-0.51 ***	0.39 ***	-0.42 ***	0.36 ***	0.27 ***	-0.34 ***
Pas	0.35 ***	0.29 ***	0.29 ***	-0.51 ***	0.43 ***	-0.39 ***	0.40 ***	0.31 ***	-0.30 ***
Řasa břicho	0.21 ***	0.33 ***	0.36 ***	-0.44 ***	0.32 ***	-0.28 ***	0.39 ***	0.35 ***	-0.40 ***
Řasa brada	0.26 ***	0.32 ***	0.29 ***	-0.42 ***	0.32 ***	-0.26 ***	0.39 ***	0.35 ***	-0.41 ***
Suma 10 řas	0.32 ***	0.35 ***	0.32 ***	-0.47 ***	0.31 ***	-0.35 ***	0.38 ***	0.31 ***	-0.45 ***
% Tuku Pařízková	0.28 ***	0.33 ***	0.32 ***	-0.45 ***	0.31 ***	-0.32 ***	0.36 ***	0.30 ***	-0.42 ***
% Tuku Matiegka	0.26 ***	0.30 ***	0.31 ***	-0.43 ***	0.25 ***	-0.31 ***	0.37 ***	0.31 ***	-0.39 ***
Tuk	0.38 ***	0.40 ***	0.31 ***	-0.47 ***	0.33 ***	-0.37 ***	0.36 ***	0.29 ***	-0.38 ***
WHR	0.24 ***	0.31 ***	0.19 **	-0.48 ***	0.42 ***	-0.37 ***	0.40 ***	0.30 ***	-0.25 ***
BMI	0.36 ***	0.43 ***	0.33 ***	-0.50 ***	0.35 ***	-0.39 ***	0.38 ***	0.29 ***	-0.29 ***

V tabulce 11 jsou uvedeny korelace metabolických parametrů s kožními řasami na břicho a na podbradku, které korelovaly nejsilněji z kožních řas, dále procenta tuku dle Pařízkové a Matiegky, hmotnosti tuku a indexu WHR. Všechny uvedené korelace jsou velmi silné ($p < 0.001$) kromě závislosti glukózy na WHR ($p < 0.01$). Z ukazatelů metabolismu sacharidů koreluje s BMI, ukazateli množství tělesného tuku a centrální lokalizace nejsilněji C-peptid, dále inzulín a nejméně glukóza, rozdíly v korelačních koeficientech jsou však malé ($p < 0.001$).

pro všechny, pouze glukóza na WHR $p < 0.01$). Množství inzulínu a C-peptidu nejsilněji koreluje s obvodem hrudníku ($p < 0.001$).

Kardiovaskulární riziko vyjádřené převrácenou hodnotou poměru HDL/celkový cholesterol koreluje nejsilněji s obvodem pasu a obvodem hrudníku, hned následuje BMI, dále WHR, obvod břicha, suma kožních řas dle Pařízkové a množství tuku v kg dle Matiegky, druhým nejvýznamnějším korelátem k uvedeným antropometrickým charakteristikám je LDL cholesterol ($p < 0.001$ pro všechny).

IV. 1. d. Vzájemné vztahy laboratorních parametrů

Tabulka 12: Vzájemné korelace parametrů lipidového a sacharidového metabolismu a ft4 a SHBG. Korelace SHBG jsou počítány pouze u neuživatelů OC/HRT

	T-chol	HDL	LDL	HDL/ T-Chol	TG	Glukóza	C- peptid	inzulín	ft4
HDL	0.12								
LDL	0.95 ***	0.95 ***							
HDL/ T-Chol	-0.57 ***	0.72 ***	-0.69 ***						
TG	0.29 ***	-0.43 ***	0.25 ***	-0.60 ***					
Glukóza	0.24 ***	-0.11	0.23 **	-0.24 ***	0.11				
C-peptid	0.21 **	-0.41 ***	0.20 **	-0.46 ***	0.48 ***	0.22 **			
inzulín	0.09	-0.30 ***	0.10	-0.30 ***	0.36 ***	0.21 **	0.67 ***		
ft4	-0.14 *	0.10	-0.17 *	0.18 *	-0.07	0.00	-0.04	-0.03	
SHBG	-0.20 **	0.29 ***	-0.29 ***	0.38 ***	-0.15 *	-0.17 *	-0.19 **	-0.14 *	0.18 *

Z tabulky 12 je patrné, že jednotlivé lipidové frakce spolu navzájem velmi silně negativně či pozitivně korelují plně v souladu s klinicky známými vztahy, hladina glukózy významně pozitivně koreluje s celkovým cholesterolem ($p < 0.001$) a potažmo LDL cholesterolem ($p < 0.01$), negativně s poměrem HDL/celkový cholesterol ($p < 0.001$), korelace glukózy s HDL a triglyceridy jsou nevýznamné. To však neplatí pro inzulín a C-peptid, které korelují s HDLcholesterolem a triglyceridy velmi silně ($p < 0.001$) a inzulín nekoreluje s celkovým,

potażmo ani s LDL cholesterolem. Je zde patrný vliv fT4 na pozitivní vztah k lipidovému metabolismu – slabá negativní korelace s celkovým a LDL cholesterolem a pozitivní korelace s poměrem HDL/celkový cholesterol. Výše uvedené parametry byly navzájem korelovány pro celý soubor, tj. uživatelky i neuživatelky OC/HRT. Korelace pro SHBG byly z důvodu významného ovlivnění OC počítány pouze pro neuživatelky OC/HRT (n = 131). Byla prokázána pozitivní závislost mezi vyšší hladinou SHBG a příznivějším lipidovým a sacharidovým profilem: SHBG pozitivně koreluje s HDL cholesterolem a podílem HDL/celkový cholesterol ($p < 0.001$), negativně s celkovým cholesterolem ($p < 0.01$), LDL cholesterolem ($p < 0.001$), triglyceridy, glukózou, a inzulinem (vše $p < 0.05$) a C-peptidem ($p < 0.01$).

IV. 2. Longitudinální studie na 146 probandkách

V tabulkách je uvedena statistická významnost rozdílů mezi oběma měřeními – v roce 2000 a 2003 na stejné skupině žen.

IV. 2. a. Výsledky antropometrického měření

IV. 2. a. 1. Tělesná výška a hmotnost

Tabulky 13 a 14 ukazují změny v somatometrických parametrech: tělesná výška významně klesá ve všech skupinách cca o 0.5 cm, nejvíce ve skupině postmenopauzální, maximální individuální přírůstek je 1.5 cm a úbytek 3.0 cm. Změny jsou v rozmezí přípustné chyby měření, maximální úbytek je v postmenopauzální skupině, což odpovídá kosterním změnám v souvislosti se stárnutím.

Největší hmotnostní nárůst je v menopauzální skupině: 2.0 kg (SD = 3.6, $p < 0.01$), ze 45 žen 29 mělo hmotnostní přírůstek (3.8 ± 3.2 kg), největší v této skupině byl přírůstek 11 kg, u 15 žen byl úbytek (1.4 ± 1.0 kg), maximálně 3.6 kg. V plně reprodukční skupině jsme prokázali nevýznamný přírůstek 1.5 kg (SD = 4.6, NS), ze 34 žen byl u 20 zjištěn hmotnostní nárůst (3.9 ± 4.2 kg), ve dvou případech se jednalo o extrémní nárůst 15 kg, 11 žen ztratilo na hmotnosti (2.6 ± 2.2 kg) a maximální úbytek byl 6.6 kg. V premenopauzální skupině nebyla prokázána změna hmotnosti, (+0.3 kg, SD = 5.4, NS), ze 34 žen se u 11 zvýšila hmotnost (5.0 ± 4.1 kg), maximální přírůstek byl 13 kg v jednom případě, u 17 žen, tj. u poloviny byl prokázán hmotnostní úbytek, (2.6 ± 4.5 kg) a v 1 případě došlo k extrémnímu úbytku

hmotnosti 19 kg v důsledku striktní diety. U postmenopauzálních žen byl prokázán nevýznamný nárůst hmotnosti (+0.7 kg, SD = 2.6, p = 0.06, NS). U 20 žen ze 33 došlo k nárůstu (2.2±1.7 kg) a maximální hmotnostní přírůstek byl 5.3 kg. 12 žen svou hmotnost snížilo (1.6±2.3 kg) a maximální hmotnostní úbytek byl 8.3 kg. V každé skupině bylo několik žen, u kterých hmotnost byla stejná jako na začátku studie. BMI má stejný trend, ale na rozdíl od hmotnostních změn jsou rozdíly statisticky významné ve všech skupinách kromě skupiny premenopauzální.

