

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta
Autoreferát disertační práce



Vliv mastných kyselin na lipidový metabolismus
a redukci tělesné hmotnosti

MUDr. Petr Hlavatý

Praha, 2011

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: Endokrinologický ústav

Školitel: Doc. MUDr. Marie Kunešová, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Abstrakt.....	5
Abstract	6
Úvod.....	7
Hypotézy a cíle práce.....	8
Materiál a metodika	9
Výsledky	11
Diskuse.....	13
Závěry	15
Citovaná literatura.....	16
Seznam publikací	19

Použité zkratky

BMI	-	index tělesné hmotnosti (body mass index)
CE	-	estery cholesterolu
CT	-	počítačová tomografie (computed tomography)
DHA	-	dokosahexaenová kyselina
DHEA	-	dehydroepiandrosteron
DHEAS	-	dehydroepiandrosteron sulfát
EPA	-	eikosapentaenová kyselina
FA	-	mastná kyselina (fatty acid)
FABP	-	fatty acid binding protein
FFM	-	beztuková hmota (fat free mass)
HDL	-	lipoproteiny o vysoké hustotě (high density lipoproteins)
LCFA	-	mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (long-chain fatty acids)
LDL	-	lipoproteiny o nízké hustotě (low density lipoproteins)
PCR	-	polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction)
PL	-	fosfolipidy
PUFA	-	polynenasycené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids)
RFLP	-	polymorfismus délky restričních fragmentů (restriction fragment length polymorphism)
SAAT	-	subkutánní abdominální tuková tkáň
SHBG	-	steroidní hormony vázající globulin (sex hormon binding globuline)
TAAT	-	celková abdominální tuková tkáň
TG	-	triacylglyceroly
VAAT	-	viscerální abdominální tuková tkáň
VLCD	-	velmi přísná nízkoenergetická dieta (very low calorie diet)

Abstrakt

Tuková tkáň hraje ústřední roli ve vývoji metabolického syndromu. Řada složek metabolického syndromu může být zlepšena dietními opatřeními, včetně zvýšeného příjmu PUFA řady n-3. Vedle efektu PUFA řady n-3 se již dlouhou dobu diskutuje i o možném vlivu vyššího příjmu vápníku na ovlivnění redukce hmotnosti a energetického metabolismu. Vedle nutričních faktorů se však na ovlivnění hmotnosti a lipidového a glukózového metabolismu významnou měrou podílejí i genetické faktory.

Ve studii A bylo sledováno 40 obézních žen během 3týdenního redukčního režimu. Sledované ženy byly náhodně rozděleny do 2 skupin. První skupina dostávala jogurty obohacené PUFA řady n-3, druhá konzumovala jogurty bez suplementace. Výsledky ukazují, že suplementace nízkou dávkou PUFA řady n-3 v jogurtu v kombinaci s nízkokalorickou dietou zvyšuje podíl PUFA řady n-3 v sérových lipidech a zabraňuje nepříznivým změnám ve složení FA v séru po krátkodobé nízkokalorické dietě.

Ve studii B jsme sledovali vliv suplementace PUFA řady n-3 při krátkodobém redukčním režimu s VLCD u dvaceti žen s těžkou obezitou, které byly náhodně rozděleny do dvou skupin. První skupina dostávala VLCD obohacenou o PUFA řady n-3, druhá skupina VLCD s placebem. Přidání PUFA řady n-3 rybího původu k velmi přísné nízkenergetické dietě mělo za následek větší redukci BMI a obvodu boků. K významnému zvýšení hladiny beta-hydroxybutyrátu u skupiny s přídatkem PUFA řady n-3 došlo pravděpodobně v důsledku zvýšené β -oxidace FA.

Studie C se účastnilo 67 žen s nadváhou nebo obezitou, které podstoupily komplexní čtyřtýdenní lázeňský redukční program. Cílem bylo zjistit vliv různých forem vápníku přidaného k redukční dietě na antropometrické, biochemické, hormonální a psychobehaviorální parametry. Vyšší příjem vápníku v průběhu redukčního režimu vedl u žen se suplementací k nižšímu poklesu FFM ve srovnání s kontrolní skupinou. Zároveň jsme zaznamenali, v závislosti na vápníkové suplementaci, rozdílnou reakci hladiny resistinu na redukci hmotnosti.

Poslední část práce je věnována problematice vlivu mutace v genu pro intestinální formu FABP (FABP2). Ve studii D jsme se zaměřili na vliv mutace Ala54Thr genu FABP2 na distribuci tukové tkáně, antropometrické parametry a parametry lipidového a glukózového metabolismu u 117 obézních žen. Následující studie E pracuje oproti předchozí studii s rozšířeným souborem a vedle sledování vlivu mutace Ala54Thr na výše jmenované parametry je zaměřena i na možné ovlivnění hladin inzulínu, C-peptidu, testosteronu, somatotropinu, kortizolu, SHBG, DHEA a DHEAS. Z výsledků studií D a E vyplývá možná souvislost mezi Thr54Thr polymorfismem a nižší hodnotou BMI a možné ovlivnění distribuce tukové tkáně. Polymorfismus Thr54Thr genu FABP2, ve srovnání s homozygoty Ala54Ala a s heterozygoty, by mohl vést ke sníženému ukládání tukové tkáně predominantně v abdominální oblasti.

Výsledky našich studií ukazují, že nutriční faktory mohou významným způsobem zasahovat do energetického, glukózového a lipidového metabolismu a ovlivňovat i úspěšnost redukčního režimu. Vedle nutričních faktorů se uplatňují i faktory genetické, jejichž vliv je však potřebné ověřit na rozsáhlejším souboru jedinců.

Abstract

Fat tissue plays a main role in the development of the metabolic syndrome. Many components of the metabolic syndrome may be improved by dietary arrangements, including an increased intake of n-3 PUFA. In addition to the positive effect of n-3 PUFA, a possible effect of a higher calcium intake on influencing weight loss and energy metabolism has also been discussed for a long time. In addition to nutritional factors, genetic factors significantly contribute to influencing weight and lipid and glucose metabolism.

In study A, 40 obese women were observed during three weeks of weight reduction management. Women were randomly divided into two groups. The first group received yogurt enriched with n-3 PUFA, and the second group consumed yoghurt without the supplementation. The results show that low-dose supplementation with n-3 PUFA in yogurt in combination with a reduced energy intake increases n-3 PUFA content in serum lipids and prevents adverse changes in the composition of FA in serum after a short-term low-calorie diet.

In study B, we monitored the influence of n-3 PUFA supplementation on short-term weight management with VLCD in 20 women with severe obesity, who were randomly divided into two groups. The first group received VLCD enriched with n-3 PUFA, the second group VLCD with a placebo. The addition of fish-origin n-3 PUFA into a very strict low-energy diet resulted in a greater reduction in BMI and hip circumference. A significant increase in levels of beta-hydroxybutyrate in the group with the addition of n-3 PUFA was probably due to increased β -oxidation of FA.

