

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská Fakulta

**Využití magnetické rezonance ke kvantifikaci tuku a steatózy
pankreatu u pacientů po bariatrickém zákroku**

Disertační práce

Autor: MUDr. Martin Blaho

Studijní program: Vnitřní nemoci

Forma studia: kombinovaná

Vedoucí práce: prof. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.

Olomouc 2024

Poděkování

Děkuji zde profesoru Ondřeji Urbanovi za to, že je mým školitelem po celou dobu mého postgraduálního studia, za vedení mé disertační práce a v neposlední řadě za cenné rady při péči o pacienty.

Děkuji docentu Marku Bužgovi za důležitou pomoc a rady při výzkumu.

Děkuji inženýru Lubomíru Pavliskovi za pomoc se statistickým zpracováním dat.

Děkuji magistře Jitce Macháčkové za precizní a bezkonkurenční organizaci práce a pomoc.

Děkuji své rodině za trpělivost a vstřícnost.

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracoval samostatně za použití citované literatury.

V Olomouci dne:

.....

MUDr. Martin Blaho

Bibliografická identifikace

Jméno a příjmení autora:	MUDr. Martin Blaho
Název práce:	Využití magnetické rezonance ke kvantifikaci tuku a steatózy pankreatu u pacientů po bariatrickém zákroku
Typ práce:	Disertační práce
Pracoviště:	II. Interní klinika – gastroenterologická a geriatrická FN a LF UP
Vedoucí práce:	prof. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.
Rok obhajoby práce:	2024

Shrnutí

Úvod Steatóza pankreatu je označení pro stav charakterizovaný zvýšenou akumulací tuku ve slinivce břišní. Toto onemocnění má jak metabolické důsledky pro celý organismus, tak lokální účinky na samotnou tkáň slinivky břišní. Nejspolehlivější neinvazivní metodou pro diagnostiku steatózy pankreatu je magnetická rezonance (MR). Zkoumali jsme vztah procentuálního zastoupení tuku v pankreatu k jednotlivým antropometrickým a biochemickým veličinám, vliv metabolického syndromu (MS) na přítomnost steatózy pankreatu, rozdíly u jedinců se steatózou pankreatu a bez ní a metabolické účinky bariatrických zákroků.

Metodika 34 pacientů s obezitou podstoupilo bariatrický zákrok. Po 24 měsících pacienti absolvovali MR pankreatu s manuálním vytvořením 3D segmentační masky ke stanovení obsahu tuku v pankreatu a byly u nich hodnoceny změny antropometrických a základních biochemických hodnot a výskyt MS. Korelovali jsme množství pankreatického tuku k jednotlivým veličinám, porovnávali jsme rozdíly v obsahu pankreatického tuku a přítomnosti steatózy pankreatu u jedinců s MS a bez MS a porovnávali jsme pacienty se steatózou pankreatu a bez ní.

Výsledky Nalezli jsme statisticky významnou ($p < 0,05$) pozitivní korelaci obsahu pankreatického tuku s: hmotností po zákroku (korelační koeficient $r = 0,48$), BMI po zákroku ($r = 0,44$), hladinou cholesterolu ($r = 0,61$), LDL ($r = 0,65$), TAG ($r = 0,46$), Apolipoproteinem B ($r = 0,68$), ELFO alfa2 frakcí ($r = 0,44$), ELFO beta2 frakcí ($r = 0,61$) a leptinem ($r = 0,57$). Statisticky významná negativní korelace nebyla zaznamenána.

Při výpočtu pomocí regresního modelu jsme našli statisticky významnou ($p < 0,05$) pozitivní regresi u těchto veličin: cholesterol ($R^2 = 0,22$), LDL ($R^2 = 0,27$), Apolipoprotein B ($R^2 = 0,22$),

ELFO beta2 frakce ($R^2 = 0,31$), leptin ($R^2 = 0,32$), hmotnost po zákroku ($R^2 = 0,15$). Statisticky významná negativní regrese nebyla zaznamenána.

Mezi skupinami s MS a bez MS jsme nezjistili žádný významný rozdíl v obsahu pankreatického tuku ($15,1 \pm 5,9$ % ve skupině s MS vs. $13,3 \pm 7,8$ % ve skupině bez MS; $p = 0,448$) a ani ve výskytu steatózy pankreatu (73 % ve skupině MS vs. 58 % ve skupině bez MS; $p = 0,566$).

U pacientů se steatózou pankreatu a bez ní byly zjištěny významné rozdíly zejména v hmotnosti ($99,1 \pm 15,2$ kg vs. $73,9 \pm 11,3$; $p < 0,001$), BMI ($34,2 \pm 5,4$ vs. $26,8 \pm 4,0$; $p < 0,001$), aktivní tělesné hmotě ($59,3 \pm 10,6$ kg vs. $48,4 \pm 5,9$ kg; $p = 0,001$), absolutním množstvím tělesného tuku ($38,6 \pm 9,8$ kg vs. $29,0 \pm 7,2$ kg; $p = 0,003$) a viscerální tukové tkáni (VAT, $2,2 \pm 0,2$ kg vs. $2,1 \pm 0,1$ kg; $p = 0,013$). Z biochemických parametrů byl významný rozdíl v hodnotách celkového cholesterolu ($5,4 \pm 1,3$ mmol/l vs. $4,2 \pm 0,7$ mmol/l; $p = 0,001$), LDL cholesterolu ($3,5 \pm 0,9$ mmol/l vs. $2,4 \pm 0,6$ mmol/l; $p < 0,001$), apolipoproteinu B ($0,9 \pm 0,2$ g/l vs. $0,6 \pm 0,4$ g/l; $p < 0,001$) a leptinu ($13,5 \pm 9,2$ μ g/l vs. $5,6 \pm 3,9$ μ g/l; $p = 0,001$). Nebyl zaznamenán rozdíl v hladinách glykémie či ostatních veličin.

Byly pozorovány významné metabolické účinky bariatrických zákroků. Hmotnost se významně lišila před zákrokem a po zákroku s průměrným poklesem o $26,8$ kg a významnou změnou BMI ($41 \pm 5,1$ vs. $31,5 \pm 6,1$ kg/m², $p < 0,001$). Celkový úbytek hmotnosti (total weight loss – TWL) činil $22,6 \pm 11,9$ %, úbytek nadváhy (excess weight loss - EWL) $62 \pm 35,8$ % a úbytek nadměrného BMI (excess BMI loss - EBL) $22,9 \pm 12,1$ %. Průměrný obvod pasu před operací byl $126,2 \pm 14,9$ cm, v době MRI se snížil na 104 ± 16 cm ($p < 0,001$). Analýza dat DXA ukázala významný pokles procenta tukové tkáně po operaci ($45,2 \pm 4,7$ vs. $38,5 \pm 6,8$ %, $p < 0,001$). Nebyly však zjištěny žádné významné rozdíly v hodnotách VAT ($2,2 \pm 0,2$ kg v obou skupinách, $p = 0,31$) či krevního tlaku. Před bariatrickou operací mělo 21 (62 %) pacientů diabetes nebo zvýšenou glykémii nalačno; po operaci byl diabetes nebo zvýšená glykémie nalačno pozorován pouze u 15 (44 %) pacientů. Normalizace glykémie byla tedy pozorována u 6 pacientů ($p = 0,22$). Metabolický syndrom byl diagnostikován u 30 z 34 (88 %) pacientů před operací a u 15 z 34 (44 %) pacientů po zákroku. Ústup MS byl tedy pozorován u 15 (50 %). Změny v přítomnosti MS před zákrokem a po něm byly významné ($p < 0,001$). Pokud jde o biochemické markery, byl zjištěn významný rozdíl v hladinách glukózy nalačno, triglyceridů, HDL a glykovaného hemoglobinu před zákrokem a po něm. Nebyl však pozorován žádný rozdíl v hladinách ALP, cholesterolu nebo LDL před a po zákroku.

Diskuze a závěr Vypracovali jsme metodiku měření tuku v pankreatu pomocí MR a tu jsme aplikovali na pacienty, kteří v minulosti podstoupili bariatrický zákrok. Naše metoda měření

obsahu tuku v pankreatu pomocí MR neprokázala žádný rozdíl ve vztahu k MS, ale pacienti, kteří zhubli na BMI <30, netrpěli steatózou pankreatu a měli nižší celkovou hmotnost tuku a VAT. Hladina glykémie neměla vliv na přítomnost steatózy pankreatu. Bariatrické zákroky lze považovat za účinné při léčbě obezity, MS a některých jeho složek.

Klíčová slova: Steatóza pankreatu, Magnetická rezonance, Obezita, Bariatrická chirurgie, Metabolický syndrom

Počet stran: 99

Jazyk: čeština

Bibliographical identification

Author's First Name and Surname: MUDr. Martin Blaho
Title: Use of Magnetic Resonance Imaging to Quantify Fat and Steatosis in the Pancreas in Patients after Bariatric Procedure
Type of Thesis: dissertation
Department: 2nd Department of Internal Medicine - Gastroenterology and Geriatrics, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic.
Supervisor: prof. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.
The Year of Presentation: 2024

Summary

Introduction Pancreatic steatosis is characterized by increased accumulation of fat in pancreas. Pancreatic steatosis has both metabolic consequences and local effects on the pancreas itself. Magnetic resonance imaging (MRI) is the most reliable non-invasive method for diagnosing pancreatic steatosis. We investigated the relationship between the percentage of pancreatic fat and various anthropometric and biochemical variables, impact of metabolic syndrome (MS) on the presence of pancreatic steatosis, differences in individuals with and without pancreatic steatosis, and the metabolic effects of bariatric procedures.

Methodology Changes in anthropometric and basic biochemistry values and MS occurrence were evaluated in 34 patients with obesity who underwent a bariatric procedure. Twenty-four months after the procedure, patients underwent MRI with manual 3D segmentation mask creation to determine the pancreatic fat content. We correlated the amount of pancreatic fat to individual variables, compared the differences in the pancreatic fat content and the presence of pancreatic steatosis in individuals with and without MS and compared patients with and without pancreatic steatosis.

Results We found a statistically significant ($p < 0,05$) positive correlation of pancreatic fat content with: weight after surgery (correlation coefficient $r = 0,48$), BMI after surgery ($r = 0,44$),

cholesterol ($r = 0,61$), LDL ($r = 0,65$), TAG ($r = 0,46$), Apolipoprotein B ($r = 0,68$), ELFO alpha2 fraction ($r = 0,44$), ELFO beta2 fraction ($r = 0,61$) and leptin ($r = 0,57$). No statistically significant negative correlation was observed.

We found a statistically significant ($p < 0,05$) positive regression for the following variables: cholesterol ($R^2 = 0,22$), LDL ($R^2 = 0,27$), Apolipoprotein B ($R^2 = 0,22$), ELFO beta2 fraction ($R^2 = 0,31$), leptin ($R^2 = 0,32$) and weight after surgery ($R^2 = 0,15$). No statistically significant negative regression was observed.

We found no significant difference in the pancreatic fat content between the groups with and without MS ($15,1 \pm 5,9$ % in MS vs. $13,3 \pm 7,8$ % in No-MS; $p = 0,448$) or in the occurrence of pancreatic steatosis (73 % in MS vs. 58 % in No-MS; $p = 0,566$).

Significant differences were found in patients with and without pancreatic steatosis especially in weight ($99,1 \pm 15,2$ kg vs. $73,9 \pm 11,3$; $p = <0,001$), BMI ($34,2 \pm 5,4$ vs. $26,8 \pm 4,0$; $p = <0,001$), lean body mass ($59,3 \pm 10,6$ kg vs. $48,4 \pm 5,9$ kg; $p = 0,001$), body fat ($38,6 \pm 9,8$ kg vs. $29,0 \pm 7,2$ kg; $p = 0,003$) and visceral adipose tissue (VAT, $2,2 \pm 0,2$ kg vs. $2,1 \pm 0,1$ kg; $p = 0,013$). Among the biochemical parameters, there was a significant difference in the values of total cholesterol ($5,4 \pm 1,3$ mmol/l vs. $4,2 \pm 0,7$ mmol/l; $p = 0,001$), LDL cholesterol ($3,5 \pm 0,9$ mmol/l vs. $2,4 \pm 0,6$ mmol/l; $p <0,001$), apolipoprotein B ($0,9 \pm 0,2$ g/l vs. $0,6 \pm 0,4$ g/l; $p = <0,001$) and leptin ($13,5 \pm 9,2$ μ g/l vs. $5,6 \pm 3,9$ μ g/l; $p = 0,001$). There was no difference in glycaemia levels or other variables.