Tabulka 13: Výška, hmotnost, BMI, tělesné složení, obvod břicha, boků, stehna subgluteální, pasu a WHR ve skupině plně reprodukční a premenopauzální v roce 2000 a 2003

Reprodukční fáze	Plně reprodukční		Premenopauzální	
	n = 34		n = 34	
Počáteční věk	26.96±4.47		42.23±2.78	
Rok měření	2000	2003	2000	2003
Výška (cm)	166.8±5.1	166.2±5.2**	165.5±7.1	165.1±7.2*
Hmotnost (kg)	60.4±7.9	61.9±7.6	69.7±14.4	70.1±16.2
BMI (kg/m ²)	21.8±3.0	22.5±3.3*	25.4±4.5	25.6±4.9
Kost (kg)	8.4±0.8	8.2±0.8***	8.6±1.2	8.6±1.3
Sval (kg)	20.8±3.0	20.0±2.9**	20.9±4.0	20.6±3.9
Tuk (kg)	18.1±6.2	20.6±6.6**	26.8±9.7	27.1±11.5
% Kostí	14.1±1.4	13.4±1.6***	12.6±1.4	12.6±1.7
% Svalu	34.6±4.4	32.5±4.2**	30.3±4.1	30.0±4.4
% Tuku Matiegka	29.5±6.9	32.8±7.0**	37.5±6.9	37.2±8.3
% Tuku Pařízková	22.4±5.3	25.0±4.4***	30.7±8.7	30.0±8.7
Břicho (cm)	79.4±5.7	81.3±5.6	88.6±12.5	88.5±12.8
Gluteální (cm)	97.7±6.6	99.4±6.2*	102.8±9.2	102.9±10.0
Stehno subgluteální (cm)	58.9±5.0	62.5±5.0***	63.2±6.1	64.9±6.9**
Pas (cm)	69.2±5.0	70.7±5.5*	79.1±11.4	79.4±12.6
WHR	0.71±0.04	0.71±0.04	0.77±0.06	0.77±0.07

IV. 2. a. 2. Tělesné složení

U plně reprodukční skupiny byl malý pokles kostní ($p < 0.001$) a svalové hmoty ($p < 0.01$), nárůst tukové hmoty ($p < 0.01$) a procenta tuku dle Matiegky ($p < 0.01$) i Pařízkové ($p < 0.001$). U premenopauzálních žen nedošlo ke změně žádné z komponent, ve skupině menopauzálních žen je pokles svalové složky o 1.2 kg a nárůst tukové hmoty o 2.5 kg, obě změny jsou statisticky nevýznamné. Signifikantní byly změny v relativním zastoupení komponent: pokles procenta kostní a svalové hmoty (pro obě $p < 0.001$) a zvýšení procenta tuku jak dle Matiegky ($p < 0.001$) tak dle Pařízkové ($p < 0.01$). U postmenopauzální skupiny jsme uvedenými metodami neprokázali žádné změny zkoumaných komponent.

Tabulka 14: Výška, hmotnost, BMI, tělesné složení, obvod břicha, boků, stehna subgluteální a WHR ve skupině menopauzální a postmenopauzální v roce 2000 a 2003

Reprodukční fáze	Menopauzální		Postmenopauzální	
	n = 45		n = 33	
Počáteční věk	51.56±2.61		59.55±2.82	
Rok měření	2000	2003	2000	2003
Výška (cm)	164.8±6.3	164.2±6.3***	163.9±4.5	163.1±5.0***
Hmotnost (kg)	70.3±11.9	72.3±13.0**	71.1±10.0	71.8±10.7
BMI (kg/m ²)	26.0±4.6	26.9±5.0***	26.4±3.4	27.0±3.8**
Kost (kg)	8.9±0.9	8.9±1.0	8.8±1.2	8.9±1.2
Sval (kg)	22.1±3.6	20.9±3.7	20.0±3.0	20.2±2.6
Tuk (kg)	25.6±7.5	28.1±10.3	28.6±7.5	28.5±7.8
% Kostí	12.9±1.6	12.5±1.6***	12.5±1.4	12.4±1.4
% Svalu	31.7±5.1	29.4±5.1***	28.3±4.2	28.4±3.6
% Tuku Matiegka	35.6±7.9	37.9±8.1***	39.7±6.6	39.2±6.4
% Tuku Pařízková	29.4±8.2	31.1±7.4**	33.2±7.5	31.9±6.4
Břicho (cm)	95.2±10.5	96.1±11.5	97.2±10.2	98.1±9.6
Gluteální (cm)	103.3±7.7	104.3±8.4*	103.7±7.8	103.4±8.0
Stehno subgluteální (cm)	62.3±6.2	65.7±5.6***	62.7±5.3	63.5±5.7
Pas (cm)	81.9±10.5	83.9±11.4**	85.0±8.9	85.7±9.6
WHR	0.79±0.06	0.80±0.07*	0.82±0.06	0.83±0.07

IV. 2. a. 3. Distribuce tuku

Tloušťka kožní řasy na břicho a obvod břicha mají ve skupinách stoupající trend, nemění se pouze u premenopauzálních žen, u kterých však nebyl zaznamenán ani přírůstek hmotnosti. Obvod břicha narostl nejvíce u plně reprodukční skupiny, kde byl také významný nárůst BMI a rozdíly obou veličin spolu korelovaly nejvíce v této skupině ($r = 0.79$, $p < 0.001$). Ačkoli nárůst BMI byl vyšší u menopauzálních než u postmenopauzálních žen, obvod břicha stoupal v obou skupinách stejně, přírůstky nebyly signifikantní. Nárůst obvodu pasu je nejvýznamnější u menopauzálních žen: 2.0 cm ($p < 0.01$), méně významný u plně reprodukčních žen ($p < 0.05$) a nárůst u pre- a postmenopauzálních žen není významný. WHR se nemění u plně reprodukčních ani premenopauzálních žen, ale narůstá u menopauzálních ($p < 0.05$) a postmenopauzálních žen (NS).

Obvod gluteální roste u plně reprodukční ($p < 0.05$) a menopauzální skupiny, nemění se u premenopauzální skupiny a beze změny zůstává i u postmenopauzální skupiny i přes nárůst hmotnosti/BMI. Tuk se tedy do oblasti gluteální již u postmenopauzálních žen neukládá ani při nárůstu hmotnosti. Subgluteální obvod stehna významně narůstá do menopauzální skupiny ($p < 0.001$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ resp.), u premenopauzální skupiny i přes nulový nárůst hmotnosti/BMI. U postmenopauzálních žen má sice rostoucí trend, avšak nárůst je nevýznamný a relativně nejmenší.

Hodnoty periferních a centrálních řas a jejich sum ukazují tabulky 15 a 16. Tloušťka kožní řasy na tváři narůstá nejvíce u plně reprodukční skupiny ($p < 0.001$), narůstá nevýznamně u premenopauzální skupiny i přes nulový nárůst hmotnosti, druhý největší přírůstek je v menopauzální skupině ($p < 0.001$), u postmenopauzálních žen je beze změny. Řasa na podbradku má stejný trend, jen nenarůstá u premenopauzálních žen. Tloušťka kožních řas na hrudníku I a II narůstá pouze u plně reprodukční skupiny (hrudník I: $p < 0.05$), u ostatních většinou nevýznamně klesá ($p < 0.05$ pouze pro hrudník I u postmenopauzálních žen), pouze ve skupině premenopauzálních žen zůstává řasa na hrudníku I nezměněna. Je zajímavé, že také došlo k poklesu mezosternálního obvodu hrudníku u premenopauzálních žen, i když nevýznamnému, což by mohlo souviset se změnami v mamární oblasti způsobenými stárnutím. Kožní řasy na břicho a suprailiackální se neměnily, pouze nevýznamně narůstaly u plně reprodukčních a menopauzálních žen. U plně reprodukčních a premenopauzálních žen rozdíly kožní řasy na břicho a BMI korelovaly silně ($r = 0.63$, $p < 0.001$, $r = 0.54$, $p < 0.01$ resp.), u menopauzálních a postmenopauzálních nekorelovaly. Kožní řasa nad patelou významně rostla u plně reprodukční skupiny ($p < 0.05$), v premenopauzální a menopauzální

skupině byly změny nevýznamné, pokles byl u postmenopauzálních žen ($p < 0.05$). Řasa nad bicipsem narůstá do skupiny menopauzální, signifikantně u plně reprodukčních a premenopauzálních žen ($p < 0.05$, NS, $p < 0.01$ resp.). Řasa nad tricipsem významně narůstá u plně reprodukčních ($p < 0.05$) a menopauzálních žen ($p < 0.001$), v ostatních skupinách se nemění. Kožní řasa na stehně narůstá u plně reprodukčních ($p < 0.01$) a menopauzálních žen ($p < 0.05$), zatímco u premenopauzálních a postmenopauzálních žen má klesající trend. Řasy na lýtku I a II narůstají v plně reprodukční (pro obě $p < 0.005$) a menopauzální skupině ($p < 0.05$, $p < 0.001$ resp.). Řasa na předloktí I narůstá u všech skupin ($p < 0.05$ pro plně reprodukční, $p < 0.001$ pro menopauzální skupinu). Řasa subskapulární má rostoucí trend ve všech skupinách ($p < 0.001$ pouze pro menopauzální skupinu).