In study C, 67 overweight or obese women underwent a complex four-week spa weight reduction program. The aim was to determine the effect of different forms of calcium supplementation in a diet on anthropometric, biochemical, hormonal and psycho-behavioral parameters. Higher calcium intake during the weight reduction process led to a lower decrease in FFM in women with supplementation in comparison with the control group. We also noticed, in relation to calcium supplementation, different levels of resistin in response to a weight reduction.

The last part is devoted to an influence of mutations in the intestinal form of the FABP gene (FABP2). In study D, we focused on the effect of FABP2 gene mutation Ala54Thr on the distribution of adipose tissue, anthropometric parameters, and parameters of lipid and glucose metabolism in 117 obese women. A following study E has extended the cohort in comparison to the previous study, and – in addition to monitoring the impact of mutations Ala54Thr on the above mentioned parameters – it is focused on the possible effects on insulin levels, C-peptide, testosterone, somatotropin, cortisol, SHBG, DHEA and DHEAS. The results of studies D and E show a possible association between polymorphism Thr54Thr and lower BMI, and possible effects on the distribution of adipose tissue. Thr54Thr FABP2 gene polymorphism in comparison with heterozygote forms and homozygotes Ala54Ala could lead to a reduced storage of fat predominantly in the abdominal area.

The results of our studies indicate that nutritional factors can significantly affect the energy, glucose and lipid metabolism and influence the success of the weight management. Besides the nutritional factors, genetic factors are also involved. Their influence needs to be verified on a larger group of subjects.

Úvod

Obezita se stala v současné době celosvětovou epidemií, která postihuje jak rozvinuté, tak rozvojové země. V Evropě dosahuje prevalence obezity 10–20 % u mužů a 15–25 % u žen. V České republice má přibližně 52 % dospělé populace hmotnost nad horní hranici normy dle indexu tělesné hmotnosti (BMI – Body Mass Index), 35 % je v pásmu nadváhy a 17 % již trpí obezitou.

Obezita představuje závažný zdravotní a sociálně ekonomický problém, neboť je spojena s vyšší morbiditou a mortalitou. Významně zvyšuje riziko rozvoje diabetu 2. typu, hypertenze a dalších kardiovaskulárních chorob, dyslipidémie, degenerativních onemocnění pohybového ústrojí a některých nádorů. Významné jsou i psychosociální komplikace – společenská diskriminace, nízké sebevědomí, deprese a úzkosti. U obézních jedinců je častá zhoršená kvalita života a nižší průměrný věk.

Tukové tkáň hraje ústřední roli ve vývoji metabolického syndromu. Abnormální uvolňování adipokinů z viscerálního tuku může přispět k rozvoji inzulinové rezistence a poskytuje důležité spojení mezi tukovou tkání a metabolickým syndromem (1). Metabolický syndrom je často spojen s narušením řady fyziologických pochodů a to v různém pořadí a v různé míře závažnosti. Jedná se o poruchy glukózového metabolismu, poruchy utilizace a tvorby lipidů, zvýšený tonus sympatiku a hypertenzi, ektopické ukládání tuku do jater a svalů, prokoagulační a prozánětlivý stav. Řada složek metabolického syndromu může být zlepšena dietními opatřeními, včetně zvýšeného příjmu polynenasycených mastných kyselin (PUFA) řady n-3. Nejčastěji je popisován pozitivní efekt zvýšeného příjmu PUFA řady n-3 na významné snížení plazmatických hladiny triacylglycerolů (TG) a volných mastných kyselin (FA) nalačno a postprandiálně (2). PUFA řady n-3 mohou přispět ke zlepšení tělesného složení vlivem na potlačení chuti k jídlu a podporou apoptózy adipocytů (3, 4). Efekt na tělesnou hmotnost a množství tělesného tuku je pravděpodobně zprostředkován ovlivněním exprese genů zapojených do regulace metabolismu tuků v řadě tkání. Příjem PUFA řady n-3 vede ke zvýšení exprese genů a proteinů podílejících se na oxidaci FA v játrech, střevu, myokardu a kosterním svalstvu, a k potlačení exprese genů zapojených do lipogeneze v tukové tkáni. To vede k posunu metabolického profilu ve prospěch oxidace tuků před jejich ukládáním (3). Vedle efektu PUFA řady n-3 se již dlouhou dobu diskutuje i o možném vlivu vyššího příjmu vápníku na ovlivnění redukce hmotnosti a energetického metabolismu (5, 6). Řada studií potvrdila významný negativní vztah mezi příjmem vápníku a tělesnou hmotností (7). V dalších studiích byl popsán negativní vztah mezi příjmem vápníku nebo spotřebou mléčných produktů na jedné straně a obezitou a syndromem inzulinové rezistence na straně druhé (8), nebo příjmem vápníku a mléčných výrobců a nižším výskytem metabolického syndromu u žen středního a pozdního věku (9). Existuje však i řada studií, ve kterých vliv vápníku na tělesnou hmotnost a složení těla potvrzen nebyl (10, 11, 12). Vedle nutričních faktorů se však na ovlivnění hmotnosti a lipidového a glukózového metabolismu významnou měrou podílejí i genetické faktory. Jedním ze sledovaných genů je i gen pro FABP (fatty acids binding proteins), respektive jeho polymorfismus Ala54Thr. FABP jsou skupinou bílkovin s nízkou molekulární hmotností, které jsou přítomné v mnoha tkáních a jsou pravděpodobně schopné regulovat absorpci FA s dlouhým řetězcem (LCFA), jejich přenos do buňky a jejich intracelulární metabolismus (13, 14, 15). Klinické rysy spojené s mutací Ala54Thr jsou vyšší BMI, zvýšená inzulinémie a inzulinové rezistence, vyšší hladina LDL cholesterolu, apolipoproteinu B (ApoB) a TG nalačno (16, 17, 18). Existují ale i studie, které tyto výsledky nepotvrzují (19).

Hypotézy a cíle práce

V prvních dvou studiích, které jsou základem méj disertační práce, bylo cílem zhodnotit vliv suplementace PUFA řady n-3 v průběhu redukčního režimu. První studie (studie A) měla za cíl porovnat vliv konzumace jogurtu obohaceného o PUFA řady n-3 v krátkodobém redukčním režimu u žen s mírnou obezitou na změny ve složení lipidů v séru. V druhé studii (studie B) jsme sledovali vliv suplementace PUFA řady n-3 při krátkodobém redukčním režimu s VLCD (very low calories diet) za hospitalizace u žen s těžkou obezitou.

Vedle v řadě studií popsaného vlivu PUFA řady n-3 na složení lipidů a ovlivnění lipidového metabolismu, inzulínové rezistence a genové exprese je v literatuře popisován i vliv příjmu vápníku na úspěšnost redukčního režimu. Na tuto problematiku byla zaměřena intervenční studie (studie C), jejímž cílem bylo zjistit vztah mezi vyšším příjmem vápníku a změnou antropometrických, biochemických, hormonálních a psychobehaviorálních parametrů během krátkodobého redukčního režimu.