Significant metabolic effects of bariatric surgery have been observed. Weight was significantly different before and after the procedure with a mean decrease of 26,8 kg and a significant change in BMI ($41 \pm 5,1$ vs. $31,5 \pm 6,1$ kg/m², $p <0,001$). Total weight loss (TWL) was $22,6 \pm 11,9$ %, excess weight loss (EWL) $62 \pm 35,8$ % and excess BMI loss (EBL) $22,9 \pm 12,1$ %. The mean waist circumference before surgery was $126,2 \pm 14,9$ cm, decreasing to 104 ± 16 cm ($p <0,001$) at the time of MRI. Analysis of DXA data showed a significant decrease in the percentage of adipose tissue after surgery ($45,2 \pm 4,7$ vs. $38,5 \pm 6,8$ %, $p <0,001$). However, there were no significant differences in VAT ($2,2 \pm 0,2$ kg in both groups, $p = 0,31$) or blood pressure. Before bariatric surgery, 21 (62 %) patients had diabetes or elevated fasting glycaemia; after surgery, diabetes or elevated fasting glycaemia was observed in only 15 (44 %) patients. Thus, normalization of glycemia was observed in 6 patients ($p = 0,22$). Metabolic syndrome was diagnosed in 30 of 34 (88 %) patients before surgery and in 15 of 34 (44 %) patients after surgery. Thus, a retreatment of MS was observed in 15 (50 %). Changes in the presence of MS before and after surgery were significant ($p < 0,001$). Regarding biochemical

markers, there was a significant difference in fasting glucose, triglycerides, HDL, and glycated hemoglobin levels before and after surgery. However, no difference was observed in ALP, cholesterol, or LDL levels before and after the intervention.

Discussion and conclusions We developed a method of measuring pancreatic fat using MRI and applied it to patients who had undergone bariatric procedure in the past. Our method of measuring pancreatic fat content using MRI did not show any difference in relation to MS, but patients who lost weight to BMI <30 did not suffer from pancreatic steatosis and had lower overall fat mass and VAT. Glycemia levels did not have an impact on the presence of pancreatic steatosis. Bariatric procedures can be considered effective in the treatment of obesity, MS, and some of its components.

Key words: Pancreatic steatosis, Magnetic resonance, Obesity, Bariatric surgery, Metabolic syndrome

Number of pages: 99

Language: Czech

Obsah

Shrnutí	4
Summary	7
Seznam použitých zkratek.....	12
1. Úvod.....	14
1.1 Obezita.....	14
1.1.1 Klasifikace a diagnostika obezity.....	14
1.1.2 Typy obezity	15
1.1.3 Patofyziologie obezity a funkce tukové tkáně.....	16
1.1.4 Metabolický syndrom.....	17
1.1.5 Léčba obezity	19
1.2 Steatóza pankreatu	28
1.2.1 Definice a terminologie	28
1.2.2 Etiologie	29
1.2.3 Epidemiologie	30
1.2.4 Diagnostika.....	31
1.2.5 Klinický význam	32
1.3 Vztah steatózy pankreatu, obezity, MS a možný vliv bariatric	33
1.4 Vztah k MAFLD, obezitě a MS.....	34
2. Vlastní práce	35
2.1 Cíle práce	35
2.2 Metodika.....	35
2.2.1 Identifikace možných rizikových faktorů pankreatické steatózy	36
2.2.2 Krevní testy	36
2.2.3 Měření složení těla	36
2.2.4 Zobrazení magnetickou rezonancí.....	36
2.2.5 Statistická analýza	42
2.3 Výsledky.....	43
2.3.1 Charakteristika pacientů na začátku studie	43
2.3.2 Vyhodnocení snížení hmotnosti a složení těla po bariatrickém zákroku.....	43
2.3.3 Magnetická rezonance, tuková frakce pankreatu a steatóza pankreatu.....	44
2.3.4 Biochemická vyšetření zaměřená na kontrolu glykémie a metabolický syndrom	50
3. Diskuze	51
3.1.1 Magnetická rezonance a steatóza pankreatu	51

3.1.2	Úbytek hmotnosti a vliv na metabolický syndrom.....	56
4.	Závěr	58
5.	Přílohy práce	59
6.	Reference	86

Seznam použitých zkratk

Zkratka	Význam
AI	Umělá inteligence (Artificial Intelligence)
ATH	Aktivní tělesná hmota
BMI	Index tělesné hmotnosti (Body Mass Index)
CT	Výpočetní tomografie (Computed Tomography)
ČGS	Česká gastroenterologická společnost
ČR	Česká republika
DMR	Obnovení povrchu duodenální sliznice (Duodenal Mucosa Resurfacing)
DXA	Duální emisní rentgenová absorpciometrie
EBL	Úbytek nadměrného BMI (Excess BMI loss)
ELFO	Elektroforéza
ESG	Endoskopická sleeve gastroplastika/gastroplikace (Endoscopic Sleeve Gastroplasty)
EWL	Úbytek nadváhy (Excess weight loss)
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
GERD	Refluxní choroba jícnu (Gastroesophageal reflux disease)
GLP-1	Glukagonu podobný peptid 1
HbA1c	Glykovaný hemoglobin
HCl	Kyselina chlorovodíková
HDL	Lipoproteiny s vysokou hustotou
IFSO	Mezinárodní federace pro chirurgii obezity a metabolických poruch (International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders)
IGB	Intragastrický balón
IMAS	Parciální magnetická jejunální diverze (The Incisionless Magnetic Anastomotic System)
IVIM DWI	Intravoxelové difuzně vážené zobrazení s nekoherentním pohybem
LDL	Lipoproteiny s nízkou hustotou
LGCP	Laparoskopická plikace velké křiviny žaludku (Laparoscopic greater curvature plication)
LSG	Laparoskopická sleeve gastrektomie (Laparoscopic sleeve gastrectomy)
MAFLD	Ztukovatění jater spojené s metabolickou dysfunkcí (Metabolic dysfunction associated fatty liver disease)
MR	Magnetická rezonance
MS	Metabolický syndrom
NAFPD	Nealkoholická tuková choroba pankreatu (Non-alcoholic fatty pancreas disease)
NF	Kombinace naltrexon a bupropion
PanIN	Pankreatická intraepiteliální neoplázie
PDFF	Proton density fat fraction
POSE	Primary Obesity Surgery Endoluminal
SADI S	Duodenoileální anastomóza se sleeve gastrektomií (Single anastomosis duodenoileal with sleeve)
SAR	Měrný absorbovaný výkon (Specific absorption rate)
SASI	Ileální (jejunální) bypass se sleeve gastrektomií (Single anastomosis sleeve ileal (jejunal) bypass)

T2DM	Diabetes mellitus 2. typu
TAG	Triacylglyceroly
TWL	Celkový úbytek hmotnosti (Total weight loss)
USA	Spojené státy americké
VAT	Viscerální tuková tkáň (Visceral Adipose Tissue)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)
ZÚM	Zvlášť účtovaný materiál

1. Úvod

1.1 Obezita

Obezita je onemocněním se závažnými důsledky pro různé orgánové systémy a představuje celospolečenský problém. Obezita je definována hodnotou indexu tělesné hmotnosti (Body mass index, BMI) vyšší než 30 kg/m^2 [1]. Celosvětově obezita postihuje stovky milionů jedinců. Ve Spojených státech amerických (USA) je uváděna prevalence u 38 % populace, v zemích Evropské unie se data pohybují od 10 % (Itálie) až po 30 % (Maďarsko). V České republice pak obezitou trpí kolem 21 % populace [2]. Celosvětová prevalence obezity se od roku 1975 do 2016 takřka ztrojnásobila [3]. Alarmující je skutečnost, že významně přibývá obezity u adolescentů [4], [5]. Obezita a vysoké BMI jsou úzce spojena s metabolickým syndromem (MS), kardiovaskulárními onemocněními, arteriální hypertenzí a inzulínovou rezistencí s diabetem [6].

1.1.1 Klasifikace a diagnostika obezity

Klasifikace obezity je založena především na BMI, což je ukazatel vypočtený na základě výšky a obvodu těla. Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) lze tělesnou hmotnost rozdělit do různých kategorií na základě hodnot BMI:

Podváha: $< 18,5$

Normální hmotnost: 18,5-24,9

Nadváha: 25-29,9

Obezita 1. stupně: BMI 30-34,9

Obezita 2. stupně: BMI 35-39,9

Obezita 3. stupně: BMI > 40 .

BMI je široce používaný nástroj pro screening obezity, ale neměří přímo tělesný tuk. Je však v mírné korelaci s přímými měřeními tělesného tuku, jako je měření tloušťky kožních řas, bioelektrická impedance a duální emisní rentgenová absorpciometrie (DXA). Ačkoli BMI může být užitečným ukazatelem tělesného tuku, nemusí přesně reprezentovat stejnou míru tloušťky nebo souvisejícího zdravotního rizika u různých jedinců vzhledem k rozdílům ve složení těla, svalové hmotě a rozložení tuku. Další informace o zdravotních rizicích spojených s obezitou nám mohou poskytnout dodatečná měření, jako je obvod pasu, poměr pasu k bokům a rozložení tělesného tuku [7], [8].

1.1.2 Typy obezity

Obezitu lze rozdělit do několika typů na základě různých faktorů, jako je rozložení tělesného tuku, příčiny a související zdravotní rizika [9]. Níže jsou uvedeny některé běžně uznávané typy obezity:

Androidní neboli centrální (abdominální) obezita. Tento typ obezity se vyznačuje hromaděním tuku převážně v oblasti břicha. Někdy je tento typ obezity označován jako „jablko“ kvůli tvaru těla těchto jedinců. Centrální obezita, která se často vyskytuje u mužů, je spojena s vyšším rizikem metabolických poruch, včetně kardiovaskulárních onemocnění a diabetu mellitu 2. typu (T2DM).

Gynoidní neboli periferní (gluteofemorální) obezita. Na rozdíl od centrální obezity zahrnuje gynoidní obezita hromaděním tuku v oblasti boků a stehen, což pak vytváří hruškovitý tvar těla. Tento typ je častější u žen. Gynoidní obezita je obecně považována za méně škodlivou než centrální obezita, přesto může přispívat ke zdravotním rizikům.

Obezita s viscerálním tukem. Viscerální tuková tkáň (VAT) je tuková tkáň, která obklopuje vnitřní orgány. Přítomen je především v mezenteriu a omentu a krev z něj odtéká přímo portálním oběhem do jater. Jeho nadměrné hromaděním je spojeno s inzulínovou rezistencí, systémovým zánětem a kardiovaskulárními onemocněními. Tento typ obezity často koreluje s centrální obezitou.

Metabolicky zdravá obezita vs. metabolicky nezdravá obezita. Někteří jedinci klasifikovaní jako obézní nemusí vykazovat typické metabolické abnormality spojené s obezitou. Metabolicky zdravá obezita se týká jedinců s nadměrnou tělesnou hmotností, ale bez významných metabolických poruch. Naproti tomu metabolicky nezdravá obezita je charakterizována přítomností metabolických rizikových faktorů, jako je inzulínová rezistence, vysoký krevní tlak a abnormální lipidový profil.

Dětská obezita. Obezita, která vznikne v dětství, může mít dlouhodobé zdravotní důsledky. Dětská obezita se klasifikuje pomocí věkově specifických percentilů BMI. Může být důsledkem kombinace genetických faktorů, faktorů životního prostředí a životního stylu.

Sekundární obezita. Některé případy obezity jsou sekundární v důsledku jiných onemocnění nebo léků. K přibývání na váze mohou přispívat stavy jako hypotyreóza, Cushingův syndrom a syndrom polycystických ovarií. Z léků to jsou potom kortikosteroidy, inzulín a některá antidepresiva a antipsychotika,

Sociální obezita a obezita způsobená prostředím. Sociální a environmentální faktory, včetně socioekonomického statusu, přístupu ke zdravým potravinám, možností fyzické aktivity a kulturních vlivů, mohou přispívat k rozvoji obezity. Tento typ obezity zdůrazňuje vliv vnějších faktorů na stav hmotnosti.

Geneticky podmíněná nebo familiární obezita. Genetické faktory hrají roli při určování náchylnosti jedince k obezitě. Familiární obezita se týká případů, kdy existuje silná rodinná nebo genetická predispozice k nadváze nebo obezitě.

1.1.3 Patofyziologie obezity a funkce tukové tkáně

Hlavním patofyziologickým mechanismem při rozvoji obezity je nepoměr mezi energetickým příjmem a výdejem. Ke vzniku obezity mohou přispívat genetické předpoklady, environmentální faktory, západní styl života, průmyslově zpracované, vysoko kalorické potraviny, nedostatečná fyzická aktivita, industrializace a ekonomický růst.

Tuková tkáň slouží jako zásobárna přebytečné energie ve formě triglyceridů. V období kalorického nadbytku se přebytečná energie ukládá do adipocytů a v období energetického deficitu se tyto uložené triglyceridy uvolňují ve formě mastných kyselin, aby uspokojily energetické potřeby organismu. Uplatňují se mechanické vlastnosti tukové tkáně – ta vytváří ochranný polštář kolem vnitřních orgánů a poskytuje izolační vrstvu proti fyzickým nárazům, VAT i podkožní tuk poskytují izolaci a pomáhají regulovat tělesnou teplotu. Tuková tkáň má v lidském organismu ale řadu dalších funkcí důležitých k udržení homeostázy. V tukové tkáni jsou uloženy vitaminy rozpustné v tucích (A, D, E, K), ale i lipofilní toxiny a léky. Tuková tkáň má imunitní funkce a může uvolňovat jak prozánětlivé, tak protizánětlivé molekuly. Nefunkční tukové buňky mohou vést k inzulínové rezistenci a rozvoji T2DM. Tuková tkáň obsahuje kmenové buňky, které mohou přispívat k regeneraci tkání. Správně regulovaná tuková tkáň pomáhá udržovat rovnováhu imunitního systému, zatímco její dysfunkce může přispívat k chronickému zánětu spojenému s nemocemi souvisejícími s obezitou [10].