Tabulka 15: Kožní řasy, suma periferních a centrálních řas ve skupině plně reprodukční a premenopauzální v roce 2000 a 2003

Reprodukční fáze	Plně reprodukční		Premenopauzální	
	n = 34		n = 34	
Počáteční věk	26.96±4.47		42.23±2.78	
Rok měření	2000	2003	2000	2003
Tvář	6.1±1.7	7.2±1.9***	7.3±1.8	7.8±1.9
Brada	6.6±3.1	8.4±4.0*	10.5±4.8	10.5±5.2
Patela	16.3±6.7	19.0±6.8*	24.0±9.8	22.2±7.6
Biceps	7.2±4.3	8.6±4.7*	11.3±4.8	11.7±6.3
Triceps	21.0±6.3	23.7±6.6*	27.8±7.2	28.0±8.9
Stehno	30.4±10.3	38.4±9.4**	22.0±8.5	22.7±8.0
Lýtko I	15.8±6.2	19.7±6.9**	22.0±8.5	22.7±8.0
Lýtko II	20.1±6.2	23.4±7.6**	27.7±8.1	28.1±7.3
Předloktí I	7.4±3.9	10.8±5.8*	12.4±5.6	13.9±6.6
Suma periferních řas	134.5±39.0	159.5±43.0***	184.5±50.5	185.0±53.0
Hrudník I	7.6±3.9	8.5±4.7	13.1±7.1	11.9±6.5
Hrudník II	10.1±5.3	11.9±4.8*	17.6±7.9	16.9±9.2
Suprailiakální	13.1±6.7	14.4±7.3	18.0±9.3	17.8±9.1
Břicho	26.1±9.1	27.3±12.0	37.4±12.2	36.8±15.3
Subskapulární	13.7±5.1	15.9±6.8	20.6±9.2	21.7±12.0
Suma centrálních řas	72.0±27.0	76.8±32.0*	108.5±41.5	103.8±40.6

Pokud hodnotíme součet tloušťky periferních řas (mimo trup), najdeme nejvýznamnější rozdíl u plně reprodukční a menopauzální skupiny ($p < 0.001$). Nárůst je větší u plně reprodukční skupiny i přes menší nárůst BMI a stejný nárůst hmotnosti tukové složky. Změna sumy periferních kožních řas nebyla prokázána u premenopauzální a postmenopauzální skupiny. Suma centrálních řas (na trupu) narůstá významně u plně reprodukční a menopauzální skupiny ($p < 0.05$), v premenopauzální skupině má klesající, v postmenopauzální opět vzrůstající trend a také zde nalézáme nejvyšší hodnotu pro sumu centrálních řas, zatímco suma periferních řas dosahuje při měření v roce 2003 stejné hodnoty od premenopauzální do postmenopauzální skupiny. To svědčí o největší zásobě podkožního tuku v centrální oblasti u postmenopauzálních žen, ale další významný nárůst již v této skupině prokázán nebyl.

Tabulka 16: Kožní řasy, suma periferních a centrálních řas ve skupině menopauzální a postmenopauzální v roce 2000 a 2003

Reprodukční fáze	Menopauzální		Postmenopauzální	
	n=45		n=33	
Počáteční věk	51.56±2.61		59.55±2.82	
Rok měření	2000	2003	2000	2003
Tvář	7.5±2.2	8.4±2.1***	9.1±2.3	9.2±2.5
Brada	10.5±3.9	11.4±4.1*	13.5±3.5	13.3±3.8
Patela	20.3±7.8	21.3±9.4	23.2±7.6	20.6±7.8*
Biceps	10.5±5.2	11.9±6.0**	13.3±4.8	12.9±4.8
Triceps	26.1±7.6	29.8±8.4***	27.9±6.3	28.9±7.0
Stehno	37.8±12.2	38.8±12.5*	38.7±12.5	36.9±10.3
Lýtko I	19.9±9.4	23.5±9.6*	24.0±9.5	22.4±7.7
Lýtko II	23.7±7.6	26.6±8.3***	26.9±6.4	26.5±6.5
Předloktí I	10.0±4.9	13.6±6.1***	12.8±4.9	14.5±4.8
Suma periferních řas	167.0±51.5	186.5±58.5***	189.5±44.5	185.5±43.5
Hrudník I	12.2±6.4	12.5±6.8	16.1±5.0	14.6±5.9*
Hrudník II	18.4±8.5	17.2±6.7	21.3±6.4	19.9±6.9
Suprailiakální	20.4±9.9	21.9±10.2	23.4±8.4	22.9±11.3
Břicho	39.7±12.5	42.4±13.2	45.5±13.9	45.7±12.0
Subskapulární	20.1±8.5	24.2±11.0***	20.2±7.7	23.7±8.8
Suma centrálních řas	110.6±40.5	116.8±42.0*	122.0±30.5	124.5±32.0

Individuální rozdíly množství tuku dle Matiegky a sumy 10 kožních řas dle Pařízkové korelují s rozdíly BMI více u plně reprodukčních a premenopauzálních žen ve srovnání s menopauzálními a postmenopauzálními skupinami, většina korelací rozdílů BMI a kožních řas progresivně klesá od plně reprodukčních k postmenopauzálním ženám.

Pomocí analýzy rozptylu dvojného třídění ANOVA 2 a testu Mann-Whitneyova bylo prokázáno, že WHR bylo signifikantně nižší u uživatelk OC v premenopauzální skupině jak v transversálním tak i v longitudinálním sledování ($p < 0.05$). V tomto souboru nebyl prokázán žádný vliv HRT na antropometrické parametry, ale nelze ho vyloučit, protože síla testu je pod 80 %. Vliv OC na změnu WHR byl zkoumán také na sloučené skupině žen plně reprodukčních s premenopauzálními, tam však nebyl prokázán žádný rozdíl mezi uživatelkami a neúživatelkami OC. To by mohlo svědčit o možném vlivu OC na nižší WHR pouze u premenopauzálních žen.

IV. 2. b. Porovnání laboratorních parametrů

IV. 2. b. 1. Lipidové spektrum a sacharidový metabolismus

Tabulka 17: Lipidové spektrum a parametry sacharidového metabolismu ve skupině plně reprodukční a premenopauzální v roce 2001 a 2003

Reprodukční fáze	Plně reprodukční		Premenopauzální	
	n = 34		n = 34	
Počáteční věk	26.96±4.47		42.23±2.78	
Rok měření	2000	2003	2000	2003
T-Chol (mmol/l)	5.40±1.14	5.11±0.91	5.46±0.91	5.51±0.99
HDL (mmol/l)	1.68±0.36	1.65±0.30	1.48±0.36	1.53±0.35
LDL (mmol/l)	3.20±0.92	2.98±0.83	3.37±0.71	3.33±0.64
HDL/T-Chol (%)	31.50±6.96	32.79±6.11	27.64±7.54	28.05±5.79
TG (g/l)	1.22±0.55	1.08±0.44	1.27±0.83	1.20±0.59
C-peptid (pmol/l)	0.69±0.24	0.60±0.26	0.80±0.51	0.77±0.42
inzulín (mUI/l)	7.22±2.71	6.34±3.73	8.90±7.46	8.15±6.52

Tabulka 17 udává hodnoty lipidových frakcí, inzulinu a C-peptidu v roce 2001 a 2003, žádné významné změny ve skupinách nebyly prokázány. Ani longitudinálním šetřením nebyl prokázán vliv OC/HRT na inzulin a C-peptid, hladina glukózy při odběru v roce 2003 nelze hodnotit. Zkoumáním vlivu OC/HRT na změny v lipidovém a sacharidovém metabolismu byl prokázán pozitivní vliv OC na poměr HDL/celkovému cholesterolu - u žen s OC nárůst o 2.15 %, u žen bez OC klesá o 0.39 %, ($p < 0.05$). Tento trend je patrný také při sledování vlivu OC u plně reprodukční skupiny, ale není statisticky významný.

Tabulka 18: Lipidové spektrum a parametry sacharidového metabolismu ve skupině menopauzální a postmenopauzální v roce 2001 a 2003

Reprodukční fáze	Menopauzální		Postmenopauzální	
	n = 45		n = 33	
Počáteční věk	51.56±2.61		59.55±2.82	
Rok měření	2000	2003	2000	2003
T-Chol (mmol/l)	5.78±1.08	5.96±0.79	6.48±1.23	6.21±0.99
HDL (mmol/l)	1.53±0.35	1.54±0.71	1.58±0.35	1.54±0.42
LDL (mmol/l)	3.66±0.93	3.78±0.75	4.36±1.21	4.01±0.98
HDL/T-Chol (%)	27.23±8.29	25.84±6.87	25.22±7.29	25.57±7.95
TG (g/l)	1.37±0.79	1.44±0.71	1.62±0.78	1.62±0.78
C-peptid (pmol/l)	0.74±0.42	0.83±0.93	0.88±0.36	0.91±0.50
inzulín (mUI/l)	8.51±12.23	8.40±12.26	7.54±3.97	10.46±11.34

IV. 2. b. 2. Sexuální hormony

U skupiny plně reprodukčních žen nedošlo k žádné významné změně, u premenopauzálních žen došlo ke zvýšení FSH ($p < 0.01$), poklesu PRL ($p < 0.001$), ve skupině menopauzální významně stoupá FSH, klesá PRL, estradiol (vše $p < 0.001$), stoupá celkový testosteron ($p < 0.01$). V postmenopauzální skupině významně klesá estradiol ($p < 0.01$) a stoupá celkový testosteron ($p < 0.001$). Uvedené změny dokumentují očekávané postupné vyhasínání sexuálních funkcí a hormonální změny s ním spojené, některé začínají již u premenopauzálních žen. SHBG nevýznamně klesá u všech skupin s výjimkou postmenopauzální, ve které se nemění.