Poslední část práce je věnována problematice vlivu mutace v genu pro intestinální formu FABP (FABP2). V pilotní studii (studie D) jsme se zaměřili na vliv mutace Ala54Thr genu FABP2 na distribuci tukové tkáně, antropometrické parametry a parametry lipidového a glukózového metabolismu. Další studie (studie E) pracuje oproti předchozí studii s rozšířeným souborem a vedle sledování vlivu mutace Ala54Thr na výše jmenované parametry je zaměřena i na možné ovlivnění hladin některých hormonů.

Materiál a metodika

Ve studii A bylo sledováno 40 obézních žen. Vlastnímu redukčnímu režimu v trvání 21 dní předcházelo 3denní období stabilizace hmotnosti. Redukční program zahrnoval přesně definovanou nízkenergetickou dietu (5500 kJ/den, 22,7 % bílkovin, 28,7 % tuků a 48,6 % sacharidů), každodenní mírnou pohybovou aktivitu pod dohledem fyzioterapeuta a kognitivně behaviorální terapii. Sledované ženy byly náhodně rozděleny do 2 skupin. První skupina dostávala jogurty obohacené PUFA řady n-3 (790 mg/den, z toho eikosapentaenová kyselina (EPA) a dokosaheptaenová kyselina (DHA) tvořily 620 mg), druhá konzumovala jogurty bez suplementace. Antropometrické vyšetření zahrnovalo stanovení tělesné výšky a hmotnosti, změření obvodu pasu a boků a tloušťky 4 kožních řas. Tělesné složení bylo stanoveno pomocí bioimpedance. Z laboratorních parametrů jsme sledovali celkový cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, TG, glykémii, inzulín, C-peptid a C-reaktivní protein. Psychologické vyšetření zahrnovalo tříložkový dotazník jídelních zvyklostí a stanovení skóre deprese dle Becka. Všechna vyšetření byla provedena před zahájením redukčního režimu a následně po 21 dnech.

Studie B se účastnilo dvacet žen s těžkou obezitou, které byly náhodně rozděleny do dvou skupin. První skupina dostávala VLCD obohacenou o PUFA řady n-3, druhá skupina VLCD s placebem. Obě skupiny se od sebe na začátku sledování významně nelišily. Studie byla zahájena sedmidenní stabilizační periodou s eukalorickou dietou, během které byly ženy sledovány ambulantně. Poté následoval třítydenní redukční program za hospitalizace. V průběhu stabilizační periody a posledních 3 dnů hospitalizace byla hmotnost žen stabilní. Redukční režim se skládal z VLCD o energetickém obsahu 2200 kJ/den. U skupiny se suplementací byla obohacena o 2,8 g PUFA řady n-3. Redukční režim dále zahrnoval lehkou až střední fyzickou aktivitu v délce asi 60 min/den. U sledovaných žen byly provedeny odběry krve nalačno na začátku studie a ve 3., 7. a 21. dnu redukčního režimu. Sledovány byly hladiny beta-hydroxybutyrátu, volných FA, celkového cholesterolu, HDL cholesterolu, TG, glykémie, inzulínu, superoxidodismutázy, malonyldialdehydu a vitamínů C a E. Na začátku sledování a ve 21. dnu redukčního pobytu byla provedena analýza zastoupení FA v sérových lipidech (fosfolipidy – PL, TG a estery cholesterolu – CE), zároveň byla provedena biopsie subkutánní tukové tkáně na břiše. Antropometrické zhodnocení množství tělesného tuku bylo provedeno měřením kožních řas. Obvody pasu a boků a sagitální abdominální průměr v úrovni L4/5 byly měřeny dle normalizovaných postupů. Dále bylo provedeno stanovení tělesného tuku pomocí měření bioelektrické impedance.

Studie C se účastnilo 67 perimenopauzálních žen s nadváhou nebo obezitou, které podstoupily komplexní čtyřtydenní lázeňský redukční program. Do studie byly zařazeny pouze ženy, které měly stabilní hmotnost v průběhu prvního týdne sledování při denním energetickém příjmu 7000 kJ. V následujících 3 týdnech byla energetická hodnota diety redukována na 4500 kJ/den a průměrný denní příjem vápníku činil 350 mg. Doporučená pohybová aktivita zahrnovala aerobní cvičení a chůzi pod dohledem fyzioterapeutů. Ženy byly rozděleny podle věku a BMI do tří skupin. První skupina dostávala vápník ve formě uhličitanu vápenatého, druhá skupina užívala Lactoval, který reprezentoval vápník z mléčných produktů. Denní dávka vápníku byla v obou skupinách 500 mg. Poslední, kontrolní skupina, užívala placebo. Před zahájením a po skončení třítydenního redukčního režimu byla provedena antropometrická měření a odběr krve nalačno pro stanovení biochemických a hormonálních parametrů. Psychologické parametry byly

sledovány pomocí dotazníku jídelních zvyklostí (Eating Inventory podle Stunkarda a Messicka) a skóre deprese podle Becka (Beck Depression Inventory). Biochemická vyšetření glykémie, glykovaného hemoglobinu, kyseliny močové, celkového cholesterolu, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu, TG a C-reaktivního proteinu byla provedena dle standardních laboratorních postupů. Hladiny hormonů (thyroideu stimulující hormon, tyroxin, trijodthyronin, inzulin, C-peptid, prolaktin, růstový hormon, IGF-1, kortizol, SHBG (steroidní hormony vázající globulin), leptin, ghrelin, peptid YY, neuropeptid Y, adiponectin a resistin) byly stanoveny pomocí radioimunoanalýzy.

Do studie D bylo zahrnuto 117 obézních žen z obezitologické ambulance Endokrinologického ústavu. Alelické varianty FABP2 byly stanoveny pomocí polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR), po němž následovala analýza polymorfismu délky restričních fragmentů (restriction fragment length polymorphism, RFLP). Množství intraabdominální tukové tkáně bylo stanoveno pomocí CT vyšetření provedeného ve 3 řezech v oblasti pupku. Vyhodnocení týdenního jídelníčku bylo provedeno pomocí PC programu Nutrition a zhodnocení jídelních zvyklostí pomocí dotazníku Eating Inventory. Antropometrická stanovení byla provedena dle standardizovaných postupů. Z biochemických parametrů jsme sledovali plazmatické hladiny glykémie, inzulinu, C-peptidu, celkového cholesterolu, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu a apolipoproteinů A a B nalačno.