VAT je ve srovnání s podkožní tukovou tkání více buněčná, prokrvená a inervovaná, obsahuje větší počet zánětlivých a imunitních buněk, má menší preadipocytární diferenciací schopnost, má větší procento velkých adipocytů a obsahuje více glukokortikoidních a androgenních receptorů. Adipocyty VAT jsou metabolicky aktivnější, citlivější na lipolýzu a rezistentnější vůči inzulínu než adipocyty podkožního tuku. VAT má větší schopnost vytvářet volné mastné kyseliny a vychytávat glukózu a je citlivější na adrenergní stimulaci, zatímco podkožní tuková tkáň se více uplatňuje v absorpci cirkulujících volných mastných kyselin a triglyceridů. VAT je

ve srovnání s podkožní tukovou tkání více infiltrována makrofágy a produkuje více prozánětlivých a metabolicky škodlivých faktorů [11] [12].

Na tukovou tkáň je třeba pohlížet rovněž jako na tkáň endokrinně aktivní, podílející se na tvorbě nebo uskladnění některých hormonů a adipocytokinů. Jednotlivými zástupci adipocytokinů jsou adiponektin, rezistin, leptin a visfatin.

Adiponektin by mohl najít využití jako určitý biomarker u nemocí spojených s MS a rozvojem nealkoholické tukové choroby pankreatu (NAFPD) a ztukovatění jater spojeného s metabolickou dysfunkcí (MAFLD, dříve označováno jako NAFLD – nealkoholická tuková choroba jater) [13].

Leptin ovlivňuje dlouhodobou energetickou rovnováhu, pocit hladu a sytosti a mění chování zaměřené na udržování energetických zásob (příjem a shánění potravy) [14]. U obezity je, podobně jako u T2DM a inzulínové rezistence, citlivost k leptinu snižena. To má za následek neschopnost detekovat pocit sytosti navzdory vysokým zásobám energie a vysoké hladině leptinu [15].

Rezistin je u savců tvořen zejména buňkami imunitního systému a epitelii, adipocyty jen v menší míře. Co se týče obezity a T2DM, je jeho role sporná. Existují důkazy pro jeho pozitivní korelaci s narůstající tukovou hmotou a s inzulínovou rezistencí [16] i proti nim [17]. Rezistin může zvyšovat hladiny LDL a tím přispívat k ateroskleróze [18].

Visfatin snižuje vylučování glukózy z jater a stimuluje její utilizaci v adipocytech a myocytech [19].

1.1.4 Metabolický syndrom

Metabolický syndrom je jeden z nejrozšířenějších patologických stavů ovlivňujících zdravotní stav populace. Nejčastěji je spojován s kardiovaskulárními nemocemi, ale hraje významnou roli i v rozvoji onemocnění zažívacího traktu a nádorových onemocněních

Z onemocnění zažívacího traktu byl jmenovitě prokázán vztah k GERD, ke vzniku i aktivitě nespecifických střevních zánětů, MAFLD vč. progresu do jaterní cirhózy, k cholelithiáze a z ní vyplývajících komplikací a k incidenci a tíži akutní pankreatitidy.

Z nádorových onemocnění hraje přítomnost MS roli v indukci Barrettova jícnu a adenokarcinomu jícnu jako komplikaci GERD, hepatocelulárního karcinomu jako komplikaci cirhózy při MAFLD. Další malignitou mající vztah k MS je kolorektální karcinom a karcinom pankreatu [20], [21], [22], [20].

Existují různá diagnostická kritéria MS. Konsensuálně lze říct, že MS je označení pro stav zaštiťující řadu rizikových faktorů nebo nemocí, které se často vyskytují společně a které vedou k předčasným manifestacím kardiovaskulárních onemocnění nebo T2DM.

Nejrozšířenější a v praxi nejvíce používanou je tzv. harmonizovaná definice MS [4]. Tato definice je založena na pěti rizikových faktorech kardiovaskulárních onemocnění; tři abnormální nálezy z pěti kvalifikují osobu jako trpící MS. Jednotlivými rizikovými faktory jsou: obvod pasu ≥ 102 cm u mužů nebo ≥ 88 cm u žen (kavkazská populace, dle WHO); zvýšené triglyceridy ($\geq 1,7$ mmol/l) nebo medikamentózní léčba zvýšených triglyceridů jako alternativní ukazatel; snížený HDL cholesterol ($< 1,0$ u mužů a $< 1,3$ u žen) nebo medikamentózní léčba sníženého HDL cholesterolu jako alternativní ukazatel; zvýšený krevní tlak (systolický ≥ 130 a/nebo diastolický ≥ 85 mm Hg) nebo antihypertenzní medikamentózní léčba u pacienta s hypertenzí v anamnéze; a zvýšená glykémie nalačno ($\geq 5,6$ mmol/l) nebo medikamentózní léčba zvýšené glykémie.

Tabulka harmonizovaná definice MS Kritéria pro diagnostiku metabolického syndromu dle harmonizované definice.

Harmonizovaná definice metabolického syndromu – pozitivita ≥ 3 kritéria
zvětšený obvod pasu (specifické pro populace a země)
zvýšené triglyceridy ($\geq 1,7$ mmol/l) nebo léčba zvýšených triglyceridů
snížený HDL cholesterol ($< 1,3/1$ mmol/l*) nebo medikamentózní léčba sníženého HDL cholesterolu
zvýšený krevní tlak (systolický ≥ 130 a/nebo diastolický ≥ 85 mm Hg) nebo antihypertenzní medikamentózní léčba u pacienta s hypertenzí v anamnéze
zvýšená glykémie nalačno ($\geq 5,6$ mmol/l) nebo medikamentózní léčba zvýšené glykémie
Hraniční hodnoty obvodu pasu
IDF: europoidní populace $\geq 80/94$ cm*
WHO: kavkazská populace $\geq 88/102$ cm*

IDF: Mezinárodní diabetická organizace, WHO: Světová zdravotnická organizace. * první hodnota platí pro ženy, druhá pro muže

Vztah MS a obezity je velmi úzký. Většina pacientů s MS trpí obezitou a obezita, respektive zvětšený obvod pasu, je jedním z diagnostických kritérií MS ve všech známých definicích.

Metabolický syndrom je častý stav s celosvětově rostoucí prevalencí. To koreluje s obezitou a sedavým způsobem života. Odhaduje se, že MS trpí celkově asi 20-25 % dospělé světové populace. Tito jedinci mají 3x vyšší riziko vzniku infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody a 2x vyšší riziko úmrtí na tato onemocnění [23]. V roce 1990 mělo MS přibližně 50 miliónů dospělých obyvatel USA, v roce 2000 to bylo již 64 miliónů, což představuje 28 % vzestup prevalence. Dle populační studie mapující roky 1999-2006 pak došlo k dalšímu

vzestupu o 6 % až na celkových 68 miliónů. To znamená celkovou prevalenci 34 % dospělé populace USA [24], [25]. Prevalence stoupá nejen v rozvinutých, ale také v rozvojových zemích [26].

V patogenezi MS je významné prolínání se různých dějů indukujících změny morfologie a funkce orgánů. Největší roli hraje inzulínová rezistence, endoteliální dysfunkce a přítomnost chronického zánětu s nadprodukcí prozánětlivých cytokinů [27]. Významnou roli samozřejmě hrají i zevní faktory, jako nedostatečná fyzická kondice, dysbalance mezi energetickým příjmem a výdejem a obecně skladba stravy [28], [29].

Léčba MS je zaměřena na léčbu jeho jednotlivých složek, které se vzájemně ovlivňují. Zásadní vliv má změna stravovacích návyků a pravidelná fyzická aktivita.

1.1.5 Léčba obezity

Léčba obezity je multidisciplinární a komplexní proces primárně sledující dosažení negativní energetické bilance prostřednictvím změny životního stylu a stravovacích návyků, začleněním fyzické aktivity, behaviorální terapie, farmakoterapie a v některých případech i endoskopických či chirurgických intervencí. V multidisciplinárním týmu hrají svou roli nutriční terapeuti, endokrinologové, diabetologové, gastroenterologové, chirurgové, psychiatři, psychologové a fyzioterapeuti. Základem je především postupné a udržitelné snižování hmotnosti. Předchozí studie prokázaly, že k dosažení významného snížení rizika kardiovaskulární příhody, T2DM nebo MAFLD je dostatečné dlouhodobé snížení celkové tělesné hmotnosti o 5-10 % [30], [31]. Cílem léčby obezity je zlepšení celkového zdravotního stavu jedince a dosažení biopsychosociální pohody. V ideálním případě usilujeme o dosažení normální hmotnosti (BMI 18,5-24,9) a udržení této hmotnosti v dlouhodobém horizontu. Je vyžadována maximální spolupráce ze strany pacienta, jinak má obezita výrazný sklon k recidivě i po mnoha letech od úspěšné léčby.

1.1.5.1 Konzervativní léčba obezity

Konzervativní léčba obezity je založena na dietních opatřeních, pravidelné fyzické aktivitě a psychologické podpoře a intervencích. Základem je dlouhodobě udržitelná změna životního stylu.

Doporučuje se pravidelná strava s menšími porcemi 5x denně, nahradit méně vhodné potraviny jejich zdravějšími ekvivalenty (např. celozrnné pečivo místo bílého) a preferovat sacharidy s nízkým glykemickým indexem k minimalizaci výkyvů v hladinách glykémie a k udržení dlouhodobého pocitu sytosti. Zcela vysadit bychom měli potraviny obecně vnímané jako

nezdravé, tj. smažené, sladkosti, uzeniny a slazené nápoje. Důležitý je dostatek ovoce, zeleniny, mléčných výrobků a tekutin (nejlépe čistá voda). Dietní opatření se snažíme uzpůsobit zvyklostem pacienta. K redukci hmotnosti se snažíme dosáhnout stavu, kdy energetický výdej převažuje nad příjmem, tj. energetického deficitu. Ten se obvykle doporučuje 2000-2500 kJ/den. Orientačně lze zjistit energetický výdej z tabulek pro daný věk, pohlaví, BMI a fyzickou aktivitu, event. lze vycházet z energetického požadavku 100 kJ/kg/den. Jiným způsobem je snížení počátečního energetického příjmu o 15-30 %. Ideální rychlost redukce hmotnosti je 2-4 kg za měsíc [1].

Fyzická aktivita vede ke zvýšení energetického výdeje a snižuje možný pokles klidového energetického výdeje, ke kterému při dietoterapii a redukci hmotnosti dochází. Fyzická aktivita zvyšuje úspěšnost hubnoucího režimu, redukuje kardiovaskulární rizika a usnadňuje dlouhodobé udržení hmotnosti. Charakter a intenzita pohybové aktivity se odvíjí od pacientova věku, váhy a fyzické zdatnosti. U pacientů s dosud minimálním množstvím pohybu je potřeba začít pozvolna a postupně dosáhnout doporučených hodnot, tj. 30-60 minut středně intenzivní fyzické aktivity 5x týdně, nejlépe denně. Při výběru doporučujeme zejména chůzi, jízdu na kole či plavání, volbu ovlivňuje eventuální přítomnost onemocnění pohybového aparátu. Vhodné je i zařazení rezistentního tréninku k udržení svalové hmoty a formování postavy [32].

Obezita je onemocnění se silnými psychosociálními základy. Důležité jsou tedy intervence i po této stránce. Nejvíce se v této indikaci využívá tzv. kognitivně-behaviorální terapie. Pacient se, nejlépe pod vedením psychologa, snaží porozumět svým myšlenkám a chování a toto změnit. Pacienty instruuje, aby si zapisovali přesný jídelníček a okolnosti příjmu potravy. Ke zvýšenému příjmu potravy nebo k příjmu nezdravých potravin mohou vézt stresové situace. Pacient se je učí zvládat jiným způsobem, např. pomocí různých relaxačních technik. Součástí je i stanovení realistických dílčích cílů a odměna za jejich splnění [32].

1.1.5.2 Farmakoterapie obezity

Další léčebnou modalitou je farmakoterapie. Obvykle se doporučuje lidem s BMI 30 a více nebo BMI 27 a více s komplikacemi souvisejícími s obezitou. Medikamentózní terapie by měla být využívána v kombinaci s intervencemi v oblasti životního stylu a může být důležitou komplementární léčbou obézních pacientů na cestě k bariatrickému zákroku, popř. k udržení pozitivního efektu po tomto zákroku. Farmakoterapie může ovlivnit vstřebávání tuků (orlistat), zpětné vstřebávání noradrenalinu a dopaminu v centrálním nervovém systému (bupropion), blokovat opioidní receptory (naltrexon), ovlivňovat hladiny noradrenalinu v CNS (fentermin), popř. stimulací receptorů glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) ovlivnit hlad a navodit pocit

syтости (tzv. GLP-1 agonisté, inkretinová mimetika). Tradiční léky proti obezitě s výjimkou GLP-1 agonistů vedou samy o sobě k výraznějšímu váhovému poklesu (aspoň 10 %) jen u malé části pacientů [33]. Efektivita GLP-1 agonistů je vyšší.