V. Diskuze metodických postupů a výsledků

V. 1. Antropometrické parametry

V. 1. a. Změny hmotnosti

Většina údajů v literatuře se shoduje na tom, že hmotnost žen postupně narůstá od plně reprodukčního období do časně postmenopauzy (Basdevant, Elia et al., 1992; Haapanen, Miilunpalo et al., 1997), názory na vliv menopauzy na hmotnostní přírůstek se liší: některé průřezové studie prokázaly vyšší hmotnost žen postmenopauzálních než premenopauzálních (Pasquali, Casimirri et al., 1994; denTonkelaar, Seidell et al., 1990), ale většina studií neprokázala vliv menopauzy na hmotnostní změny nezávisle na věku (Tremollieres, Pouilles et al., 1996; Panotopoulos, Ruiz et al.; 1996, Bjorkelund, Lissner et al., 1996). Longitudinální studie sledující původně premenopauzální ženy během jejich přechodu do menopauzy neprokázala žádný rozdíl přírůstku hmotnosti mezi ženami, které se staly postmenopauzálními a těmi, které zůstaly premenopauzální (Wing, Matthews et al., 1991; Macdonald, New et al., 2003). Retrospektivní studie na Francouzkách prokázala stejnoměrný nárůst hmotnosti přes 10 kg mezi 20 a 56 lety bez zvýšení přírůstku v menopauze a okolo 50. roku BMI dosahovalo hodnoty 25, tj. hranice mezi normální hmotností a nadváhou (Basdevant, Elia et al., 1992).

V této studii mají ženy ve věkové skupině mezi 48 a 55 lety průměrný BMI 26.6, a rozdíl mezi počátečními hodnotami BMI mezi plně reprodukční a postmenopauzální skupinou byl 9.9 kg a vezmeme-li v úvahu menší výšku (o 2.9 cm) u postmenopauzálních žen způsobenou kromě kosterních změn ve stáří i sekulárním trendem, trendy změn hmotnosti jsou shodné s výše uvedenými zahraničními daty.

Porovnáním našich antropometrických dat s daty získanými šetřením na velkých souborech v 80. letech při celostátních spartakiádách (Bláha, Šedivý et al., 1986) jsme zjistili, že ženy v našem souboru byly průměrně o 2 cm vyšší a o 2 – 4 kg těžší kromě plně reprodukčních žen. BMI není u srovnávaného souboru uvedeno, BMI vypočítaný z průměrných hodnot výšky a hmotnosti 45 až 55 letých českých žen je 26.2, je tedy o málo nižší. S ohledem na to, že jedním z kritérií pro výběr probandů byl BMI menší než 35 a ve studiích srovnávajících pražskou a mimopražskou populaci (např. Vsetín) byl prokázán významně nižší BMI pražských žen ve věku 18 až 35 a 50 až 65 (Pobišová et al., 1994), je pravděpodobné, že

hmotnost českých žen roste ještě více než v některých zemích, jak bylo již také v minulosti prokázáno (Škodová, Píša et al., 1990 et 1992).

Během tříletého sledování souboru 146 žen byl největší přírůstek zaznamenán u menopauzálních žen, následovaly plně reprodukční a postmenopauzální ženy, průměrná hmotnost premenopauzálních žen se nezměnila vůbec. Naše údaje u menopauzálních žen jsou srovnatelné se tříletou longitudinální studií Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) na souboru více než 3000 žen ve věku 42 - 52 let, která prokázala nárůst průměrné hmotnosti o 2.1 kg (3 %) během tříletého období (Sternfeld, Ngo et al., 2004). Jiná studie prokázala u menopauzálních žen průměrný nárůst hmotnosti o 0.8 kg za rok, u 20 % žen nárůst více než 4.5 kg a pouze u 3 % žen úbytek větší než 4.5 kg (Wing, Matthews et al., 1991). Také tyto údaje jsou v souladu s našimi výsledky, úbytek více než 4.5 kg však nebyl v menopauzální skupině zaznamenán u žádné probandky. V premenopauzální skupině jsme neprokázali očekávaný nárůst hmotnosti, naopak většina z probandek svoji hmotnost snížila, v jednom případě dokonce o 19 kg redukční dietou, v jiných případech došlo i k výraznému nárůstu hmotnosti. Vzhledem k tomu, že na velkých souborech (Matthews, Meilahn et al., 1989; Basdevant, Elia et al., 1992; Lewis, Jacobs et al., 2000) byl prokázán hmotnostní nárůst u žen v této věkové skupině, nebudeme z této skutečnosti činit žádný závěr. Výsledky longitudinálního šetření naznačují, že nárůst hmotnosti akceleruje v menopauze, avšak tato data nedovolují prokázat, zda jde o závislost na menopauze nebo na věku.

V. 1. b. Změny tělesného složení

U stárnoucích žen byl prokázán úbytek tukuprosté tělesné hmoty (lean body mass) v postmenopauze a nárůst tukové hmoty v perimenopauzálním a postmenopauzálním období (Genazzani et Gambacciani, 2006). Tukuprostá hmota se příliš nemění u premenopauzálních žen, klesá po menopauze (Poehlman, Goran et al., 1993, Poehlman, Toth et al., 1995) a pokles je přímo úměrný době od nástupu menopauzy (Svendsen, Hassager et al., 1995; Wang, Hassager et al., 1994). Podíl tukové složky v těle během stárnutí stoupá i při stálé hmotnosti na úkor ubývající svalové hmoty (Gallagher, Ruts et al., 2000) a dochází i k tukové infiltraci zbývající svalové tkáně (Goodpaster, Kelley et al., 2000). Avšak tukuprostá hmota, kostní a svalová komponenta byly v těchto studiích určeny pomocí moderních zobrazovacích metod jako DEXA nebo počítačová tomografie pro stanovení (Genazzani et Gambacciani, 2006; Svendsen, Hassager et al., 1995, Wang, Hassager et al., 1994; Poehlman, Toth et al., 1995).

V průřezovém šetření na souboru 213 žen jsme jasně prokázali nárůst tukové hmoty od plně reprodukční do postmenopauzální skupiny. Měření s odstupem 3 let neprokázala další nárůst tukové hmoty u postmenopauzálních žen, naopak došlo k nevýznamnému poklesu procenta tuku dle Pařízkové, což může být způsobeno změnami vlastností kůže a podkoží u starších probandek. Počáteční hodnoty ukazatelů tukového podílu v longitudinálním sledování 146 žen neodpovídaly původním hodnotám celého souboru, ale konečné hodnoty dosahují podobného charakteru jako data z průřezového šetření: postmenopauzální ženy mají maximum tukové složky, následuje skupina menopauzální s blízkými hodnotami pro množství tuku v těle. K významnému nárůstu tukové složky stanovené antropometricky tedy dochází do období časně postmenopauzy, další nárůst je zřejmě méně významný nebo těžko detekovatelný uvedenou metodou. Jak je výše uvedeno, antropometrické stanovení tukové složky pomocí kožních řas má řadu omezení – vyžaduje pečlivý zácvik, zkušenost, regresní rovnice pro specifické populace, ze kterých byly odvozeny na základě srovnání měření jinou metodou, a tak i u zkušených antropologů může chyba odhadu dosáhnout 9 – 10 %. Nicméně výhoda antropometrických postupů spočívá v nezatěžujícím vyšetření pro probanda, rychlost, možnost použití v terénních podmínkách na velkých souborech (Riegerová, Přidalová et al., 2006).

Srovnáním s daty sebranými v 80. letech (Bláha, Šedivý et al., 1986) byly v tomto souboru naměřeny větší tloušťky kožních řas, nejvýznamnější je rozdíl u kožní řasy na břicho, což může souviset s přítomností sportovnějších jedinců v souborech při celostátních spartakiádách. Vypočtený BMI u menopauzálních žen se sice liší jen málo, pokud ale porovnáme obvod břicha, v našem souboru jsou hodnoty vyšší, v menopauzální skupině přibližně o 10 cm. Jelikož rozdíl ve srovnávaných souborech s věkem narůstá, je pravděpodobné, že v postmenopauzální skupině je rozdíl velmi významný.

Pokles kostní ani svalové hmoty u menopauzálních a postmenopauzálních žen nebyl v tomto souboru prokázán, pouze progresivní pokles relativního zastoupení kostní a svalové hmoty v jednotlivých skupinách v transversálním šetření. Zde bylo také zjištěno významné snížení svalové hmoty u postmenopauzálních žen, i když nejvyšší hodnota svalové hmoty z celého souboru byla u menopauzální skupiny, což neodpovídá očekávanému trendu postupného poklesu. Důvodem mohou být jednak nedostatky použité metody, jednak tříletý interval nemusel být dostatečně dlouhý pro postihnutí výraznějších změn. Antropometrické kostní rozměry velkých souborů z 80. let (Bláha, Šedivý et al., 1986) odpovídají našim měřením, biakromiální, bikristální šířka a šířka zápěstí také mírně stoupají s věkem. Obvodové rozměry končetin byly u našeho souboru o něco nižší, spolu s vyššími hodnotami kožních řas zde tyto

rozdíly způsobují menší podíl kostní a svalové komponenty. I když soubor z 80. let zahrnoval ženy pouze do 55 let, také zde nebyl prokázán žádný pokles kostní a svalové hmoty, naopak tyto komponenty lehce s věkem rostou podobně jako v naší studii, což dokládá možná omezení v přesnosti a validitě klasické antropometrie v tomto směru.