Ve studii E tvořilo sledovaný soubor 119 obézních žen z obezitologické ambulance Endokrinologického ústavu. Alelické varianty FABP2 byly stanoveny pomocí PCR, po němž následovala analýza RFLP. Množství intraabdominální tukové tkáně bylo stanoveno pomocí CT vyšetření provedeného ve 3 řezech v oblasti pupku. Antropometrická stanovení byla provedena dle standardizovaných postupů. Vyhodnocení týdenního jídelníčku bylo provedeno pomocí PC programu Nutrition a zhodnocení jídelních zvyklostí pomocí dotazníku Eating Inventory. V laboratorních analýzách se jednalo o stanovení lačných hodnot glykémie, celkového cholesterolu, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu a apolipoproteinů A a B v plazmě. Dále jsme sledovali plazmatické hladiny inzulinu, C-peptidu, testosteronu, somatotropinu, kortizolu, SHBG, dehydroepiandrosteronu (DHEA) a dehydroepiandrosteron sulfátu (DHEAS).

Výsledky

Ve studii A jsme ve skupině se suplementací zaznamenali zvýšení hladiny HDL cholesterolu, zatímco v kontrolní skupině došlo k poklesu. K poklesu hladiny LDL cholesterolu došlo v obou skupinách, vyšší pokles byl u skupiny kontrolní. Hladiny TG byly signifikantně vyšší na začátku studie u kontrolní skupiny a také pokles hladiny TG na konci sledování byl u této skupiny výraznější. Rozdíly v parametrech glukózového metabolismu jsme nenalezli. Změny v psychobehaviorálních parametrech také nebyly statisticky významné.

Ve všech sledovaných frakcích lipidů (PL, TG a CE) došlo u skupiny se suplementací k vzestupu zastoupení PUFA řady n-3. Tento vzestup byl doprovázen i signifikantním poklesem podílu PUFA řady n-6 v sérových PL ve srovnání s kontrolní skupinou. Naopak jsme u kontrolní skupiny zaznamenali významné zvýšení zastoupení kyseliny arachidonové (20:4 n-6) a palmitové (16:0) v sérových PL. K poklesu množství kyseliny stearové (18:0) v PL séra došlo v obou skupinách, pokles byl signifikantně vyšší u kontrolní skupiny. Změny v zastoupení FA byly nejvýraznější v PL séra, změny složení v TG a v CE nebyly tak výrazné.

Ve studii B byl pokles hmotnosti ($7,55 \pm 1,77$ vs. $6,07 \pm 2,16$ kg, $p < 0,10$), BMI ($2,82 \pm 0,62$ vs. $2,22 \pm 0,74$ kg/m², $p < 0,05$) a obvodu boků ($4,8 \pm 1,81$ cm) vyšší ve skupině se suplementací PUFA řady n-3. V laboratorních parametrech jsme zaznamenali u suplementované skupiny mírný vzestup beta-hydroxybutyrátu a tendenci k mírnému poklesu fibrinogenu. U skupiny se suplementací došlo k vzestupu EPA a DHA v sérových TG i PL. Zároveň byl ve srovnání s kontrolní skupinou významně vyšší pokles kyseliny palmitolejové (16:1 n-7) a vakcenové (18:1 n-7) a signifikantní vzestup zastoupení kyseliny olejové (18:1 n-9) v TG séra. K významně vyššímu poklesu kyseliny palmitolejové (16:1 n-7) v TG došlo u skupiny se suplementací PUFA řady n-3. U této skupiny jsme rovněž zaznamenali signifikantní zvýšení zastoupení kyseliny olejové (18:1 n-9) v TG. Zároveň jsme zjistily negativní korelaci mezi změnou hladiny beta-hydroxybutyrátu v séru a zastoupení kyseliny palmitolejové (16:1 n-7) v PL, TG a CE. Silně pozitivní korelaci jsme pozorovali mezi změnou hladiny kyseliny arachidonové (20:4 n-6) v PL, TG a CE se změnou hladiny beta-hydroxybutyrátu a významně negativní korelaci mezi změnou hladiny beta-hydroxybutyrátu a změnou hladiny kyseliny palmitové (16:0), stearové (18:0) a linolové (18:2 n-6) v PL. Vzestup množství DHA v PL signifikantně koreloval s poklesem BMI. Změny v hladinách sérových TG, volných FA a glykémie se významně nelišily mezi sledovanými skupinami.

Ve studii C jsme zaznamenali ve všech skupinách významný pokles hmotnosti, BMI, obvodu pasu a boků, tloušťky kožních řas a množství tělesného tuku. Významné rozdíly ve změnách těchto parametrů mezi skupinami jsme nezaznamenali. U skupin, které užívali substituci vápníkem, však došlo k významně nižšímu poklesu beztukové hmoty, tedy ztráta hmotnosti byla dána zejména poklesem množství tělesného tuku. Z biochemických a hormonálních parametrů došlo k významnému poklesu hladiny glukózy, inzulínu, leptinu a neuropeptidu Y a k vzestupu hladiny SHBG. Nezaznamenali jsme žádné signifikantní změny hladiny adiponectinu a resistinu po skončení redukčního režimu. U skupin se suplementací vápníkem byl na konci redukčního režimu zaznamenán významný vzestup hladiny HDL cholesterolu.

V odpovědi na komplexní redukční program došlo k poklesu Beckova skóre deprese, skóre hladu a disinhibice, zatímco skóre restriktce se zvýšilo. Skupiny substituované vápníkem vykazovaly menší skóre hladu oproti skupině placebové. Při hodnocení změn hladiny resistinu v

jednotlivých skupinách jsme prokázali signifikantní rozdíl mezi skupinou s placebem a oběma skupinami s vápníkovou suplementací. U jedinců, kteří dostávali substituci vápníkem došlo k poklesu hladiny resistinu, na rozdíl od skupiny s placebem, u které došlo k vzestupu.

Ve studii D byla prevalence polymorfismu Ala54Ala, Ala54Thr a Thr54Thr 54,0 %, 39,8 % a 6,2 %. Zjistili jsme významně nižší hodnoty BMI u skupiny homozygotů Thr54Thr. Po rozdělení subkutánní abdominální tukové tkáně (SAAT) na superficiální a hlubokou, podle ohraničení superficiální fascií, jsme zároveň u této skupiny zaznamenali i významně nižší množství hluboké SAAT. Množství viscerální abdominální tukové tkáně nebylo mezi skupinami významně odlišné. V laboratorních parametrech jsme také nezaznamenali žádné významné rozdíly mezi skupinami.

Ve studii E byla prevalence Ala54Ala, Ala54Thr a Thr54Thr polymorfismu 50,4 %, 42,9 % a 6,7 %. Zjistili jsme významně nižší hodnoty BMI u skupiny homozygotů Thr54Thr ($p = 0,05$). Ve skupině žen s polymorfismem Thr54Thr jsme našli také významně nižší množství a to jak celkové abdominální tukové tkáně (TAAT) ($p < 0,01$), tak i SAAT ($p < 0,01$) a viscerální abdominální tukové tkáně (VAAT) ($p < 0,05$). V parametrech lipidového metabolismu, hladině glukózy a sledovaných hormonů jsme nezjistili žádné významné rozdíly mezi skupinami.