Orlistat. Orlistat inhibicí žaludeční a pankreatické lipázy blokuje vstřebávání tuků ze střeva, čímž snižuje množství kalorií, které se vstřebávají z potravy. Limitací jeho použití jsou časté gastrointestinální nežádoucí účinky, jako jsou průjemy, mastná stolice a plynatost. Orlistat rovněž narušuje vstřebávání vitaminů rozpustných v tucích. V porovnání s placebem dosahovali pacienti při ročním užívání orlistatu jen o 2-3 kg vyšších váhových úbytků [34].

Kombinace naltrexon a bupropion (NB). Bupropion ovlivňuje zpětné vstřebávání noradrenalinu a dopaminu v centrálním nervovém systému a naltrexon blokuje opioidní receptory. Jejich kombinace potlačuje chuť k jídlu. V klinických studiích byla výsledná redukce hmotnosti po NB 8,1 %, resp. 7,8 % dle síly dávky, zatímco po placebo 1,8 %, resp. 2,4 %. Podíl jedinců, kteří dosáhli hmotnostního poklesu ≥ 5 %, byl 62 %, resp. 69 % po NB, zatímco po placebo pouze 23 %, resp. 22 % [35], [36].

Kombinace fentermin a topiramát. Fentermin uvolňuje noradrenalin v CNS a inhibuje jeho zpětné vychytávání, méně pak ovlivňuje i dopaminergní systém. Topiramát zajišťuje dlouhodobý účinek přípravku. Užívání tohoto léku po dobu 2 let vedlo k poklesu hmotnosti o 9,3 % resp. 10,5 % podle dávky. Hmotnostního poklesu aspoň 5 % dosáhlo více než 70 % pacientů. Při podávání placebo to bylo 30 % [37].

GLP-1 agonisté (inkretinová mimetika, duraglutid, liraglutid, semaglutid). GLP-1 agonisté stimulují sekreci inzulínu, inhibují sekreci glukagonu a zpomalují vyprazdňování žaludku, což vede k poklesu hladiny glukózy v krvi a snížení pocitu hladu. Mezi nežádoucí účinky patří nevolnost, zvracení, průjem a bolest břicha. Snášenlivost lze zlepšit pozvolným zvyšováním dávek léků. Při použití s jinými perorálními antidiabetiky se zvyšuje riziko hypoglykémie. GLP-1 agonisté mohou zvýšit riziko pankreatitidy, cholelithiázy a rakoviny štítné žlázy. Liraglutid a dulaglutid se aplikují jako podkožní injekce jedenkrát denně v postupně se zvyšujících dávkách až do maximální tolerované dávky. Semaglutid se podává jako subkutánní injekce jedenkrát týdně, nově je ale k dispozici i v perorální podobě [38]. GLP-1 agonisté mohou být využívány u obézních osob s diabetem i bez diabetu.

Semaglutid může být díky delší době účinku v redukci hmotnosti ještě efektivnější než ostatní GLP-1 agonisté. Je popisován pokles hmotnosti až o 14,9 % po 68 týdnech léčby [39]. Placebo větev v této studii dosahovala poklesu hmotnosti jen o 5,7 % a kolem 87 % účastníků

užívajících semaglutid zhublo aspoň o 5 % [39]. Metaanalýza 4 randomizovaných kontrolovaných studií zahrnující celkem 3613 obézních pacientů bez diabetu prokázala průměrný rozdíl ve snížení hmotnosti o 11,85 % ve prospěch semaglutidu proti placebo. Riziko GIT nežádoucích účinků bylo 1,59krát vyšší u semaglutidu [40].

1.1.5.3 Bariatrická léčba obezity

1.1.5.3.1 Bariatrická chirurgie

V současné době představuje bariatrická chirurgie nejúčinnější léčbu obezity s dlouhodobým účinkem, která vede nejen k významným změnám v hmotnosti a složení těla, ale pozitivně ovlivňuje i různé metabolické děje v organismu a metabolická a kardiovaskulární onemocnění. Někdy se tak hovoří ne o bariatrické chirurgii, ale o bariatricko-metabolické chirurgii nebo přímo metabolické chirurgii. V této práci však bude nadále používán termín bariatrická chirurgie.

Bariatrické zákroky jsou zvažovány u pacientů s extrémně vysokým BMI > 40 kg/m² nebo BMI ≥35 kg/m² a vážnými zdravotními komplikacemi spojenými s obezitou. Chirurgické zákroky mění anatomii trávicího systému a mohou významně přispět k dlouhodobému úbytku hmotnosti a změně metabolických poměrů. Bariatrická chirurgie je vysoce účinnou modalitou léčby obezity s průměrným celkovým váhovým úbytkem 15-35 %. Nese s sebou však riziko možných komplikací včetně mortality. Morbidita bariatrické chirurgie je udávána kolem 5 % [41], [42]. Mortalita se v průběhu let výrazně snížila díky zlepšení chirurgických technik, výběrů pacientů a perioperační péči. V současné době je obecně nízká a pohybuje se v rozmezí 0,1 % až 0,5 % [41], [42]. Morbidita a mortalita se může lišit v závislosti na faktorech, jako je typ zákroku, zkušenosti chirurgického týmu a celkový zdravotní stav pacienta.

Bariatrická chirurgie je pacienty i některými lékaři méně akceptována, může být hůře dostupná a přináší finanční zátěž pro poskytovatele zdravotní péče. Bariatrická chirurgie v současné době nemá potenciál vyřešit problém obezity v populaci vzhledem k omezené kapacitě [43], [44], [45].

Chirurgických zákroků v dnešní době existuje mnoho typů. Dle mechanismu jejich efektu je lze rozdělit následovně: 1) restriktivní – při kterých se zmenšuje kapacita žaludku – patří zde bandáž žaludku, sleeve gastrektomie (tubulizace žaludku) a plikace žaludku. 2) malabsorpční – zmenšuje se plocha pro vstřebávání živin v trávicím ústrojí – patří zde biliopankreatická diverze. 3) restriktivně-malabsorpční – kombinují oba přístupy – Roux-Y žaludeční bypass, duodenoileální anastomóza se sleeve gastrektomií (single anastomosis duodenoileal with

sleeve, SADI S) a ileální (jejunální) bypass se sleeve gastrektomií (Single Anastomosis Sleeve Ileal (Jejunal) bypass, SASI) [46].

Celosvětově nejrozšířenějším typem operace je sleeve gastrektomie [47]. Po této operaci dochází i k dlouhodobému poklesu plazmatických hladin ghrelinu – hormonu zodpovědného za chuť k jídlu. Pocit hladu je po této operaci výrazně nižší než po ostatních bariatrických operacích [48]. Metabolicky příznivě působí i zvýšení hladin inkretinů (např. GLP-1), ke kterému dochází při rychlém průchodu tráveniny orální částí tenkého střeva [49].

Chirurgické výkony se v naprosté většině případů provádějí laparoskopicky. Volba typu výkonu závisí na požadovaném efektu, preferencích pacienta, a i na zkušenostech konkrétního pracoviště.

Pokles hmotnosti po bariatrických operacích je hodnocen pomocí následujících parametrů:

Celkový úbytek hmotnosti (total weight loss – TWL), úbytek nadváhy (excess weight loss – EWL), úbytek nadměrného BMI (excess BMI loss – EBL). Všechny parametry se vyjadřují častěji v procentech. EWL se počítá s využitím ideální hmotnosti při BMI 25 a EBL s ideálním BMI 25.

$$\%TWL = \frac{\text{předoperační hmotnost} - \text{pooperační hmotnost}}{\text{předoperační hmotnost}} \times 100$$

$$\%EWL = \frac{\text{předoperační hmotnost} - \text{pooperační hmotnost}}{\text{předoperační hmotnost} - \text{ideální hmotnost}} \times 100$$

$$\%EBL = \frac{\text{předoperační BMI} - \text{pooperační BMI}}{\text{předoperační BMI} - 25} \times 100$$

Při dlouhodobém hodnocení efektu bariatrických metod na redukci hmotnosti je doporučeno vycházet z EWL.

1.1.5.3.2 Bariatrická endoskopie

Endoskopické výkony jsou méně invazivní alternativou chirurgických zákroků, nabízejí vyšší efektivitu než farmakoterapie a zároveň jsou spojeny s nižším rizikem komplikací a nutričních deficitů. Je u nich popisován celkový váhový úbytek okolo 10-25 % [50].

Historicky byly endoskopické metody léčby obezity považovány za spíše okrajovou alternativu, v posledních letech ale zaznamenávají dynamický růst. K jejich širšímu rozšíření významně

přispělo zahrnutí těchto modalit léčby do doporučení odborných společností (Americká asociace klinických endokrinologů, Obezitologická společnost a Americká společnost pro metabolickou a bariatrickou chirurgii [51]).

Chirurgické i endoskopické metody léčby je potřeba vnímat nejen z pohledu restriktivně-redukčního, ale taky jako zákroky s důležitým metabolickým efektem [52]. V tomto ohledu je důležité, která část zažívacího traktu je zákrokem alterována a jak to ovlivní fyziologii daného orgánu. Metabolický efekt vč. ovlivnění T2DM je popisován zejména u zákroků zahrnujících duodenum, resp. celé tenké střevo [53], [54].

Existují také mnohé metody, které nemají registrační značku amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA), mohou být ale schválené v Evropské unii nebo v experimentálních studiích a naopak [55], [56].

1.1.5.3.2.1 Typy endoskopických bariatrických zákroků (upraveno podle [50])

1) Zákroky redukující žaludeční objem

Intragastrické balóny

Intragastrický balón (IGB) byl poprvé implantován v roce 1982 [57]. Od té doby se dostalo na trh velké množství IGB různých tvarů a velikostí. Nejčastěji je jejich objem 400-700 ml. Mohou být naplněny tekutinou, vzduchem nebo kombinací obojího. Do žaludku jsou vpravovány endoskopicky nebo jsou polykány ve formě kapsle. V žaludku pak stimulují mechanoreceptory, které pak přes nervus vagus ovlivňují hypothalamus. Ten navozuje pocit plnosti a zpomaluje vyprazdňování žaludku. V žaludku jsou ponechány po omezenou dobu, u pacientů s BMI >35 obvykle 6 měsíců, u pacientů s BMI >40 obvykle 1 rok. Potom jsou buď endoskopicky extrahovány nebo odejdou z organismu spontánně. Jsou-li IGB pacienti tolerovány, jsou v redukci hmotnosti efektivní. Při dodržení dietních a režimových opatření je riziko komplikací IGB (GERD, bolesti břicha, žaludeční vředy, perforace, pankreatitida) nízké [58]. Jejich významnou nevýhodou je ale riziko opětovného váhového přírůstku po extrakci balónu [59], [60].

SatiSphere

Toto zařízení se skládá z několika na sebe navázaných oválných balónků, které jsou endoskopicky zavedeny do pyloru a duodena. Zde by měly kvůli zpomalenému průchodu živin skrz duodenum vézt ke sníženému příjmu potravy. Zařízení se však kvůli vysoké míře migrace a dalších komplikací nedočkalo praktického využití [61].

TransPyloric Shuttle

Zařízení je tvořeno silikonovým balónkem ukotveným do oblasti pyloru a navazujícím silikonovým katetrem umístěným do duodena. Zařízení je efektivní – EWL byl 41 % a TWL byl 14,5 % za 6 měsíců [62]. Podobně jako u IGB je nutná jeho extrakce do 6 měsíců.

2) Restrikční zákroky

Endoskopická sleeve gastropластика/gastroplikace/tubulizace (Endoscopic Sleeve Gastroplasty, ESG)

Při této metodě je pomocí endoskopu s odpovídajícím akcesoriem dodávaným různými výrobci (Endomina, Apollo) stěna žaludku prošita stehem. Část žaludku je vtažena dovnitř a sešita přibližně 8-12 stehy od angulární řasy proximálně podél velké křiviny. Dojde tak k přiblížení přední a zadní stěny žaludku a zmenšení jeho objemu. Jde o alternativu chirurgické plikace žaludku. Dochází k redukci žaludečního objemu a navození časnějšího pocitu sytosti. Jde o efektivní metodu, která si udržuje svůj efekt i v čase. Prospektivní studie na 193 jedincích ukázala průměrnou %TWL za 6 měsíců po zákroku $14,25 \% \pm 5,26 \%$ a %EWL $56,15 \% \pm 22,93 \%$ ($p < 0,05$). Po jednom roce byla %TWL $15,06 \% \pm 5,22 \%$ a %EWL $59,41 \% \pm 25,69 \%$ ($p < 0,05$). Závažné komplikace se vyskytly u 1 % pacientů [63]. Výsledky dalších studií přinášejí podobné výsledky a potvrzují nízké riziko komplikací a zvýšenou kvalitu života proti kontrolní skupině [64], [65].