V. 1. c. Změny distribuce tuku

U plně reprodukčních žen dochází se zvýšením BMI k rovnoměrnému nárůstu obvodů, nárůst kožních řas je výraznější v periférii než na trupu. Ačkoliv výsledky transverzálního šetření prokazovaly centralizaci tuku již u premenopauzálních žen, výsledky tříletého sledování toto nepotvrdili, příčinou může být nezměněná průměrná hmotnost premenopauzální skupiny s poměrně velkými individuálními rozdíly, významnou změnou byl jen nárůst subgluteálního obvodu stehna u této skupiny. U menopauzálních žen naopak byla významná centralizace prokázána, ale za trvajících ukládání tuku v gluteofemorální oblasti. Postmenopauzální ženy měly tendenci k centralizaci, avšak změny nebyly statisticky významné, ale nejvyšší hodnoty centrálních kožních řas zůstávaly v této skupině i při longitudinálním sledování. V longitudinálním šetření byly statisticky významnější změny pasu a WHR než obvodu břicha, pas je některými zdroji považován za nejlepší indikátor centrálního tuku určeného antropometricky (Han, McNeill et al., 1995; Ashwell, Coll et al., 1996). Srovnání obvodu břicha se spartakiádními soubory z 80. let je uveden výše, porovnáme-li obvody břicha a obvod gluteální s jinými údaji na české populaci (Hajniš et Kunešová, 2000), nacházíme stejný trend vývoje s věkem, obsahuje i vyšší věkové kategorie, kde obvod gluteální klesá ve věkové skupině 60 – 65 let, následně opět roste a konečně znovu klesá až po 70. roce věku. Hodnoty v našem souboru jsou celkově nižší, což mohlo být způsobeno kritériem BMI do 35 pro výběr probandek do našeho souboru. Výsledky jsou dále v souladu se změnami lipoproteinové lipázy během reprodukčních fází (Rebuff-Scrive, Eldth et al., 1986).

V. 1. d. Vliv OC/HRT na antropometrické parametry

I když vliv OC/HRT na hmotnost a složení těla nebyl účelem této studie, srovnali jsme antropometrické parametry u uživatelky a neuvivatelky OC/HRT. V našem souboru byl prokázán pouze vliv OC na nižší WHR u premenopauzální skupiny jak v transverzálním tak v longitudinálním sledování ($p < 0.05$). Neprokázali jsme žádný vliv HRT na antropometrické parametry, ale je třeba upozornit na to, že dále rozdělené skupiny na uživatelky a neuvivatelky

OC/HRT obsahovaly v některých případech malé počty probandek a síla testu byla pod 80 %, efekt tedy nelze vyloučit. Recentní údaje v literatuře uvádí kromě nulového efektu HRT na hmotnost i nulový efekt HRT na množství tělesného tuku i na změny jeho distribuce (Sites, L'Hommedieu et al., 2005).

V. 2. Změny laboratorních parametrů

Odběr byl prováděn u menstrujících žen v době od 1. do 7. dne po začátku menstruace, tj. v časně folikulární fázi. U některých žen užívající některé typy OC bylo někdy obtížné tento termín přesně určit, stejně tak jako u některých žen v menopauzální skupině, které měly nepravidelný cyklus, a tak některé ženy nemusely být odebrány v časně folikulární fázi. Změny průměrných hodnot sexuálních hormonů ve skupinách dokumentují očekávané změny během reprodukčních fází života ženy.

Při opakování měření v roce 2003 se nám nepodařilo zajistit vyšetření kalcitoninu a TSH a fT4 ve stejné laboratoři, proto hodnoty nejsou uvedeny. Bohužel došlo k chybnému zpracování materiálu na stanovení glukózy, hladiny v roce 2003 byly signifikantně nižší ve všech skupinách a výsledky nejsou validní.

V. 2. a. Lipidové spektrum

Lipidové spektrum se při transversálním sledování mezi skupinami mění směrem k rizikovějšímu, výsledky se shodují s literaturou: stoupá LDL frakce, celkový cholesterol a klesá podíl HDL/celkový cholesterol. Triglyceridy rostou pouze do menopauzy, v postmenopauze mají klesající trend. HDL se nemění, má velmi slabou klesající tendenci v menopauze i postmenopauze. V longitudinálním šetření můžeme pozorovat nevýznamné změny ve smyslu zlepšení lipidového profilu, toto však neplatí v menopauzální skupině, kde je patrný trend k nárůstu LDL a poklesu poměru HDL/celkový cholesterol. Vliv menopauzy především na frakce LDL a celkový cholesterol je znám z literatury, názory na vliv menopauzy na HDL frakci a triglyceridy nejsou vždy jednotné. Zlepšení profilu u ostatních skupin je i přes nárůst hmotnosti/BMI, možné vysvětlení je zlepšení stravovacích návyků, což by pro naši populaci bylo velmi příznivé.

Dále jsme analyzovali vztah lipidových frakcí a BMI, celkového tělesného tuku a ukazatelů centrální obezity – byly zde významné korelace všech těchto parametrů s LDL, celkovým cholesterolem a triglyceridy. Prokázali jsme také negativní korelaci HDL cholesterolu

a podílu HDL/celkový cholesterol s BMI, množstvím tělesného tuku a ukazatelů centrální obezity. HDL jako jediná lipidová frakce nezávisel na věku, což také odpovídá údajům v literatuře (Stevenson, Crook et al., 1993). Kromě uvedených faktorů má na lipidové spektrum příznivý vliv fyzická aktivita, která jak známo u většiny žen významně klesá s věkem.

V. 2. b. Sacharidový metabolismus

Významný je nárůst hladiny glukózy s věkem, nejvýraznější v postmenopauze, méně koreluje s věkem C-peptid a u inzulínu nebyla prokázána korelace s věkem. Průměry ve všech skupinách jsou v mezích normy, pouze hodnota glukózy nalačno u postmenopauzálních žen se blíží k horní hranici normy a v této skupině se již vyskytovaly čteněji ženy s porušenou glukózovou tolerancí. Glukóza, inzulín a C-peptid též významně korelují s BMI, množstvím tělesného tuku a centrální lokalizaci, pouze u glukózy byla prokázána relativně slabší korelace s WHR, avšak korelace s obvodem pasu a břicha jsou velmi silné, silnější než s věkem. Vztahy jednotlivých parametrů lipidového a sacharidového metabolismu ukazují kromě známých vztahů mezi jednotlivými lipidovými frakcemi negativní korelaci hladin C-peptidu a inzulínu s HDL a pozitivní korelaci s hladinou triglyceridů, naopak glukóza nekoreluje s HDL ani s triglyceridy, ale koreluje silně s LDL cholesterolem, potažmo i s celkovým cholesterolem a poměrem HDL/celkový cholesterol. U C-peptidu jsou korelace s lipidovým metabolismem nejvýraznější, podobně jako pro BMI a centrální adipozita. Také údaje v literatuře poukazují v případě sacharidů na vztah centrálního uložení tuku a zvýšenou hladinou glukózy nalačno, a to již u premenopauzálních žen (Pascot, Lemieux et al., 1999). Také údaje z naší populace poukazují na zvýšenou hmotnost, obvod hrudníku přes mesosternale, a vyšší procento tuku dle Pařízkové u žen s porušenou glukózovou tolerancí (Pobišová, Zamrazil et al., 1990). Potvrzen byl také známý vztah SHBG a LDL a HDL cholesterolu: oba stejně silně korelují s SHBG, LDL negativně, HDL pozitivně, SHBG též koreluje s ukazateli sacharidového metabolismu, a to po vyloučení žen s OC/HRT. Tyto údaje se shodují s literaturou (Haffner, Dunn et al., 1992). SHBG byl již identifikován jako nezávislý faktor kardiovaskulárního rizika u postmenopauzálních žen (Reinecke, Bogdanski et al., 2002). Významné korelace parametrů sacharidového, lipidového metabolismu a BMI, celkového tělesného tuku a centrálního tuku byly prokázány i u tohoto souboru a jsou v souladu s metabolickými změnami, které uvedené změny hmotnosti, tělesného složení

a distribuce tuku přináší: rizikový metabolický profil až metabolický syndrom X se všemi zdravotními riziky.

V. 2. c. Vliv OC/HRT

Vliv HRT na lipidové spektrum nebyl v tomto souboru prokázán, u žen postmenopauzálních na HRT byly zjištěny nižší průměrné hodnoty cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a vyšší hodnoty HDL, avšak nebyly statisticky významné. HRT významně snižovala hladinu glukózy v postmenopauzální skupině, což je v souladu s literaturou (Salpeter, Walsh et al., 2006). V longitudinálním sledování byl pozitivní vliv OC na poměr HDL/celkový cholesterol: u žen s OC byl zjištěn nárůst o 2.15 %, u žen bez OC pokles o 0.39 %, ($p < 0.05$), stejný trend byl i u plně reprodukční skupiny, tyto změny odpovídají jiným pozorováním (Wiegratz, Jung-Hoffmann et al., 1998). Pohledy na HRT a kardiovaskulární riziko se dost měnily od dřívějších názorů, že HRT může kromě pozitivního účinku na jiné nežádoucí vlivy menopauzy působit i kardioprotektivně, až po aditivní škodlivý vliv na kardiovaskulární riziko v postmenopauze (Rossouw, Anderson et al., 2002). Novější studie neprokazují žádný vliv HRT na primární prevenci kardiovaskulárních chorob a tato diskrepance se staršími studiemi je vysvětlována chybějící adjustací pro výchozí parametry v těchto studiích, jako například socioekonomický statut nebo vzdělání. Novějším trend uznává spíše všeobecně pozitivní vliv HRT, který převažuje nad možnými potenciálními riziky pro postmenopauzální ženy (Clearfeld, 2004). Prokázaný vliv OC na snížení DHEA, zvýšenou hladinu sérového kortizolu a SHBG a také možné vyšší hladiny fT4 je známý a shoduje se s literaturou (Wiegratz, Kutschera et al., 2003).