Diskuse

Předložené práce prezentují výsledky několika studií, ve kterých jsme se zaměřili na vliv suplementace PUFA řady n-3, podávání vápníku při redukčním režimu a mutaci v genu pro FABP2.

Vliv suplementace PUFA řady n-3 může ovlivňovat svým působením na expresi řady genů, fluiditu buněčné membrány a aktivitu řady enzymů úspěšnost redukčního režimu, ale i významně zasahovat do lipidového a glukózového metabolismu. V naší studii jsme zjistili, že suplementace PUFA řady n-3 vedla, ve srovnání s kontrolní skupinou, ke vzestupu EPA, DHA a celkového množství PUFA řady n-3 v sérových lipidech. Zvýšení HDL cholesterolu v souvislosti s konzumací rybího tuku je popsáno např. ve studii Barreta a Wattse (20). Tento pozitivní účinek PUFA řady n-3 na hladinu HDL cholesterolu jsme potvrdili i v naší studii. V řadě studií popisovaný efekt PUFA řady n-3 na snížení hladiny TG (21, 22, 23) se nám nepodařilo potvrdit. Možnou příčinou mohla být vyšší počáteční hladina TG v kontrolní skupině a výraznější vliv nízkokalorické diety a redukce hmotnosti na snížení hladiny TG, než byl efekt malé suplementace PUFA řady n-3. Dávka doporučená pro terapii hypertriacylglycerolémie je přibližně 2–4 g/den (24), tedy mnohem vyšší, než jsme použili v naší studii. Nežádoucí změny ve složení FA v sérových lipidech jsou popisovány u krátkodobých redukčních režimů (25, 26, 27). V naší studii jsme zjistili, že přidání nízké dávky PUFA řady n-3 do běžné potravin jako je jogurt, vedlo ke zvýšení podílu EPA a DHA v sérových lipidech (PL, TG, CE) během nízkokalorické diety. Vliv používání nových potravin obohacených o n-3 PUFA byl potvrzen i ve studii u mladých mužů, která ukázala zvýšení podílu EPA a DHA v plazmě a také v PL mononukleárů a trombocytů při konzumaci potravin přirozeně obsahujících PUFA řady n-3 nebo potravin obohacených o rybí tuk (28). Změny ve složení FA byly největší v PL, zatímco změny složení FA v sérových TG a CE byly méně výrazné. Naše výsledky potvrzují, že plazmatické PL jsou citlivými markery složení FA v potravinách a také odráží složení FA v buněčných membránách. Naopak složení CE odráží dlouhodobí příjem FA (29).

PUFA řady n-3 ovlivňují úspěšnost redukčního režimu a jejich zvýšená konzumace zvyšuje úroveň β -oxidace FA (30). V naší studii u silně obézních žen jsme zjistili, že VLCD se suplementací PUFA řady n-3 vede k významně většímu poklesu BMI a snížení obvodu boků. Dalším nálezem je významné zvýšení hladiny beta-hydroxybutyrátu u suplementované skupiny. Zvýšená ketogeneze je pravděpodobně způsobena vyšší mírou β -oxidace FA při zvýšeném příjmu PUFA řady n-3. Vyšší produkce ketolátů při dietě s obsahem PUFA řady n-3 ve srovnání s nasycenými tuky byla prokázána i u zvířat (31, 32). Vyšší pokles zastoupení kyseliny palmitolejové, jako markeru lipogeneze (33, 34), v TG séra jsme zaznamenali u skupiny se suplementací PUFA řady n-3. Vysoce významná negativní korelace mezi změnou hladiny beta-hydroxybutyrátu v séru a zastoupení kyseliny palmitolejové v PL, TG a CE může naznačovat vysokou míru β -oxidace v játrech. Avšak může také indikovat nižší úroveň lipogeneze. Významné korelace změny hladiny beta-hydroxybutyrátu se změnou zastoupení kyseliny arachidonové (AA) ve všech lipidových třídách séra a zejména v PL byly demonstrovány poprvé. Zvýšení hladiny AA po redukčním režimu u obou skupin mohlo být způsobeno jejím vyšším uvolňováním z tukové tkáně. U lidí, Phinney et al. zjistil, že množství AA vzrostlo během VLCD a pokleslo po skončení ketogenní diety (26). U skupiny se suplementací PUFA řady n-3 byla patrná i tendence ke snížení hladiny fibrinogenu, což by odpovídalo popisovaným protizánětlivým účinkům PUFA řady n-3 (35).

Vedle vlivu PUFA řady n-3 na výsledek redukčního režimu je v řadě studií popisován i vliv zvýšeného příjmu vápníku. V naší studii jsme sledovali vliv podávání vápníku v denní dávce 500 mg a zjistili, že tato suplementace nevedla k vyššímu poklesu tělesné hmotnosti během krátkodobého redukčního režimu ve srovnání s kontrolní skupinou. Ve všech předchozích studiích byl vápník suplementován ve formě uhličitanu vápenatého, citrátu vápenatého nebo vázaný na citrát-malát. V naší studii byly pacientům podávány tablety připravené z mléka, které obsahovaly vápník ve formě fosforečnanu, citrátu a laktátu. Ve studii Zemela et al. je popisován rychlejší pokles hmotnosti a množství tuku při energetické restrikci u skupiny s vysokou spotřebou mléčných výrobků a skupinou s vápníkovou suplementací, ve srovnání se skupinou s nízkým příjmem mléčných výrobků (5). Nicméně nám se nepodařilo prokázat žádný významný rozdíl v redukci hmotnosti mezi skupinou suplementovanou 500 mg vápníku ve formě uhličitanu vápenatého a skupinou užívající tablety obsahující vápník mléčného původu. Nepotvrzení role vápníku v podpoře redukce hmotnosti v naší studii mohlo být dáno jednak kratší dobou sledování, podílet se mohla i výraznější restrikce energetického příjmu, která mohla převýšit účinky vápníku. Na druhou stranu je popsána i řada studií, ve kterých nebyl zaznamenán žádný efekt vápníkové suplementace ve srovnání s placebem (36). Podařilo se nám však potvrdit protektivní vliv vápníku na beztukovou hmotu (FFM), který byl popsán i v jiné studii (37). Vliv diet s vysokým příjmem vápníku z mléčných produktů sledoval i Zemel et al., který popsal nejen vyšší pokles množství tělesného tuku, ale také výrazně nižší pokles FFM oproti dietě s nízkým příjmem vápníku z mléčných produktů (38, 5, 39). Protektivní vliv mléčných produktů na FFM může být dán vysokým obsahem větvených aminokyselin v bílkovinách mléka. Předchozí studie prokázaly, že dieta s vyšším příjmem vápníku nebo vyšším příjmem mléčných produktů může snížit riziko rozvoje diabetu mellitu 2. typu (40, 41). Mezi mechanismy, které se podílejí na snižování rizika rozvoje diabetu, mohou patřit hormonální vlivy, které ovlivňují citlivost tkání k inzulinu (42, 43, 44). V naší studii jsme zaznamenali významný rozdíl ve změně hladiny resistinu mezi jedinci se suplementací vápníkem a užívajícími placebo.