Metoda POSE (Primary Obesity Surgery Endoluminal)

Metoda spočívá v endoskopické plikaci žaludku. Rozdíl proti ESG spočívá v lokalizaci plikace. Ta je u metody POSE prováděna v oblasti fundu v osmi až devíti bodech, další tři až čtyři plikace jsou pak umístěny do distální části těla žaludku naproti angulární řasy k narušení motility žaludečního antra. Studie na 147 pacientech prokázala po 1 roce %TWL $15,1 \% \pm 7,8 \%$ a %EWL $44,9 \% \pm 24,4 \%$. Nebyly zaznamenány žádné komplikace [66]. Jiná studie s 332 pacienty nicméně měla značně horší výsledky. %TWL po 1 roce byla $4,95 \pm 7,04 \%$ ve srovnání $1,38 \pm 5,58 \%$ v kontrolní (sham) skupině. Závažné komplikace byly zaznamenány v 5 % [67].

Transorální gastropластика

Metoda spočívá v nasátí sliznice v oblasti malé křiviny žaludku, umístění vertikálního stehu o délce asi 8 cm a následném vytvoření malé kapsy (pouche) v proximální části žaludku [68]. Deviere a spol. reportovali výsledky studie zahrnující 21 pacientů. Po měsíci byla %EWL 16,2 % a po 6 měsících %EWL 24,4 %. Komplikace se nevyskytly, někteří pacienti popisovali zvracení a přechodně dysfagie [69]. Jiné studie uvádějí rovněž dobré výsledky s průměrným %EWL 46,0 % a průměrným poklesem BMI z $41,6 \text{ kg/m}^2$ na $33,1 \text{ kg/m}^2$ po 6 měsících [70].

4) Bypassové zákroky

Duodenojejunální bypass

Při této metodě je do bulbu duodena umístěn a zakotven 60 cm dlouhý nepropustný teflonový rukáv (EndoBarrier®). Trávenina ze žaludku tak přichází rovnou do jejunu, aniž by přišla do kontaktu s duodenální sliznicí. Metoda tak imituje gastrický bypass, aniž by zasahovala do anatomických poměrů. I přes slibné výsledky co do kontroly T2DM byl váhový úbytek s touto metodou variabilní. Celosvětová databáze pacientů dosud léčených touto metodou čítající 1022 jedinců udává průměrnou %TWL 11,1 % [71]. I vzhledem k četnosti závažných komplikací (obstrukce, krvácení, jaterní abscesy, akutní pankreatitida) nedošlo zatím k jejímu většímu rozšíření [72], [73], [74], [75].

Gastroduodenojejunální bypass

Při této metodě je nepropustný rukáv fixován do oblasti gastroezofageální junkce a zasahuje až k ileu. Trávenina tak obchází žaludek, duodenum a jejunum [76]. Jedna studie s 13 pacienty zaznamenala po jednom roce od zavedení %EWL průměrně 54 %. Zařízení bylo dobře tolerováno a nevyskytly se žádné komplikace [77]

5) Aspirační terapie

Při této metodě je pacientům zavedena perkutánní endoskopická gastrostomie, kterou však nevyužívají k příjmu potravy do žaludku, ale naopak k aspiraci zhruba 30 % žaludečního obsahu 20 minut po jídle ze žaludku. Tím dochází k redukci a kontrole přijatých kalorií. Studie potvrzují vysokou efektivitu této metody v porovnání s dietními a režimovými opatřeními (%EWL 49 % ± 7,7 % vs. 5,9 % ± 5,0 % (p = 0,021)) [78]. V další studii byla průměrná %EWL po roce od zavedení 54,4 %. Komplikace nebyly zaznamenány. Compliance k léčbě byla 80 % [79].

6) Elektrická stimulace žaludku

Při elektrické stimulaci žaludku jsou do oblasti proximální části pyloru umístěny 2 elektrody, které při své aktivaci zpomalují evakuaci žaludku. Systémová analýza 31 studií zkoumající tuto metodu prokázala váhový úbytek ve většině z nich, zejména během prvních 12 měsíců. Nicméně jen v několika studiích byli pacienti sledováni déle než 1 rok. V těchto si udrželi významný váhový úbytek [80].

7) Další metody

Obnovení povrchu duodenální sliznice (Duodenal Mucosa Resurfacing, DMR)

DMR bylo primárně vyvinuto k léčbě T2DM a MAFLD. Zvýšený příjem tuků a sacharidů vede k hypertrofii duodenální sliznice a zvýšené sekreci glukózo-dependentního inzulinotropního

polypeptidu (GIP), který následně vede k hypersekreci inzulínu a inzulínové rezistenci [81]. Podstatou DMR je hydrotermická ablace duodenální sliznice s její následnou regenerací. Posléze se obnoví funkce endokrinních buněk a sekrece inkretinů. Efektivita metody je zřejmě závislá na délce úseku ablace. Ten se může kvůli anatomickým poměrům mezi pacienty lišit. Ve studiích došlo k průměrnému poklesu glykovaného hemoglobinu o 1,2 % za 6 měsíců [82], resp. $0,9 \% \pm 0,2 \%$ za 6 měsíců [83]. TWL byl $2,5 \pm 0,6$ kg. Mezi negativa této metody patří určité riziko rozvoje duodenální stenózy, ačkoliv ve všech zaznamenaných případech byla tato úspěšně řešena endoskopickou balónkovou dilatací [83].

Parciální magnetická jejunální diverze (The Incisionless Magnetic Anastomotic System, IMAS)

Tato metoda spočívá v současném endoskopickém zavedení dvou magnetů do tenkého střeva. Jeden magnet je umístěn do jejunu a druhý do ilea, postupně mezi nimi vznikne anastomóza, kterou pak část tráveniny obchází delší segment tenkého střeva [84]. Česká pilotní studie Machytka a spol. zahrnovala celkem 10 pacientů s průměrným BMI 41 kg/m^2 . Průměrná %TWL byla 14,6 % a u všech diabetiků došlo k poklesu glykovaného hemoglobinu o 1,9 %. Jde nicméně o technicky složitou metodu, kdy ve všech případech byla k vytvoření anastomózy nutná laparoskopická asistence chirurga [85].

Aplikace botulotoxinu

Pomocí injektoru zavedeného pracovním kanálem endoskopu je do oblasti žaludečního antra a/nebo fundu aplikován botulotoxin. To zpomaluje evakuaci žaludku a vede k pocitu časně sytosti. Metoda je účinnější než placebo, její efekt je ale jen 3-6 měsíců [86].

1.1.5.3.3 Nutriční důsledky bariatrických zákroků

Prevalence nutričních deficitů je u morbidně obézních pacientů vyšší než u běžné populace (67). U obou typů bariatrických zákroků pak dochází k jistému stupni nutričního deficitu. Studie věnující se důsledkům chirurgických zákroků převažují nad těmi hodnotící endoskopické zákroky [87]. Nutriční deficity po malabsorpci navozujících výkonech převažují nad těmi po restriktivních výkonech [88]. Ačkoliv nutriční deficity mohou mít závažné důsledky, není jejich sledování v klinické praxi rutinně využíváno [89]. Nejčastěji dochází k deficitu následujících živin: vitamin A, B1, B12, C, D, K, kyselina listová a stopových prvků vápníku, železa, selenu, zinku a mědi [90].

Dobře probádaný je deficit vitamínu B12, vedoucí k perniciózní anémii. U restriktivních operací jako sleeve gastrektomie k němu v důsledku snížené produkce kyseliny chlorovodíkové (HCl)

a vnitřního faktoru dochází často. U endoskopických alternativ jako sleeve gastropластика či IGB je tvorba HCl a vnitřního faktoru zachována, u těchto pacientů tedy v etiologii deficitu musí hrát roli preexistující deficit a složení stravy [91], [92], [87].

Deficit vitamínu D je běžný i u zdravé populace. U obézních pacientů po bariatrických výkonech je ještě častější. Příčinou může být zvýšená clearance ze séra a zvýšené ukládání v tukové tkáni. I vzhledem k faktu, že jedna z rolí vitamínu D je udržování hmotnosti, měl by být rutinně dodáván pacientům před i po bariatrickém zákroku [93], [94].

1.1.5.3.4 Gastrointestinální a metabolické důsledky bariatrických zákroků

Až ve 25 % případů dochází po bariatrické operaci, zejména sleeve gastrektomii k rozvoji refluxní choroby jícnu (GERD) [95]. Další častou komplikací může být dumping syndrom (časný i pozdní), dochází k němu nejčastěji po Roux-Y žaludečním bypassu [95]. Rychlý hmotnostní úbytek po zákroku může přispět ke vzniku žlučových kamenů [41]. Odhady prevalence symptomatických žlučových kamenů po Roux-En-Y žaludečním bypassu se pohybují v rozmezí 3-13 % [96]. Riziko vzniku žlučových kamenů po bariatrické operaci je vyšší u osob ženského pohlaví [97]. Z obav před komplikacemi vyplývajícími z cholelithiázy včetně mnohdy obtížnější až nemožné endoskopické léčby choledocholithiázy kvůli alterované anatomii horního GITu, někteří chirurgové provádějí rovnou při bariatrické operaci i cholecystektomii, popř. ji plánují časně po operaci [98], [99].

Všechny chirurgické metody jsou spojeny s významným zvýšením rizika vzniku ledvinových kamenů ve srovnání s nechirurgickou redukční léčbou. Prevalence po Roux-Y žaludečním bypassu se odhaduje v rozmezí 7-11 % [96].

Bariatrické zákroky mohou mít výrazný vliv na střevní mikrobiom. Dochází ke změnám v množství a rozmanitosti střevních bakterií – je pozorována vyšší diverzita ve složení mikrobiomu. Dalším efektem je zvýšená produkce mastných kyselin s krátkým řetězcem. Tyto změny jsou obecně vnímány pozitivně a mohou přispět k ovlivnění metabolismu, zvýšení citlivosti na inzulin a regulaci zánětu po zákrocích. Předpokládá se, že tyto změny jsou způsobeny alteracemi v anatomii GITu, změnou dostupnosti živin a hladinou pH [100], [101].

1.2 Steatóza pankreatu

1.2.1 Definice a terminologie

Terminologie týkající se zvýšené akumulace tuku ve slinivce břišní není zcela ustálena a mohou v ní panovat nejasnosti. Steatóza pankreatu je obecné označení pro stav charakterizovaný zvýšenou akumulací tuku ve slinivce břišní. Ektopické ukládání tuku ve slinivce břišní je

komplexní proces, při kterém se tuk hromadí v buňkách Langerhansových ostrůvků, acinárních buňkách a infiltrací zralých adipocytů do parenchymu pankreatu. Použité zobrazovací metody techniky nedokážou rozlišit mezi typy buněk v pankreatu [102]. Při současném výskytu zánětlivé složky hovoříme o steatopankreatitidě. U pacientů se steatózou pankreatu na podkladě obezity a metabolického syndromu s vyloučeným abúzem alkoholu užíváme termín nealkoholická steatóza pankreatu nebo nealkoholická tuková choroba pankreatu (Non-alcoholic fatty pancreas disease – NAFPD). Doporučený přehled názvosloví představuje tabulka (podle [102]).

Tabulka názvosloví Přehled názvosloví při zvýšené akumulaci tuku ve slinivce břišní.

Termín	Definice
Lipomatóza pankreatu Steatóza pankreatu Ztukovatění pankreatu (fatty pancreas)	Obecné termíny, které mohou být užity u všech forem zvýšené akumulace tuku ve slinivce břišní
Lipomatózní pseudohypertrofie	Extrémní varianta zvýšené akumulace tuku ve slinivce se zvětšením žlázy (difúzně či fokálně), exokrinní systém je nahrazen tukem, není přítomna obezita
Tuková náhrada (fatty replacement)	Poškození acinárních buněk slinivky vedoucí k jejich odumření a náhradě adipocyty (většinou ireverzibilní)
Tuková infiltrace (fatty infiltration)	Infiltrace žlázy adipocyty způsobená obezitou (potenciálně reverzibilní redukcí hmotnosti a vhodnými léky)
Nealkoholická tuková choroba pankreatu	Akumulace tuku v souvislosti s obezitou a metabolickým syndromem
Nealkoholická steatopankreatitida	Přítomnost zánětlivé složky

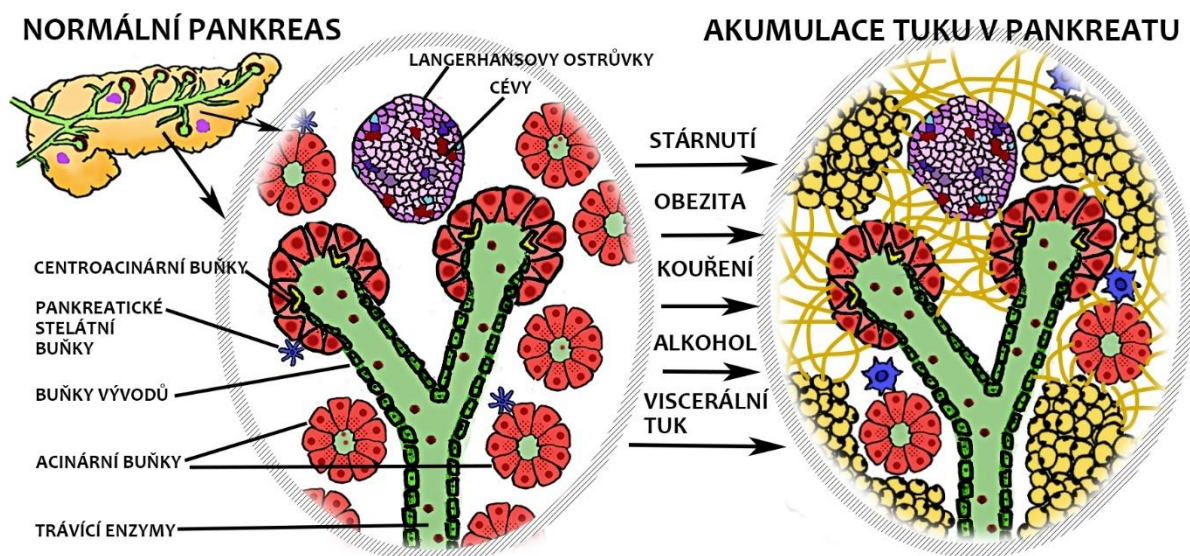
1.2.2 Etiologie

Nejčastější příčinou steatózy pankreatu je obezita a MS. Dalším častým etiologickým faktorem je abúzus alkoholu. Kromě abuzu alkoholu se uplatňuje i kouření. Opakované cykly poškození a aktivace pankreatických fibroblastů podporované kouřením narušují morfologii pankreatu, vedou k akumulaci fibrotických změn a intrapancreatických adipocytů v prostředí

probíhajícího zánětu [103], [104]. Schéma akumulace tuku v pankreatu je zobrazeno na obrázku č. 1.