VI. Závěry a zhodnocení cílů práce

Byl získán středně velký soubor podrobně antropometricky, metabolicky a endokrinologicky charakterizovaných českých žen ve čtyřech reprodukčních fázích určených věkovými intervaly. Hmotnost, složení těla, distribuce tuku a metabolicko-endokrinologický profil a jejich vztahy byly studovány transverzálně, na části probandek i longitudinálně v odstupu tří let s následujícími závěry:

- 1) Hmotnost se postupně zvyšuje již od plně reprodukčního období do menopauzy s pravděpodobnou akcelerací hmotnostního nárůstu v období okolo menopauzy. Tuková hmota i procento tělesného tuku určené antropometricky se progresivně zvyšuje pouze do časně postmenopauzy.
- 2) Relativní zastoupení kostní a svalové hmoty klesá s věkem, antropometricky nebyl prokázán pokles kosterní ani svalové hmoty u postmenopauzálních žen do 65 let.
- 3) Centralizace tuku s věkem již od premenopauzy, významná je v menopauzálním období, avšak za stále pokračujícího významného ukládání tuku v oblasti gluteofemorální. V postmenopauze je naznačen pouze trend k centralizaci, množství centrálně uloženého tuku je v tomto období nejvyšší.
- 4) Nárůst hmotnosti je podobný jako v jiných populacích, ale s ohledem na to, že jsme zkoumali pražské ženy a jejich hmotnost bývá nižší ve srovnání s jinými oblastmi České republiky, je vysoce pravděpodobné, že nárůst hmotnosti českých žen je vyšší než ve srovnávaných populacích.
- 5) Vliv HRT na antropometrické parametry nebyl použitými metodami prokázán, pouze vliv OC na snížení WHR u premenopauzálních žen.
- 6) Změny lipidů během stárnutí jsou směrem k rizikovějšímu profilu, nejvýraznější jsou v období menopauzy: stoupá LDL frakce, celkový cholesterol a klesá podíl HDL/celkový cholesterol. Triglyceridy rostou pouze do menopauzy, v postmenopauze mají klesající trend. HDL je poměrně stálý, má velmi slabou klesající tendenci v menopauze a postmenopauze, jako jediný z lipidových frakcí nekoreluje s věkem. Glykémie také plynule stoupá, nejvýznamněji v postmenopauze, kde již často dosahuje patologických hodnot.
- 7) Prokázali jsme pozitivní závislost celkového cholesterolu, LDL, triglyceridů, C-peptidu, inzulínu a glukózy a negativní závislost HDL na BMI, množství tělesného tuku a ukazatelích centrální obezity.
- 8) C-peptid a inzulín negativně korelují s HDL cholesterolem a pozitivně s hladinou triglyceridů, hladina glukózy nekoreluje s HDL ani s triglyceridy, ale vyšší hladiny glukózy jsou spojeny s vyšším LDL cholesterolem, potažmo i celkovým cholesterolem a poměrem HDL/celkový cholesterol. C-peptid je z ukazatelů sacharidového metabolismu nejvýznamnější korelát výše lipidových frakcí, BMI a centrálního tuku.
- 9) Významná je korelace SHBG s LDL cholesterolem a negativní korelace stejné významnosti s HDL cholesterolem.

10) HRT by mohla mít vliv na snížení hladiny glukózy u postmenopauzálních žen. Možný se také jeví pozitivní vliv OC na poměr HDL/celkový cholesterol.

Závěrem lze říci, že podstatná část změn během reprodukčních fází života ženy a vztahy mezi nimi, které jsme prokázali na tomto souboru, byla již popsána, většinou však na jiných populacích než české. Z výsledků je zřejmé, že kardiovaskulární riziko stoupá s věkem, zvláště kritické je období menopauzy a nepříznivé změny antropometrických a metabolických parametrů spojených s kardiovaskulárními riziky je možné aspoň částečně ovlivnit zdravotně-preventivními programy zaměřené na zdravější stravování a zvýšení pohybové aktivity. Proto je nezbytné, aby ženy zvláště v období menopauzy byly i u nás více zapojeny do preventivních aktivit.

VII. Souhrn

ÚVOD:

Během stárnutí u žen, zvláště okolo menopauzy, dochází k významným změnám spojeným se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Literatura není jednotná v názorech do jaké míry jsou změny hmotnosti, tělesného složení, distribuce tuku a metabolického profilu závislé na věku a na menopauze jako takové, některé faktory se mohou lišit u různých populací. Cílem práce bylo podrobně antropometricky, metabolicky a endokrinologicky charakterizovat středně velký soubor zdravých českých žen v jednotlivých reprodukčních obdobích a sledovat změny hmotnosti, složení těla, distribuce tuku laboratorních parametrů a jejich vzájemné závislosti.

MATERIÁL A METODIKA:

Soubor 213 dosud zdravých pražských žen ve čtyřech skupinách odpovídajících jednotlivým reprodukčním fázím: plně reprodukční, premenopauzální, menopauzální a postmenopauzální jsme vyšetřili metodou klasické antropometrie, údaje počítačově zpracovali pomocí softwaru Antropo a vypočítali následující parametry: celkové množství tuku v těle dle Pařízkové, suma 10 kožních řas: na tváři, na podbradku, na hrudníku I a II, nad tricipsem, subskapulární, na břicho, suprailiakální, nad patelou a la lýtku I, BMI, WHR, absolutní (v kg) a relativní (v %) hmotnost kosti, svalů a tuku podle Matiegky. Odběr krve nalačno byl proveden u menstrujících žen v časně folikulární fázi pro stanovení glukózy, lipidového spektra – celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, HDL cholesterolu, poměru HDL/celkový

cholesterol, triglyceridů, pohlavních hormonů: FSH, LH, celkového testosteronu, estradiolu, DHEA, progesteronu, kalcitoninu, inzulínu, C-peptidu, TSH, SHBG kortizolu. Z uvedeného souboru jsme u 146 žen provedli stejné vyšetření s tříletým odstupem a získali tak data pro longitudinální šetření.

VÝSLEDKY:

- 1) Hmotnost se postupně zvyšuje již od plně reprodukčního období do menopauzy s pravděpodobnou akcelerací v tomto období. Tuková hmota i procento tělesného tuku se progresivně zvyšuje do časně postmenopauzy.
- 2) Nebyl prokázán pokles svalové ani kosterní hmoty v postmenopauze, pouze relativní zastoupení těchto složek.
- 3) Centralizace tuku probíhá již od premenopauzy, významná je v menopauzálním období, avšak za stále pokračujícího významného ukládání tuku v oblasti gluteofemorální, v postmenopauze je naznačen pouze trend k centralizaci.
- 4) Nárůst hmotnosti je pravděpodobně vyšší než ve srovnávaných populacích.
- 5) Vliv HRT na antropometrické parametry nebyl použitými metodami prokázán, pouze vliv OC na snížení WHR u premenopauzálních žen.
- 6) Změny lipidů během reprodukčních fází jsou směrem k rizikovějšímu profilu, nejvýraznější jsou v období menopauzy: stoupá LDL frakce, celkový cholesterol a klesá podíl HDL/celkový cholesterol. Triglyceridy rostou pouze do menopauzy. HDL má velmi slabou klesající tendenci v menopauze a postmenopauze. Glykémie plynule stoupá, nejvýznamněji v postmenopauze, kde již často dosahuje patologických hodnot.
- 7) Prokázali jsme pozitivní závislost celkového cholesterolu, LDL, triglyceridů, C-peptidu, inzulínu a glukózy a negativní závislost HDL na BMI, množství tělesného tuku a ukazatelích centrální obezity.
- 8) C-peptid a inzulín negativně korelují s HDL cholesterolem a pozitivně s hladinou triglyceridů, hladiny glukózy korelují s LDL cholesterolem, potažmo i celkovým cholesterolem a poměrem HDL/celkový cholesterol. C-peptid je z ukazatelů sacharidového metabolismu nejvýznamnější korelát výše lipidových frakcí, BMI a centrální adipozity.
- 9) SHBG koreluje pozitivně s LDL cholesterolem a negativně s HDL cholesterolem, obě korelace jsou stejně významné.
- 10) HRT by mohl působit na snížení glykémie u postmenopauzálních žen, OC by mohla mít pozitivní vliv na lipidové spektrum zvýšením poměru HDL/celkový cholesterol.

ZÁVĚR:

Na české populaci byl prokázán nárůst hmotnosti již u plně reprodukčních žen až do menopauzy, kdy pravděpodobně dochází k akceleraci spolu s centralizací tuku a změnou lipidového spektra v rizikovější. Roste celkový cholesterol, LDL a triglyceridy, HDL se významně nemění a nekoreluje s věkem. Ukazatele lipidového a sacharidového metabolismu jsou závislé kromě věku i na BMI, tělesném tuku, ukazatelích centrálního tuku. Zdravotně-preventivními programy, které by mohly pomoci těmto rizikovým změnám předcházet, by měly být zaměřeny především na menopauzální ženy.

VIII. Literatura

ASHWELL M., COLE T., DIXON A.: Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intraabdominal fat. *BMJ* 313: 559-560, 1996.

BASDEVANT A., ELIA D., MIMOUN S., DEMYTTENAERE K., GENAZZANI A., PASINI W., STUDD J.: Evénements gynéco-endocriniens et variations pondérales: étude rétrospective chez les femmes françaises âgées de 52 à 58 ans, *Contracept Fertil Sex* 12: 1143-1147, 1992. Bjorkelund C., Lissner L., Andersson S., Lapidus L., Bengtsson C.: Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20: 213-219, 1996.