V dalších dvou studiích jsme se zabývali vlivem polymorfismu Ala54Thr v genu pro FABP2. Tento polymorfismus je v literatuře zmiňován pro svůj možný vztah k rozvoji obezity a ovlivnění lipidového spektra. Výsledky naší pilotní studie ukazují u žen s mutací 54Thr FABP2 v obou alelách, po adjustaci na BMI a věk, nižší hodnotu BMI a množství hluboké SAAT. Po rozšíření sledovaného souboru se nám dále podařila prokázat významná asociace polymorfismu Thr54Thr s nižším množstvím jak TAAT, tak i s nižším množstvím SAAT a VAAT. Obdobné výsledky popsala ve své studii i Lara-Castro et al. u afroameričanek a indoevropanek, ve které mutace Thr54Thr významně korelovala s nižším množstvím TAAT i VAAT u indoevropanek po adjustaci na celkové množství tukové tkáně (45). Naopak u afroameričanek žádná významná korelace nalezena nebyla. V jiné studii Yamada et al. popisuje u mužů vyšší hodnoty VAAT měřené pomocí ultrazvuku u homozygotů Thr54Thr (46). Důvodem pro tyto rozdílné výsledky mohou být jednak rozdíly mezi jednotlivými etniky a samozřejmě i možné pohlavní rozdíly.

Předpokládá se, že změna v konfiguraci z FABP2 může vést ke změně v absorpci LCFA ze střeva (47, 16). FABP s 54Thr mutací vykazuje in vitro zvýšenou vazebnou afinitu k LCFA ve srovnání s 54Ala variantou. Ve studiích popisované vlivy mutace Ala54Thr jako je vyšší BMI, zvýšená hladina inzulinu, LDL cholesterolu, apoB a TG nalačno (16, 17, 18) se nám nepodařilo potvrdit. Obdobně negativní výsledky ve vztahu mutace 54Thr a obezity nebo inzulinové rezistence jsou však popisovány i v dalších studiích (48, 49).

Závěry

Výsledky našich studií ukazují, že suplementace nízkou dávkou n-3 PUFA v jogurtu během nízkokalorické diety zvyšuje podíl n-3 PUFA v sérových lipidech a zabraňuje nepříznivým změnám ve složení FA v séru po krátkodobé nízkokalorické dietě. Přidání PUFA řady n-3 rybího původu k velmi přísné nízkoenergetické dietě má za následek větší redukci BMI a obvodu boků u žen s těžkou obezitou během krátkodobého redukčního režimu za hospitalizace. Významné zvýšení hladiny beta-hydroxybutyrátu u skupiny s přídatkem PUFA řady n-3 je pravděpodobně v důsledku zvýšené β -oxidace FA. Významná korelace poklesu BMI se změnou koncentrace DHA v PL naznačuje kauzální vztah.

Vyšší příjem vápníku v průběhu redukčního režimu může vést k rozdílné reakci hladiny resistinu na redukci hmotnosti, která se může podílet na redukci rizika rozvoje diabetu mellitu 2. typu a metabolického syndromu. Zároveň se vyšší příjem vápníku v průběhu redukčního režimu může uplatňovat protektivním účinkem na pokles FFM.

Z výsledků studií sledujících vliv polymorfismu FABP2 vyplývá možná souvislost mezi Thr54Thr polymorfismem a nižší hodnotou BMI a možné ovlivnění distribuce tukové tkáně. Výsledky naznačují, že u obézních žen by polymorfismus Thr54Thr genu FABP2, ve srovnání s homozygoty Ala54Ala a s heterozygoty, mohl vést ke sníženému ukládání tukové tkáně predominantně v abdominální oblasti. Zároveň je možná i souvislost mezi polymorfismem Thr54Thr genu FABP2, ve srovnání s homozygoty Ala54Ala a s heterozygoty, a sníženým ukládáním tukové tkáně predominantně v abdominální oblasti.

Výsledky našich studií ukazují, že nutriční faktory mohou významným způsobem zasahovat do energetického, glukózového a lipidového metabolismu a ovlivňovat i úspěšnost redukčního režimu. Vedle nutričních faktorů se uplatňují i faktory genetické, jejichž vliv je však potřebné ověřit na rozsáhlejším souboru jedinců.

Citovaná literatura

1. **Robinson LE, Graham TE.** Metabolic syndrome, a cardiovascular disease risk factor: role of adipocytokines and impact of diet and physical activity. *Can J Appl Physiol.* 2004, Sv. 29, str. 808–829.
2. **Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT.** The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002, Sv. 288, str. 2709–2716.
3. **Buckley JD, Howe PR.** Anti-obesity effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Obes Rev.* 2009, Sv. 10, str. 648–659.
4. **Ruzickova J, Rossmeisl M, Prazak T, Flachs P, Sponarova J, Veck M, Tvrzicka E, Bryhn M, Kopecky J.** Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. *Lipids.* 2004, Sv. 39, str. 1177–1185.
5. **Zemel MB, Thompson W, Milstead A, Morris K, Campbell P.** Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes Res.* 2004, Sv. 12, str. 582–590.
6. **Kunesová M, Braunerová R, Hlavatý P, Tvrzická E, Stanková B, Skrha J, Hilgertová J, Hill M, Kopecký J, Wagenknecht M, Hainer V, Matoulek M, Parížková J, Zák A, Svacina S.** The influence of n-3 polyunsaturated fatty acids and very low calorie diet during a short-term weight reducing regimen on weight loss and serum fatty acid composition in severely obese women. *Physiol Res.* 2006, Sv. 55, str. 63–72.
7. **Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Lappe JM, Barger-Lux MJ, Rafferty K, Hinders S.** Calcium intake and body weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, Sv. 85, str. 4635–4638.
8. **Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS.** Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA.* 2002, Sv. 287, str. 2081–2089.
9. **Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM.** Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care.* 2005, Sv. 28, str. 2926–2932.
10. **Thompson WG, Rostad Holdman N, Janzow DJ, Slezak JM, Morris KL, Zemel MB.** Effect of energy-reduced diets high in dairy products and fiber on weight loss in obese adults. *Obes Res.* 2005, Sv. 13, str. 1344–1353.
11. **Boon N, Koppes LL, Saris WH, Van Mechelen W.** The relation between calcium intake and body composition in a Dutch population: The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Am J Epidemiol.* 2005, Sv. 162, str. 27–32.
12. **Rajpathak SN, Rimm EB, Rosner B, Willett WC, Hu FB.** Calcium and dairy intakes in relation to long-term weight gain in US men. *Am J Clin Nutr.* 2006, Sv. 83, str. 559–566.
13. **Bass NM.** Function and regulation of hepatic and intestinal fatty acid binding proteins. *Chem Phys Lipids.* 1985, Sv. 38, str. 95–114.
14. **Sweetser DA, Heuckeroth RO, Gordon JI.** The metabolic significance of mammalian fatty-acid-binding proteins: abundant proteins in search of a function. *Annu Rev Nutr.* 1987, Sv. 7, str. 337–359.
15. **Glatz JF, Veerkamp JH.** Intracellular fatty acid-binding proteins. *Int J Biochem.* 1985, Sv. 17, str. 13–22.
16. **Baier LJ, Sacchettini JC, Knowler WC, Eads J, Paolisso G, Tataranni PA, Mochizuki H, Bennett PH, Bogardus C, Prochazka M.** An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995, Sv. 95, str. 1281–1287.
17. **Agren JJ, Valve R, Vidgren H, Laakso M, Uusitupa M.** Postprandial lipemic response is modified by the polymorphism at codon 54 of the fatty acid-binding protein 2 gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998, Sv. 18, str. 1606–1610.
18. **Hegele RA.** A review of intestinal fatty acid binding protein gene variation and the plasma lipoprotein response to dietary components. *Clin Biochem.* 1998, Sv. 31, str. 609–612.