Dalšími příčinami steatózy pankreatu mohou být některé vrozené stavy, jako je cystická fibróza, Shwachmanův-Diamondův syndrom, Johansonův-Blizzardův syndrom nebo heterozygotní karboxylester lipázová mutace [105], [106]. Mezi další etiologické faktory mohou patřit některé toxické látky, dlouhodobá terapie kortikosteroidy, Cushingova choroba, hemochromatóza a některé virové infekce včetně infekce HIV. V kazuistickém sdělení byl vznik steatózy pankreatu spojen s aplikací gemcitabinu a rosiglitazonu [6], [107].

V naší studii sledující výskyt NAFPD u osob s MS jsme jako nejvýznamnější faktor indukce steatózy pankreatu prokázali hypertriglyceridemií [108].



Obrázek č. 1 Akumulace tuku v pankreatu. V návaznosti na stárnutí, obezitu, kouření, užívání alkoholu a přibývání viscerální tukové tkáně dochází ke změně architektiky pankreatu. Atrofie exokrinní pankreatické tkáně vede k její náhradě intrapancreatickými adipocyty, aktivaci pankreatických stelárních buněk a zvýšené fibróze. Langerhansovy ostrůvky obvykle zůstávají neporušené (překresleno podle [104]).

1.2.3 Epidemiologie

Odhady prevalence steatózy pankreatu se liší podle sledované populace, přičemž nejvíce dat pochází z Asie. Různé zobrazovací metody poskytují různou detekci tuku a absence standardizovaného testu a zlatého standartu při diagnostice má za následek malé množství epidemiologických dat s širokým rozptylem výsledků. U Asiatů se prevalence NAFPD pohybuje mezi 16-35 % [109]. Studie na 4419 dospělých jedincích z Číny ukázala prevalenci

11 % a s věkem stoupající incidenci [110]. V USA proběhla studie na 232 dětech ve věku 2-18 let, které podstoupily CT břicha z jiné indikace, prevalence steatózy pankreatu u obézních dětí byla více než dvojnásobná než u neobézních (19 vs. 8 %) [111]. Při měření obézních adolescentů z Hongkongu MR byla prevalence 50 % [112] a u obézních prepubertálních dětí v Egyptě při měření břišní sonografií byla prevalence dokonce 58 % [113]. Pomocí MR byla identifikována pankreatická steatóza u dobrovolníků z Hongkongu v 16 % případů. V této studii byla zjištěna významná korelace steatózy s centrální obezitou, hypertriglyceridemií a vysokou hladinou ferritinu v séru [114]. Metaanalýza dat 12675 pacientů z 11 studií o NAFLD prokázala v neselektované populaci prevalenci steatózy pankreatu 33 % (95 % CI, 24-41 %) [115].

1.2.4 Diagnostika

Analýza množství tuku v pankreatu je možná z pitevnických vzorků. Pitevnické studie jsou však limitovány časnou autolýzou pankreatu po smrti [116]. Množství tuku lze určit i z chirurgických resekátů, popř. z jehlových biopsií, ale vzhledem k nerovnoměrnému zastoupení tuku v pankreatu se obtížně vztahuje na celý orgán [116] a může být rovněž ovlivněno onemocněním pankreatu, které vedlo k jeho resekci (tumory pankreatu). Jedna z mála existujících autoptických studií hodnotících úroveň steatózy pankreatu prokázala signifikantní korelaci mezi množstvím tuku a vzrůstajícím věkem a hmotností. Hodnocení množství tuku bylo semikvantitativní, z jednoho řezu v oblasti těla pankreatu [117].

Diagnostika steatózy pankreatu je založena na využití neinvazivních zobrazovacích metod. Orientační informace o přítomnosti možné steatózy pankreatu lze získat pomocí ultrasonografického vyšetření břicha. Toto vyšetření umožňuje semi-kvantitativní hodnocení echogenity pankreatu, kdy steatotický pankreas je hyperechogenní při porovnání s echogenitou jater. Pokud jsou játra rovněž hyperechogenní, je provedeno porovnání s echogenitou ledviny nebo sleziny. Toto vyšetření nicméně nese několik nevýhod. Patří mezi ně variabilní konstituce nemocných – u obézních jedinců může být zobrazení žlázy často limitováno. Dále existuje subjektivita při hodnocení echogenity pankreatu a nemožnost přesné kvantifikace množství tuku. S věkem rovněž dochází k fyziologickému zvyšování množství vaziva v pankreatu, což mu propůjčuje hyperechogenní vzhled. Oba tyto stavy nelze při sonografickém vyšetření spolehlivě rozlišit [118].

Lepší vizualizaci a přehlednost umožňuje endoskopická ultrasonografie [119], [120]. Ta teoreticky umožňuje i odběr biopsie. V praxi se ale pro přílišnou invazivitu nevyužívá.

Z pohledu přesnosti diagnostiky je výhodnější metodou výpočetní tomografie (CT). V CT obraze je steatotický pankreas hypodenzní. Množství tuku může být hodnoceno dle Hounsfieldových jednotek v porovnání s denzitou sleziny [121]. Limitací využití CT v této indikaci je radiační záření.

Magnetická rezonance (MR) je svou schopností přesné kvantifikace pankreatického tuku ze všech metod nejpřesnější [122]. Použití v praxi je limitováno cenou a dostupností (blíže o metodě viz kapitoly 2.2.4 Zobrazení magnetickou rezonancí v části Metodika a 3.1.1 Magnetická rezonance a steatóza pankreatu v části Diskuze).

1.2.5 Klinický význam

Metabolický syndrom a jeho součást – obezita – jsou klinicky nejčastějšími etiologickými faktory, které vedou k ukládání tuků v parenchymatózních orgánech. Tuková infiltrace pankreatu byla popsána již v roce 1926 Schaeffem [123] a v roce 1933 Ogilvie popsal u obézních kadaverů těžší žlázu s vyšším obsahem tuku (17 %) než u neobézních (9 %) [124].

V klinické praxi má steatóza pankreatu význam zejména kvůli svému úzkému vztahu k T2DM, MAFLD, kardiovaskulárním onemocněním, akutní pankreatitidě a karcinomu pankreatu [125].

Steatóza pankreatu je asociována s dysfunkcí a poklesem počtu beta buněk, lipotoxicitou, inzulinovou rezistencí a zánětem. Beta buňky infiltrované lipidy ztrácejí svou funkci. To vše může potencovat rozvoj T2DM [109], [126].

Přítomnost pankreatického tuku, měřena pomocí MR spektroskopie, ukazuje negativní asociaci s orálním glukózovým testem u nediabetiků [127]. Nebyl nalezen vztah mezi steatotickým pankreatem a inzulinovou sekrecí [128].

V roce 2013 byla zveřejněna velká studie jednoznačně prokazující vztah mezi MAFLD, NAFLD a T2DM [129].

U obézních myší byla tuková infiltrace pankreatu spojena s akumulací volných mastných kyselin indukujících proces apoptózy pankreatických beta buněk. U těchto myší je popsána i nadprodukce zánětlivých cytokinů [130].

Již obezita a MS jsou spojeny s vyšší incidencí, morbiditou (s multiorgánovým postižením) i mortalitou akutní pankreatitidy. Uplatňuje se efekt systémové zánětlivé odpovědi, hypetriglyceridémie se zhoršením pankreatické mikrocirkulace, ischemie v souvislosti s omezenými respiračními funkcemi obézních osob nebo toxický efekt užívaných léků [131], [132].

Steatóza pankreatu může svým toxickým působením na parenchym pankreatu dále zhoršovat průběh akutní pankreatitidy, dochází k tukové infiltraci pankreatických acinů a následně k destruktivním změnám parenchymu žlázy [133].

Mechanismy možného vzniku exokrinní pankreatické nedostatečnosti jsou založeny na teorii indukce změn exokrinní funkce: a) akumulace malých tukových částic v pankreatických acinech, kde tuk působí lipotoxicky, b) parakrinní efekt mediovaný adipocyty, c) apoptóza acinárních buněk a jejich náhrada tukem.

Experimentálně je popisována zvýšená exprese fibrogenetických markerů TGF-beta a genu indukce kolagenu a beta buňky alterující kreatin-kináza STK25 [134], [135].

Neexistují však jednoznačné důkazy o existenci vztahu mezi MS a chronickou pankreatitidou nebo steatózou pankreatu a chronickou pankreatitidou. Není ani stále jednota v názoru na přítomnost exokrinní pankreatické nedostatečnosti [136].

V několika studiích byla prokázána vyšší prevalence steatózy pankreatu mezi pacienty s karcinomem pankreatu a steatóza byla zhodnocena jako nezávislý rizikový faktor rozvoje karcinomu pankreatu nebo pankreatické intraepiteliální neoplázie (PanIN léze). Přesné vysvětlení dosud nebylo podáno, spekuluje se o podobné patogenezi jako u steatózy jater, tj. o vývoji od zánětlivých změn až k fibrotizaci žlázy a vzniku malignity v tomto terénu [137], [138], [139], [140].

Lesmana et al. v roce 2017 na svém souboru prokázal zvýšenou prevalenci NAFLD mezi pacienty s karcinomem pankreatu a vyhodnotil ve své studii NAFLD jako jediný signifikantně významný rizikový faktor vzniku karcinomu pankreatu [141].

Při operacích ztukovatělého pankreatu bylo chirurgy zaznamenáno více komplikací, především pooperačních pankreatických píštělí [142], [143].

1.3 Vztah steatózy pankreatu, obezity, MS a možný vliv bariatric

Obezita a MS jsou nejčastějšími etiologickými faktory, které vedou k ukládání tuků v parenchymatózních orgánech [144]. Dosavadní poznatky ukazují, že NAFLD je významně spojeno se zvýšeným rizikem rozvoje MS a jeho složek [145].

Vzhledem k úzkému vztahu obezity a MS lze předpokládat, že bariatrická chirurgie povede nejen k poklesu BMI, ale bude mít vliv i na MS a jeho jednotlivé komponenty. Metaanalýzy hodnotící výsledky bariatrických zákroků to potvrzují [146].

Předchozí studie měřící frakci pankreatického tuku pomocí MR prokázaly významnou pozitivní korelaci s BMI, obvodem pasu a počtem splněných kritérií MS. Kromě toho je akumulace tuku ve slinivce břišní vyšší než akumulace tuku v játrech a svalové tkáni [147].

Ve studii Gaborita a spol. byl zjištěn významně vyšší obsah tuku v pankreatu měřený pomocí MR u pacientů s T2DM a obezitou ve srovnání s pacienty s obezitou nebo bez obezity bez diabetu, který se po bariatrické operaci dramaticky snížil; byl také pozorován významný pokles inzulinové rezistence a zvrát T2DM [148].

1.4 Vztah k MAFLD, obezitě a MS

Asociace mezi MS a MAFLD byla opakovaně popsána [149]. Daleko méně je však známo o vztahu MS a NAFLD. Tento vztah byl poprvé jednoznačně popsán v roce 2009 [150]. A později byl potvrzen i v dalších pracích [144].

V roce 2011 Sepe a spol. prokázali existenci úzkého vztahu NAFLD s obezitou, pokročilým věkem a se zvýšenou přítomností tělesného tuku [151]. Dalším nezávislým faktorem indukce ztukovatění pankreatu za použití diagnostiky endoskopickou ultrasonografií je BMI [151]. Wu WC a Wang CY popsali u osob s NAFLD sníženou hladinu pankreatické amylázy, dle jejich názoru jako výraz difuzní infiltrace žlázy tukem [144].