BLÁHA P., ŠEDIVÝ V., ČECHOVSKÝ K., KOSOVÁ A.: Antropometrie československé populace od 6 do 55 let, *Československá spartakiáda 1985*, vol. 1, part 2, Ústřední štáb československé spartakiády, Prague, 1986, pp 139-262.

CARELS R. S., DARBY L. A., CACCIAPAGLIA H. M., DOUGLASS O. M.: Reducing cardiovascular risk factors in postmenopausal women through a lifestyle change intervention. *J Womens Health* 13: 412-426, 2004.

CAREY D., JENKINS A. B., CAMPBELL L. V., FREUND J., CHISHOLM D. J.: Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measures reveal a strong relationship in subject at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 45: 633-638, 1996.

CHEN Z., BASSFORD T., GREEN S. B., CAULEY J. A., JACKSON R. D., LACROIX A. Z., LEBOFF M., STEFANICK M. L., MARGOLIS K.: Postmenopausal hormone therapy and

body composition – a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Womens' Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 82: 651-656, 2005.

CLEARFIELD M.: Coronary heart disease risk reduction in postmenopausal women: the role of statin therapy and hormone replacement therapy. *Prev Cardiol* 7: 131-136, 2004.

CNOP M., LANDCHILD M. J., VIDAL J., HAVEL P. J., KNOWLES N. G., CARR D. R., WANG F., HULL R. L., BOYKO E. J., RETZLAFF B. M., WALDEN C. E., KNOPP R. H., KAHN S. E.: The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations : distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 51: 1005-1015, 2002.

ČEŘOVSKÁ J., NĚMEČEK J., POBIŠOVÁ Z., ZAMRAZIL V.: Nástup menopauzy, některé somatometrické charakteristiky a indikátory osteoporózy u současných žen v devíti regionech České republiky. *Medica Revue* 1: 52-57, 2001.

DAVY K.P., EVANS S.L., STEVENSON E.T., SEALS D.R.: Adiposity and regional body fat distribution in physically active young and middle-aged women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20: 777-783, 1996.

DESPRES J. P.: Dyslipidemia and obesity. *Clin Endo Metab* 8: 629-660, 1994.

The epidemiology of central fat distribution in relation to disease. *Nutr Rev* 62: 120-126, 2004.

FETTER V., PROKOPEC M., SUCHÝ J., TITLBACHOVÁ S.: *Antropologie*, Academia, Prague, 1967, pp 49-50.

FLAMIA R., CAPELLI M., BARBARA L.: Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. The VMH Collaborative Group. *Int J Obes Relat Metab Disord* 18: 614-621, 1994. Freedman D. S., Williamson D. F., Croft J. B., Ballew C., Byers T.: Relation of body fat distribution to ischemic heart disease. the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1). *Am J Epidemiol* 142: 53-63, 1995.

GALLAGHER D., RUTS E., VISSER M., HESHKA S., BAUMGARTNER R. N., WANG J., PIERSON R. N., PI-SUNYER F. X., HEYMSFIELD S. B.: Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279: 366-375, 2000.

GALLO M. F., GRIMES D. A., SCHULZ K. F., HELMERHORST F. M.: Combination estrogen-progestin contraceptives and body weight: systematic review of randomised controlled trials. *Obstet Gynecol* 103: 359-373, 2004.

GENAZZANI A. R., GAMBACCIANI M.: Effects of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol* 22: 145-150, 2006.

GAMBACCIANI M., CIAPONI M., CAPPAGLI B., PIAGGESI L., DE SIMONE L., ORLANDI R., GENAZZANI A.R.: Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 414-417, 1997.

GILLIAT-WIMBERLY M., MANORE M. M., WOOLF K., SWAN P. D., CARROLL S. S.: Effects of habitual physical activity on the resting metabolic rates and body compositions of women aged 35 to 50 years. *J Am Diet Assoc* 101: 1181-1188, 2001.

GOLDEN S. H., DING J., SZKLO M., SCHMIDT M. I., DUNCAN B., DOBS A.: Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with hyperandrogenism in postmenopausal women: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 160:540-548, 2004.

GOODPASTER B. H., KELLEY D. E., THAETE F. L., HE J., ROSS R.: Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *J Appl Physiol* 89: 104-110, 2000.

GORDON T., KANNEL W. B., HJORTLAND M. C., MCNAMARA P. M.: Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 89: 157-161, 1978.

GOWER B. A., NAGY T. R., GORAN M. I., TOTH M. J., POEHLMAN E. T.: Fat distribution and plasma lipid-lipoprotein concentrations in pre- and postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22: 605-611, 1998.

HAAPANEN N., MIILUNPALO S., PASANEN M., OJA P., VUORI I.: Association between leisure time physical activity and 10-year body mass change among working-aged men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21: 288-296, 1997.

HAARBO J., MARSLEW U., GOTFRENDSEN A., CHRISTIANSEN C.: Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism* 40: 1323-1326, 1991.

HAFFNER S. M., DUNN J. F., KATZ M. S.: Relationship of sex hormone-binding globulin to lipid, lipoprotein, glucose, and insulin concentrations in postmenopausal women. *Metabolism* 41: 278-284, 1992.

HAINER V., KUNEŠOVÁ M., PAŘÍZKOVÁ J., MIKULOVÁ R., STUNKARD A.: Serum cortisol and sex hormone binding globulin (SHBG) levels, body fat distribution and the role of genetic factors in obese females. *Sb lek* 4: 471-475, 2002.

HAJNIŠ K., KUNEŠOVÁ M.: Vývoj obvodu břicha a gluteu (pasu a boku) v dospělosti. *Čas Lék Čes* 17: 537-543, 2000.

HAN T.S., MCNEILL G., BARAS P.: Waist circumference relates to intra-abdominal fat mass better than waist: hip ratio. *Proc Nutr Soc* 54: 182, 1995.

HAN T.S., SEIDEL J.C., CURRALL J.E.P., MORISSON C.E., DEURENBERG P., LEAN M.E.: The influence of height and age on waist circumference as an index of adiposity in adults. *Int J Obesity* 21: 83-89, 1997.

HJORTLAND M. C., MCNAMARA P. M., KANNEL W. B.: Some atherogenic concomitants of menopause: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 103: 304-311, 1976.

HU F. B., GRODSTEIN F., HENNEKENS C. H., COLDITZ G. A., JOHNSON M., MANSON J. E., ROSNER B., STAMPFER M. J.: Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 159: 1061-1066, 1999.

KULLER M. H., MEILAHN E., KANNEL W. B., HJORTLAND M. C., MCNAMARA P. M., GORDON T.: Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 85: 447-452, 1976.

KAYE S. A., FOLSOM A. R.: Is serum cortisol associated with body fat distribution in postmenopausal women? *Int J Obes* 15: 437-439, 1991.

KEKES-SZABO T., HUNTER G., R., NYIKOS I., WILLIAMS M., WHITE M., SNYDER S., BERLAND L.: Anthropometric equations for estimating abdominal adipose tissue distribution in women. *Int J Obes* 20: 753-758, 1996.

KOK H. S., VAN ASSELT K. M., VAN DER SCHOUW Y. T., VAN DER TWEEL I., PEETERS P. H., WILSON P. W., PEARSON P. L., GROBBEE D. E.: Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *Am J Coll Cardiol* 47: 1976-1983, 2006.

LERNER D. J., KANNEL W. B.: Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 111: 383-390, 1986.

LEWIS C. E., JACOBS D. R., MCCREATH H., KIEFE C. I., SCHREINER P. J., SMITH D. E., WILLIAMS O. D. 2000. Weight gain continues in the 1990s: 10 year trends in weight and overweight from the CARDIA Study. *Am J Epidemiol* 151: 1172-81.

LIVINGSTONE C., COLLINSON M.: Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci* 102: 151-166, 2002.

LUNDGREN H., BENGTTSSON C., BLOHME G., LAPIDUS L., SJOSTROM L.: Adiposity and adipose tissue distribution in relation to incidence of diabetes in women: results from a prospective population in Gothenburg, Sweden. *Int J Obes* 13: 413-423, 1989.

MACDONALD H. M., NEW S. A., CAMPBELL M. K., REID D. M.: Longitudinal changes in weight in perimenopausal and early postmenopausal women: effects of dietary energy

intake, energy expenditure, dietary calcium intake and hormone replacement therapy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27: 669-676, 2003.

MANSON J. E., WILLETT W. C., STAMPFER M. J., COLDITZ G. A., HUNTER D. J., HANKINSON S. E., HENNEKENS C. H., SPEIZER F. E.: Body weight and mortality among women. *A Engl J Med* 333: 677-685, 1995.

MARTIN R., SALLER K.: *Lehrbuch der Anthropologie*, G. Fischer, Stuttgart, 1957, p 661.

Matthews K. A., Kuller L. H., Sutton-Tyrrell K., Chang Y. F.: Changes in cardiovascular risk factors during perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke* 32: 1104-1111, 2001.

MATTHEWS K., MEILAHN E., KELSEY S., WING R. R.: Menopause and risk factors for coronary heart disease. *A Engl J Med* 321:641-646, 1989.

MENDELSON M. E., KARAS R. H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *A Engl J Med* 340: 1801-1811, 1999.

OWENS J., MATTHEWS K., WING R. R., KULLER J.: Can physical activity mitigate the effects of aging in middle-aged women? *Circulation* 85:1265-1270, 1992.

PANOTOPOULOS G., RUIZ J. C., RAISON J., GUY-GRAND B., BASDEVANT A.: Menopause, fat and lean distribution in obese women. *Maturitas* 25: 11-19, 1996.