19. **Pratley RE, Baier L, Pan DA, Salbe AD, Storlien L, Ravussin E, Bogardus C.** Effects of an Ala54Thr polymorphism in the intestinal fatty acid-binding protein on responses to dietary fat in humans. *J Lipid Res.* 2000, Sv. 41, str. 2002–2008.
20. **Barrett PH, Watts GF.** Kinetic studies of lipoprotein metabolism in the metabolic syndrome including effects of nutritional interventions. *Curr Opin Lipidol.* 2003, Sv. 14, str. 61–68.
21. **Marsh JB, Topping DL, Nestel PJ.** Comparative effects of dietary fish oil and carbohydrate on plasma lipids and hepatic activities of phosphatidate phosphohydrolase, diacylglycerol acyltransferase and neutral lipase activities in the rat. *Biochim Biophys Acta.* 1987, Sv. 922, str. 239–243.
22. **Sanders TA, Lewis F, Slaughter S, Griffin BA, Griffin M, Davies I, Millward DJ, Cooper JA, Miller GJ.** Effect of varying the ratio of n-6 to n-3 fatty acids by increasing the dietary intake of alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid, or both on fibrinogen and clotting factors VII and XII in persons aged 45-70 y: the OPTILIP study. *Am J Clin Nutr.* 2006, Sv. 84, str. 513–522.
23. **Surette ME, Whelan J, Broughton KS, Kinsella JE.** Evidence for mechanisms of the hypotriglyceridemic effect of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochim Biophys Acta.* 1992, Sv. 1126, str. 199–205.
24. **McKenney JM, Sica D.** Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia. *Pharmacotherapy.* 2007, Sv. 27, str. 715–728.
25. **Phinney SD, Tang AB, Johnson SB, Holman RT.** Reduced adipose 18:3 omega 3 with weight loss by very low calorie dieting. *Lipids.* 1990, Sv. 25, str. 798–806.
26. **Phinney SD, Davis PG, Johnson SB, Holman RT.** Obesity and weight loss alter serum polyunsaturated lipids in humans. *Am J Clin Nutr.* 1991, Sv. 53, str. 831–838.
27. **Kunesová M, Phinney S, Hainer V, Tvrzická E, Stich V, Parížková J, Zák A, Stunkard A.** The responses of serum and adipose fatty acids to a one-year weight reduction regimen in female obese monozygotic twins. *Ann N Y Acad Sci.* 2002, Sv. 967, str. 311–323.
28. **Metcalf RG, James MJ, Mantzioris E, Cleland LG.** A practical approach to increasing intakes of n-3 polyunsaturated fatty acids: use of novel foods enriched with n-3 fats. *Eur J Clin Nutr.* 2003, Sv. 57, str. 1605–1612.
29. **Zock PL, Mensink RP, Harryvan J, de Vries JH, Katan MB.** Fatty acids in serum cholesteryl esters as quantitative biomarkers of dietary intake in humans. *Am J Epidemiol.* 1997, Sv. 145, str. 1114–1122.
30. **Couet C, Delarue J, Ritz P, Antoine JM, Lamisse F.** Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997, Sv. 21, str. 637–643.
31. **Storlien LH, Kraegen EW, Chisholm DJ, Ford GL, Bruce DG, Pascoe WS.** Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats. *Science.* 1987, Sv. 237, str. 885–888.
32. **Likhodii SS, Musa K, Mendonca A, Dell C, Burnham WM, Cunnane SC.** Dietary fat, ketosis, and seizure resistance in rats on the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2000, Sv. 41, str. 1400–1410.
33. **Fukuda H, Iritani N, Sugimoto T, Ikeda H.** Transcriptional regulation of fatty acid synthase gene by insulin/glucose, polyunsaturated fatty acid and leptin in hepatocytes and adipocytes in normal and genetically obese rats. *Eur J Biochem.* 1999, Sv. 260, str. 505–511.
34. **Kunesová M, Hainer V, Tvrzicka E, Phinney SD, Stich V, Parížková J, Zák A, Stunkard AJ.** Assessment of dietary and genetic factors influencing serum and adipose fatty acid composition in obese female identical twins. *Lipids.* 2002, Sv. 37, str. 27–32.
35. **Browning, LM.** n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation and obesity-related disease. *Proc Nutr Soc.* 2003, Sv. 62, str. 447–453.
36. **Barr SI.** Increased dairy product or calcium intake: is body weight or composition affected in humans? *J Nutr.* 2003, Sv. 133, str. 245S–248S.
37. **Heaney RP, Davies KM, Barger-Lux MJ.** Calcium and weight: clinical studies. *J Am Coll Nutr.* 2002, Sv. 21, str. 152S–155S.
38. **Zemel MB, Richards J, Mathis S, Milstead A, Gebhardt L, Silva E.** Dairy augmentation of total and central fat loss in obese subjects. *Int J Obes (Lond).* 2005, Sv. 29, str. 391–397.