Pozornost je věnována i vztahu mezi NAFLD a MAFLD. Výsledky sice nejsou jednoznačné, ale většina studií potvrzuje jejich úzký vztah [152], [153]. Rossi a spol. prokázali viscerální typ obezity jako hlavní prediktor depozice tuku jak v pankreatu, tak v játrech [154]. Zdá se, že nemocní se současným nálezem NAFLD a MAFLD mají významnější morfologické jaterní postižení, než nemocní „pouze“ s MAFLD [110].

Publikace sledující vliv spánkové apnoe, zjistila, že tento stav je nezávislým rizikovým faktorem nejen pro vznik chorob kardiovaskulárního systému, ale i NAFLD a MAFLD. Intermittentní hypoxie je považována za indukční faktor ukládání lipidů v beta buňkách pankreatu [155].

U pacientů s NAFLD byla zaznamenána výraznější tloušťka intimální vrstvy karotid, která je považována za marker časně aterosklerózy, v porovnání s pacienty bez NAFLD [156].

2. Vlastní práce

2.1 Cíle práce

Cílem této práce bylo sledovat korelaci mezi množstvím pankreatického tuku a zaznamenanými antropometrickými a biochemickými parametry a zkoumat potenciální rozdíly v přítomnosti steatózy pankreatu ve skupinách s MS a bez MS pomocí MR s Dixonovým zobrazením s oddělením tuku a vody.

Vzhledem k nedostupnosti kvantifikace pankreatického tuku pomocí MR v České republice, bylo nezbytné vypracovat vlastní metodiku pro retrospektivní měření tuku v pankreatu z již zhotovených snímků z MR.

Dále jsme porovnávali antropometrická data a biochemické charakteristiky pacientů se steatózou pankreatu a bez ní s cílem identifikovat faktory spojené se steatózou pankreatu a případně přispívající k jejímu výskytu.

Naším sekundárním cílem bylo zhodnotit efekt bariatrické operace na základní antropometrická data a biochemické veličiny a sledovat změny ve výskytu MS.

2.2 Metodika

Studie byla schválena etickou komisí Lékařské fakulty Ostravské univerzity v souladu s etickými normami Helsinské deklarace z roku 1975 ve znění z roku 2013. Studie měla retrospektivní, observační a otevřený design (registrace na ClinicalTrials.gov: NCT04895943). Retrospektivní observační studie pacientů po bariatrickém zákroku byla provedena v období od března 2020 do ledna 2021 v Centru pro výzkum obezity Ostravské univerzity a v Centru bariatrické chirurgie Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice. Zařazovací kritéria byla věk 18-65 let a BMI > 40 kg/m² nebo ≥35 kg/m² s komorbiditami podle kritérií Mezinárodní federace pro chirurgii obezity a metabolických poruch (International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders - IFSO). Vylučovacími kritérii byly BMI > 50 kg/m², předchozí významná gastrointestinální operace, diagnóza žaludečních nebo duodenálních vředů a onemocnění zažívacího traktu spojené s malabsorpcí. Všichni pacienti byli před operací vyšetřeni specialisty v oboru vnitřního lékařství a psychologie a absolvovali nutriční konzultace. Zařazení do jednotlivých kohort bylo na doporučení mezioborového týmu. U všech zařazených pacientů byl vyloučen nadměrný příjem alkoholu, který by mohl ovlivnit diagnostiku steatózy pankreatu. Při diagnostice MS jsme se řídili tzv. harmonizovanou definicí MS (viz obecná část, kapitola 1.1.4 Metabolický syndrom).

2.2.1 Identifikace možných rizikových faktorů pankreatické steatózy

Na základě zhodnocení aktuálních informací [102], [110], [157] jsme identifikovali možné rizikové faktory spojené s MS a případně pankreatickou steatózou, které je třeba u pacientů vyšetřit: lipidové spektrum, glykémie, adipocytokiny, obsah tuku v pankreatu (pomocí MRI) a množství celkové a viscerální tukové tkáně (pomocí DXA).

2.2.2 Krevní testy

Vzorky krve byly odebrány ráno po nočním lačnění a zpracovány do 20 minut po odběru. Sérové koncentrace glukózy, triglyceridů, celkového cholesterolu, lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL) a lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) byly stanoveny pomocí biochemického analyzátoru AU 5420 (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, USA). Analýzy glukózy, triglyceridů, celkového cholesterolu, LDL a HDL cholesterolu měly variační koeficienty mezi jednotlivými testy 1,9 %, 2,4 %, 1,5 %, 1,8 % a 2,3 %.

2.2.3 Měření složení těla

Výška byla měřena v centimetrech a hmotnost v kilogramech pomocí standardizované váhy. Váha byla pravidelně kalibrována podle standardizovaných postupů daného pracoviště a pro všechna měření byla použita stejná váha. Hmotnost byla zaznamenána na jedincích majících na sobě pouze spodní prádlo, bez bot či šperků. Složení těla bylo hodnoceno pomocí přístroje DXA (Discovery A; Hologic, Waltham, MA, USA). Sledovány byly následující parametry: hmotnost tuku (kg), tuk (%), aktivní tělesná hmota (tuku prostá hmota, ATH; kg) a viscerální tuková tkáň (Visceral adipose tissue – VAT; kg).

2.2.4 Zobrazení magnetickou rezonancí

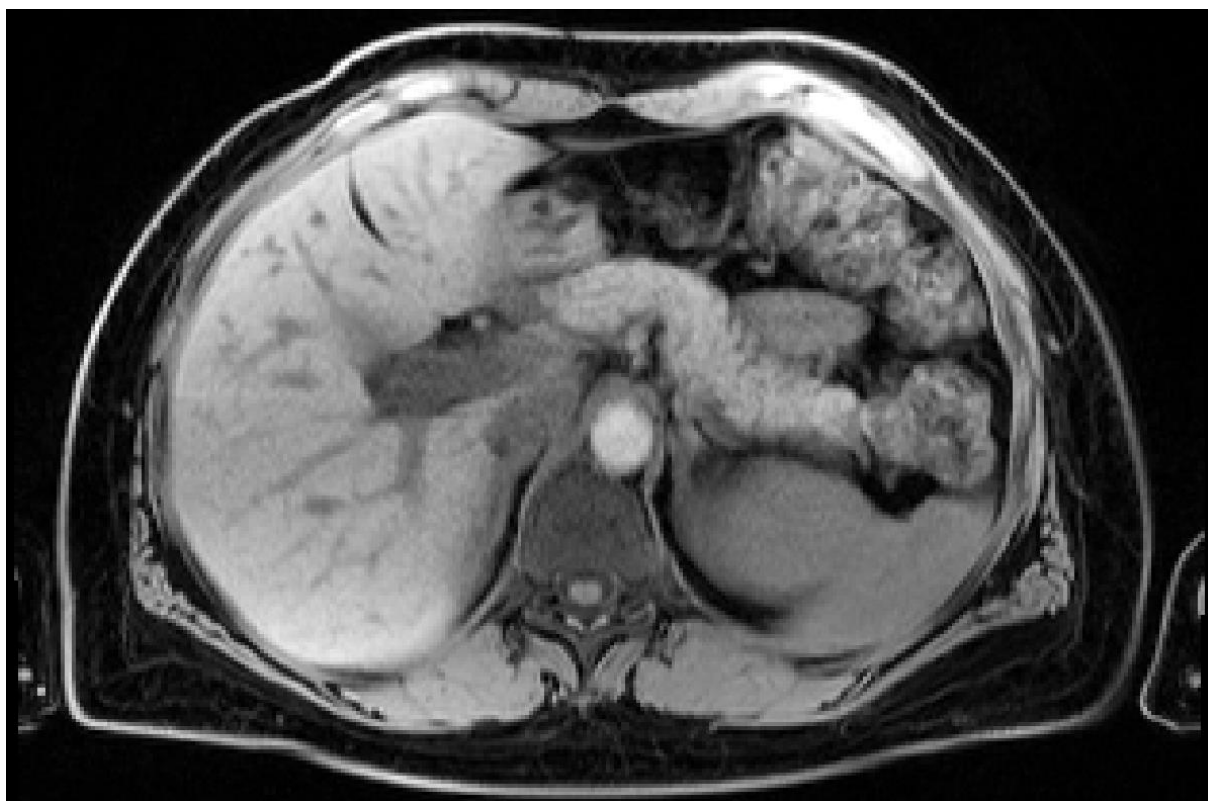
Dvacet čtyři měsíců po bariatrické operaci podstoupili pacienti magnetickou rezonanci slinivky břišní s následnou kvantifikací obsahu tuku. Všechna data byla získána na 1,5 T přístroji Siemens Magnetom Sempra (Siemens, Erlanger, Německo) pomocí šestikanálové tělové cívky umístěné nad horní částí břicha. Protokol se skládal z morfologických (T1w, T2w, T1 VIBE Dixon) a T2* mapovacích sekvencí.

S využitím programu ITK-SNAP [158] byla provedena ruční segmentace pankreatu na transversálních řezech získaných z T1 vážené sekvence. V každém řezu se co nejpřesněji vyznačily kontury a parenchym pankreatu. Tím se definovala segmentační prostorová maska celého pankreatu. Zvláštní pozornost byla věnována výběru pouze pankreatického parenchymu bez okolního tuku. Pokud bylo možné na snímku zobrazit pankreatický vývod, nebyl do masky zahrnut. Výsledná segmentační maska byla aplikována na mapu tukové frakce (fat fraction map) vypočtenou z Dixonovy sekvence.

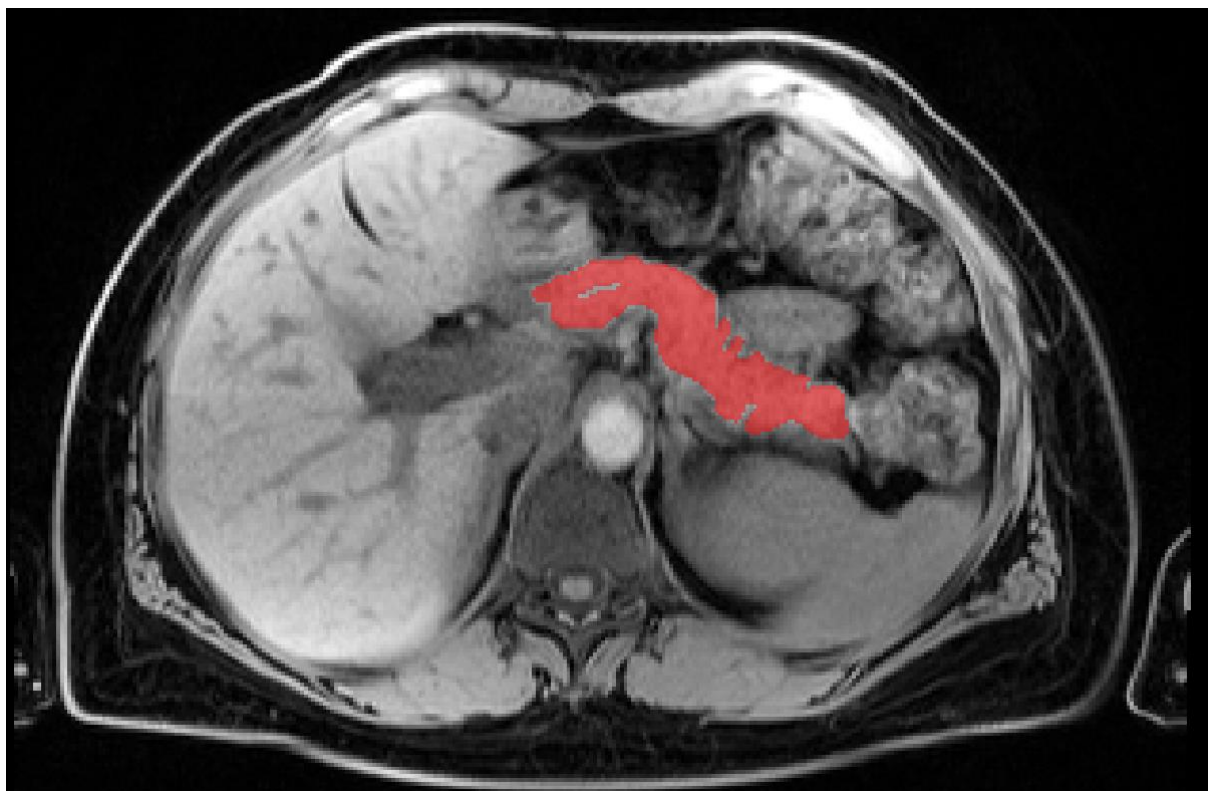
Mapa tukové frakce (fat fraction map) vyjadřující procentuální zastoupení tuku ve tkáni (tuk/tuk + voda) byla vypočítána pomocí home-made skriptu (Matlab 2018b) z water a fat snímků obdržených z Dixonovy sekvence. Výsledná hodnota pankreatické tukové frakce (fat fraction) pak vyjadřuje průměrné zastoupení tuku napříč celým objemem pankreatu.

K minimalizaci intra- a interobservační chyby prováděl ruční segmentování jeden člověk. Nejprve provedl pět měření, která nebyla zahrnuta do analýzy, ke zdokonalení a sjednocení techniky. Následně provedl segmentaci u všech pacientů během krátkého časového úseku - jednoho týdne. Celý postup je zobrazen na obrázcích č. 2-9.