PARK Y. W., ZHU S., PALANIAPPAN L., HESHKA S., CARNETHON M. R., HEYMSFIELD S. B.: The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 163: 427-36, 2003.

PASCOT A., LEMIEUX S., LEMIEUX I., PRUD'HOMME D., TREMBLAY A., BOUCHARD C., NADEAU A., COUILLARD C., TCHERNOF A., BERGERON J., DESPRES J. P.: Age-related increase in visceral adipose tissue and body fat and the metabolic risk profile of premenopausal women. *Diabetes Care* 22: 1471-1478, 1999.

PASEKA J.: Role estrogenů ve snášenlivosti hormonální antikoncepce. *Praktická gynekologie* 3: 26-31, 1997.

PASQUALI R., CASIMIRRI F., LABATE A.M., TORTELLI O., PASCAL G., ANCONETANI B., GATTO M.R., DENTONKELAAR I., SEIDELL J. C., VAN NOORD P. A., BAANDERS-VAN HALEWIJN E. A., OUWEHAND I. J.: Fat distribution in relation to age, degree of obesity, smoking habits, parity and estrogen use: a cross-sectional study in 11,825 Dutch women participating in the DOM-project. *Int J Obes* 14: 753-761, 1990.

POBIŠOVÁ Z., ZAMRAZIL V., BLAHA P., PLATILOVÁ H., SIMEČKOVÁ A., TRUNEČKA E., VAVŘEJNOVÁ V., REISENAUER R.: Selected anthropometric findings in women with disorders of glucose tolerance with hypertension. *Vnitř Lék* 36: 521-525, 1990.

POBIŠOVÁ Z., ZAMRAZIL V., ŠIMEČKOVÁ A., ČEŘOVSKÁ J., HNÍKOVÁ O., NOVÁK Z., VLČEK P., VOBORSKÁ M., VRBÍKOVÁ J.: Porovnání základních somatometrických charakteristik u náhodně vybraných osob pražské a vsetínské oblasti. *Vnitř Lék* 40: 26-31, 1994.

POEHLMAN E.T., GORAN M.I., GARDNER A.W., ADES P.A., ARCIERO P.J., KATZMAN-ROOKS S.M., MONTGOMERY S.M., TOTH M.J., SUTHERLAND P.T.: Determinants of decline in resting metabolic rate in ageing females. *Am J Physiol* 264: 450-455, 1993.

POEHLMAN E.T., TCHERNOF A.: Traversing the menopause: changes in energy expenditure and body composition. *Coron Artery Dis* 9: 799-803, 1998.

POEHLMAN E.T., TOTH M.J., BUNYARD L.B., GARDNER A.W., DONALDSON K.E., COLMAN E., FONONG T., ADES P.A.: Physiological predictors of increasing total and central adiposity in aging men and women. *Arch Intern Med* 155: 2443-2448, 1995.

POEHLMAN E.T., TOTH M.J., GARDNER A.W.: Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 123: 673-675, 1995.

REBUFF-SCRIVE M., ANDERSSON B., OLBE L., BJORNTORP P.: Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots of nonobese men and women. *Metabolism* 38: 453-458, 1989.

REBUFF-SCRIVE M., ANDERSSON B., OLBE L., BJORNTORP P.: Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots in severely obese men and women. *metabolism* 39: 1021-1025, 1990.

REBUFF-SCRIVE M., ELDH J., HAFSTROM L. O., BJORNTORP P.: Metabolism of mammary, abdominal, and femoral adipocytes in women before and after menopause. *Metabolism* 35: 792-797, 1986.

REINECKE H., BOGDANSKI J., WOLTERING A., BREITHARDT G., ASSMANN G., KERBER S., VON ECKARDSTEIN A.: Relation of serum levels of sex hormone binding globulin to coronary heart disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 90: 364-368, 2002.

REUBINOFF B. E., WURTMAN J., ROJANSKY N., ADLER D., STEIN P., SCHENKER J. G., BRZEZINSKI A.: Effect of hormone replacement therapy on weight, body composition,

fat distribution, and food intake in early postmenopausal women: a prospective study. *Fertil Steril* 64: 963-968, 1995.

RIDKER P. M.: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107: 363-369, 2003.

RIDKER P.M., RIFAI N., ROSE L., BURING J. E., COOK N. R.: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347: 1557-1565, 2002.

RIEGEROVÁ J., PŘIDALOVÁ M., ULBRICHOVÁ M: Aplikace fyzické antropologie v tělesné výchově a sportu. Olomouc. Hanex. 2006.

ROSSOUW J. E., ANDERSON G. L., PRENTICE R. L. LACROIX A. Z., KOOPERBERG C., STEFANICK M. L., JACKSON R. D., BERESFORD S. A., HOWARD B. W., JOHNSON K. C., KOTCHEN J. M., OCKENE J.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 288: 321-33, 2002.

SALPETER S. R., WALSH J. M., ORMISTON T. M., GREYBER E., BUCKLEY N. S. SALPETER E. E.: Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 5: 538-554, 2006.

SAMARAS K., SPECTOR . D., NGUYEN T. V., BAAN K., CAMPBELL L. V., KELLY P. J.: Independent genetic factors determine the amount and distribution of fat in women after the menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 781-785, 1997.

STERNFELD B., NGO L., SATARIANO W. A., TAGER I. B.: Associations of body composition with physical performance and self-reported functional limitation in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 156: 110-121, 2002.

VAN DER SCHOUW Y. T., VAN DER GRAAF Y., STEYERBERG E. W., EIJKEMANS J. C., BANGA J. D.: Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 347: 714-718, 1996.

SEED M.: The choice of hormone replacement therapy or statin therapy in the treatment of hyperlipidemic postmenopausal women. *Atheroscler Suppl* 3:53 63, 2002.

SIMKIN-SILVERMAN L. R., WING R. R., BORAZ M. A., KULLER R. H.: Lifestyle intervention can prevent weight gain during menopause: results from a 5-year randomised clinical trial. *Ann Behav Med* 26: 212-220, 2003.

SITES C. K., L'HOMMEDIEU G. D., TOTH M. J., BROCHU M., COOPER B. C., FAIRHURST P. A.: The effect of hormone replacement therapy on body composition, body

fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2701-2707, 2005.

STEVENSON J. C., CROOK D., GODSLAND I. F.: Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 98: 83-90, 1993.

SVENDSEN O.L., HASSAGER C., CHRISTIANSEN C.: Age- and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *Metabolism* 44: 369-373, 1995.

ŠKODOVÁ Z., PÍŠA Z., BERKA L., CÍCHA Z., EMROVÁ R., PIKHARTOVÁ J., VORLÍČEK J., WIESNER E., VOJTÍŠEK P., PETRŽILKOVÁ Z., ČEŘOVSKÁ J., VALENTA Z.: Vývoj tělesné hmotnosti v populaci České republiky. *Čas Lék Čes* 33: 1033-1036, 1990.

ŠKODOVÁ Z., PÍŠA Z., ČEŘOVSKÁ J., GRAFNETTER D., WIESNER E., CÍCHA Z., PIKHARTOVÁ J., BERKA J., DENTONKELAAR I., SEIDELL J. C., VAN NOORD P. A., BAANDERS-VAN HALEWIJN E. A., OUWEHAND I. J.: Fat distribution in relation to age, degree of obesity, smoking habits, parity and estrogen use: a cross-sectional study in 11,825 Dutch women participating in the DOM-project. *Int J Obes* 14: 753-761, 1990.

TOTH M. J., TCHERNOF A., SITES C. K., POEHLMAN E. T.: Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: 226-231, 2000.

VORLÍČEK J., EMROVÁ R., VOJTÍŠEK P., VALENTA Z., PACLT M.: Body fat distribution and cardiovascular risk. *Cor et Vasa* 34: 189-198, 1992.

TREMOLLIÈRES F. A., POUILLES J. M., RIBOT C. A.: Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 175: 1594-1600, 1996.

VONDRA K. ET STÁRKA L.: Obezita z pohledu endokrinologa. In Stárka L. et al.: Aktuální endokrinologie. Praha. Maxdorf, 1999 pp 217-242.

WANG Q., HASSAGER C., RAVN P., WANG S., CHRISTIANSEN C.: Total and regional body composition changes in early postmenopausal women: age-related or menopause-related. *Am J Clin Nutr* 60: 843-848, 1994.

WIEGRATZ I., KUTSCHERA E., LEE J. H., MOORE C., MELLINGER U, WINKLER U. H., KUHL H.: Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception*. 6: 25-32, 2003.

WIEGRATZ I., JUNG-HOFFMANN C., GROSS W., KUHL H.: Effect of two oral contraceptives containing ethinyl estradiol and gestodene or norgestimate on different lipid and lipoprotein parameters. *Contraception* 2 :83-91, 1998.

WIEGRATZ I., KUTSCHERA E., LEE J. H., MOORE C., MELLINGER U, WINKLER U. H., KUHL H.: Effect of four oral contraceptives on thyroid hormones, adrenal and blood pressure parameters. *Contraception* 67: 361-366, 2003.

WING R. R., MATTHEWS K. A., KULLER L. H., MEIHLAHN E. N., PLANTINGA P. L.: Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 151: 97-102, 1991.

ZVÁROVÁ, J.: *Základy statistiky*. Praha. Karolinum. 2001.

ŽIVNÝ J.: Hormonální substituční terapie. In Stárka L. et al.: *Aktuální endokrinologie*. Praha. Maxdorf, 1999 pp 579-597.