39. **Zemel MB, Richards J, Milstead A, Campbell P.** Effects of calcium and dairy on body composition and weight loss in African-American adults. *Obes Res.* 2005, Sv. 13, str. 1218–1225.
40. **Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB.** Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2005, Sv. 165, str. 997–1003.
41. **Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB.** Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2006, Sv. 29, str. 650–565.
42. **Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ.** Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2003, Sv. 149, str. 331–335.
43. **Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, Smith SR.** Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, Sv. 89, str. 1844–1848.
44. **Lu HL, Wang HW, Wen Y, Zhang MX, Lin HH.** Roles of adipocyte derived hormone adiponectin and resistin in insulin resistance of type 2 diabetes. *World J Gastroenterol.* 2006, Sv. 12, str. 1747–1751.
45. **Lara-Castro C, Hunter GR, Lovejoy JC, Gower BA, Fernández JR.** Association of the intestinal fatty acid-binding protein Ala54Thr polymorphism and abdominal adipose tissue in African-American and Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, Sv. 90, str. 1196–1201.
46. **Yamada K, Yuan X, Ishiyama S, Koyama K, Ichikawa F, Koyanagi A, Koyama W, Nonaka K.** Association between Ala54Thr substitution of the fatty acid-binding protein 2 gene with insulin resistance and intra-abdominal fat thickness in Japanese men. *Diabetologia.* 1997, Sv. 40, str. 706–710.
47. **Lowe JB, Sacchettini JC, Laposata M, McQuillan JJ, Gordon JL.** Expression of rat intestinal fatty acid-binding protein in *Escherichia coli*. Purification and comparison of ligand binding characteristics with that of *Escherichia coli*-derived rat liver fatty acid-binding protein. *J Biol Chem.* 1987, Sv. 262, str. 5931–5937.
48. **Hayakawa T, Nagai Y, Nohara E, Yamashita H, Takamura T, Abe T, Nomura G, Kobayashi K.** Variation of the fatty acid binding protein 2 gene is not associated with obesity and insulin resistance in Japanese subjects. *Metabolism.* 1999, Sv. 48, str. 655–657.
49. **Takakura Y, Yoshioka K, Umekawa T, Kogure A, Toda H, Yoshikawa T, Yoshida T.** Thr54 allele of the FABP2 gene affects resting metabolic rate and visceral obesity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005, Sv. 67, str. 36–42.

Seznam publikací

Publikace, které jsou podkladem disertace:

Hlavatý P, Kunešová M, Gojová M, Tvrzická E, Vecka M, Roubal P, Hill M, Hlavatá K, Kalousková P, Hainer V, Žák A, Drbohlav J. Change in fatty acid composition of serum lipids in obese females after short-term weight-reducing regimen with the addition of n-3 long chain polyunsaturated fatty acids in comparison to controls. *Physiol Res.* 2008, 57 (Suppl 1), str. 57–65. **IF 1,505**

Kunešová M, Braunerová R, Hlavatý P, Tvrzická E, Staňková B, Škrha J, Hilgertová J, Hill M, Kopecký J, Wagenknecht M, Hainer V, Matoulek M, Pařízková J, Žák A, Svačina S. The influence of n-3 polyunsaturated fatty acids and very low calorie diet during a short-term weight reducing regimen on weight loss and serum fatty acid composition in severely obese women. *Physiol Res.* 2006, 55, str. 63–72. **IF 2,093**

Kabrnová-Hlavatá K, Hainer V, Gojová M, Hlavatý P, Kopský V, Nedvídková J, Kunešová M, Pařízková J, Wagenknecht M, Hill M, Drbohlav J. Calcium intake and the outcome of short-term weight management. *Physiol Res.* 2008, 57, str. 237–245. **IF 1,505**

Hlavatý P, Kunešová M, Vaňková M, Bendlová B, Braunerová R, Obenberger J, Hill M, Kabrnová K, Pařízková J, Hainer V, Wagenknecht M, Seidl Z. TT variant of fatty-acid binding protein type 2 polymorphism tends to lower BMI in obese women, a pilot study. *Obes rev.* 2005, 6 (Suppl 1), str. 177.

Hlavatý P, Vaňková M, Bendlová B, Braunerová R, Kabrnová K, Hainer V, Obenberger J, Hill M, Seidl Z, Kunešová M. Association of the intestinal fatty acid-binding protein 2 polymorphism and distribution of abdominal adipose tissue in obese women. *Obes Rev.* 2006, 7 (Suppl 2)

Publikace bez vztahu k tématu disertace:

Kunesova M, Vignerova J, Steflava A, Parizkova J, Lajka J, Hainer V, Blaha P, Hlavaty P, Kalouskova P, Hlavata K, Wagenknecht M. Obesity of Czech children and adolescents: Relation to parental obesity and socioeconomic factors. *Journal of Public Health.* 2007, 15, str. 163–170. **IF 1,238**

Moore CS, Lindroos AK, Kreutzer M, Larsen TM, Astrup A, van Baak MA, Handjieva-Darlenska T, Hlavaty P, Kafatos A, Kohl A, Martinez JA, Monsheimer S, Jebb SA; On Behalf of Diogenes*. Dietary strategy to manipulate ad libitum macronutrient intake, and glycaemic index, across eight European countries in the Diogenes Study. *Obes Rev.* 2010, 11, str. 67–75 **IF 5,569**

Goyenechea E, Holst C, Saris WHM, Jebb S, Kafatos A, Pfeiffer A, Handjiev S, Hlavaty P, Stender S, Larsen TM, Astrup A, Martinez JA, on behalf of DIOGenes. Effects of different protein content and glycemic index of ad libitum diets on risk factors for diabetes in overweight adults after weight loss: the DIOGenes multicentre, randomised, dietary intervention trial. *Diabetes Metabol Res Rev.* 2011. (přijato k tisku).

Wang P, Holst C, Astrup A, Bouwman FG, van Otterdijk S, Wodzig WKWH, Andersen MR, van Baak MA, Rasmussen LG, Martinez JA, Jebb SA, Pfeiffer AFH, Kafatos A, Handjieva-Darlenska T, Hlavaty P, Saris WHM, Mariman ECM. Blood profiling of proteins and steroids during weight maintenance with manipulation of dietary protein level and glycaemic index. *Br J Nutr.* 2011. (přijato k tisku).

Hlavatý P, Kunešová M. Acylaci stimulující protein, úloha v regulaci metabolismu tukové tkáně. *Čas Lék Čes.* 2006, 145, str. 14–18.

Hlavatý P. Farmakoterapie obezity. *Interní medicína pro praxi.* 2009, 11, str. 171–174.

Hlavatý P, Zamrazilová H, Dušátková L, Kalvachová B, Kunešová M, Hainer V. Projekt COPAT – současné možnosti léčby obezity v ambulanci praktického lékaře pro děti a dorost. *Prakt Lék.* 2010, 90, str. 86–89

Zamrazilová H, Hlavatý P, Dušátková L, Sedláčková B, Aldhoon Hainerová I, Kunešová M, Škoch A, Hájek M, Hainer V. Nová jednoduchá metoda stanovení viscerálního a trunkálního tuku pomocí bioelektrické impedance: Srovnání s magnetickou rezonancí a duální rentgenovou absorpcimetrií u českých adolescentů. *Čas Lék Čes.* 2010, 149, str. 417–422.

Hlavatý P, Zamrazilová H, Kunešová M, Dušátková L, Sedláčková B, Hainer V. Redukce abdominální obezity a kardiometabolických rizik u obézních adolescentů krátkodobým lázeňským redukčním programem. *Čas Lék Čes.* 2010, 149, str. 537–541.