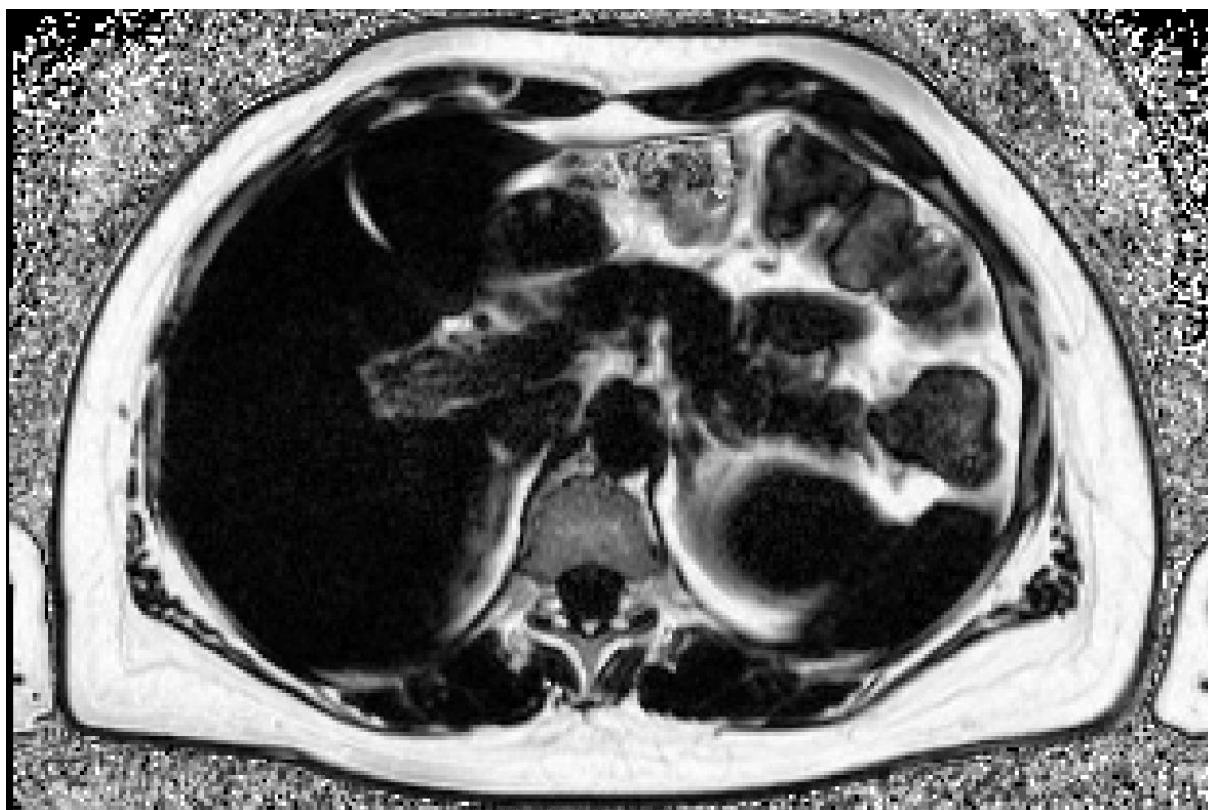
Obrázek č. 2 T1-vážená MR pankreatu.



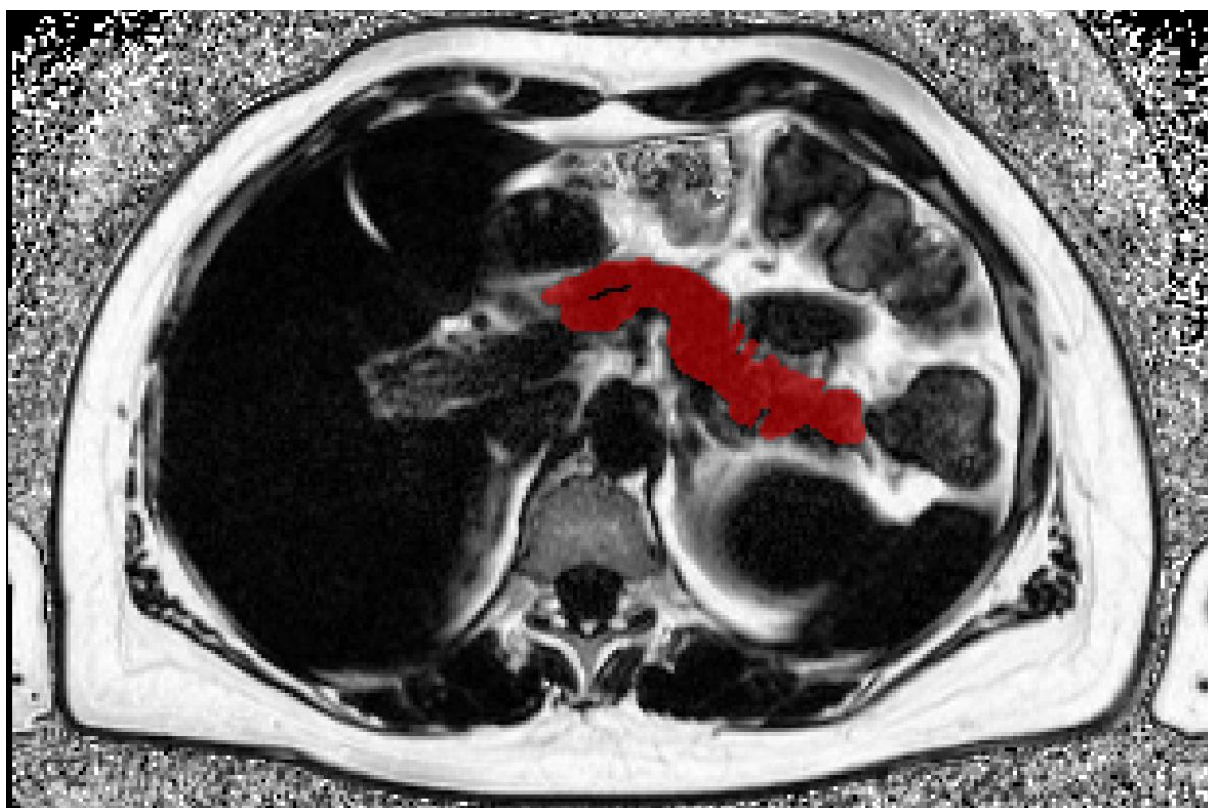
Obrázek č. 3 Segmentační maska ručně vytvořená nad parenchymem pankreatu (s vyloučením pankreatického vývodu).



Obrázek č. 4 Tuková frakce vytvořená pomocí Matlab skriptu.



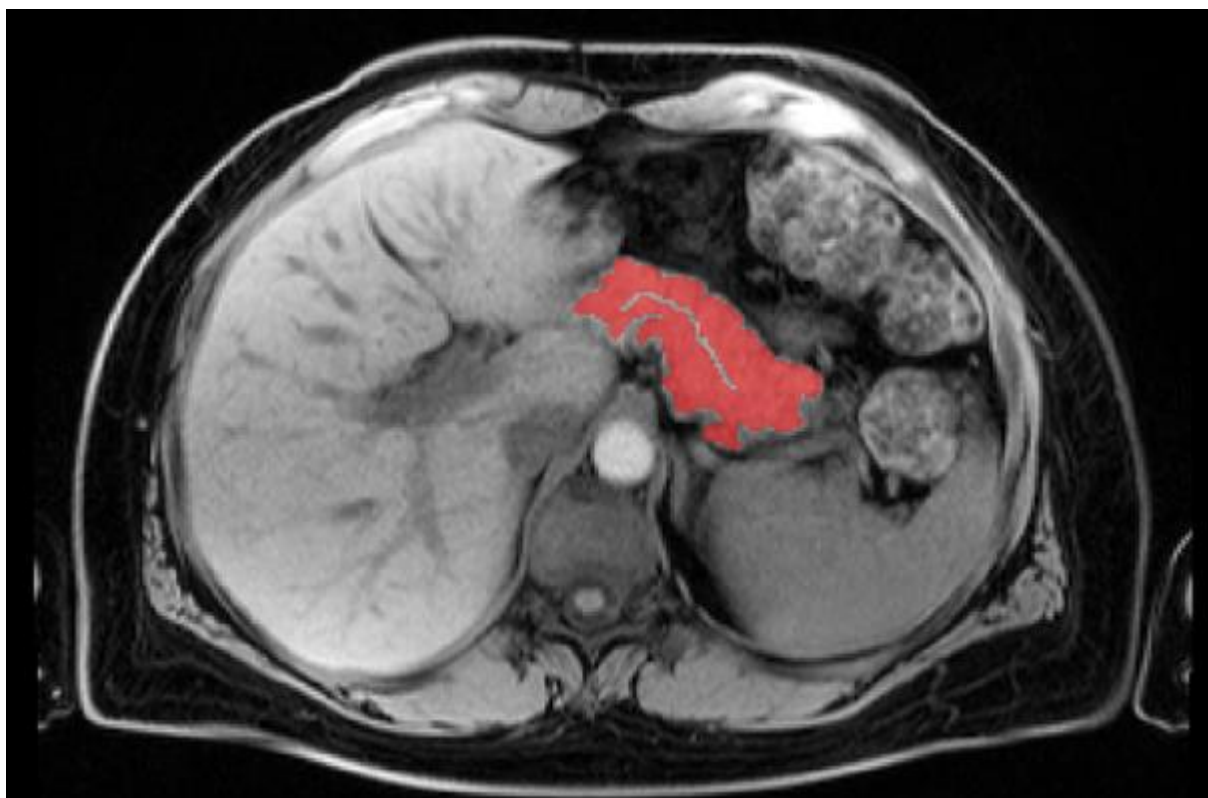
Obrázek č. 5 Segmentační maska z obrázku č. 2 umístěná na tukovou frakci.



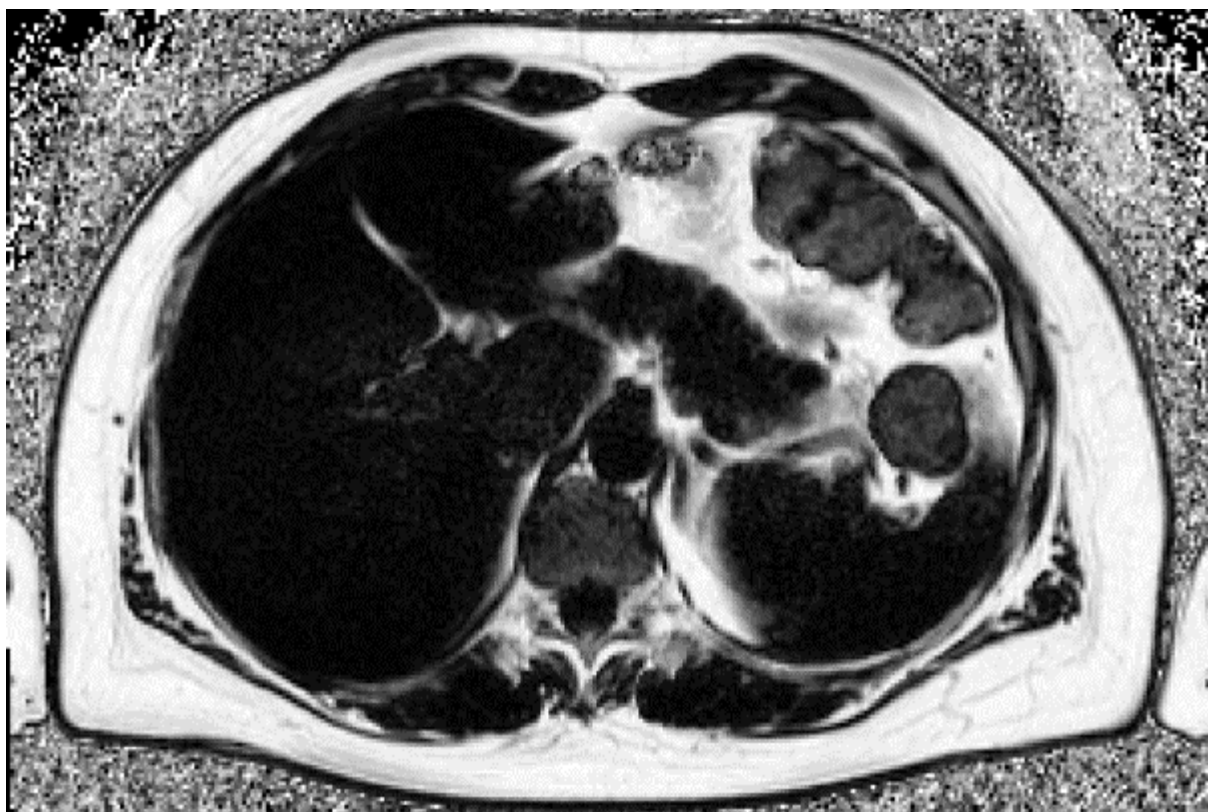
Obrázek č. 6 T1-vážená MR pankreatu u stejného pacienta jako na obrázcích č. 1-4 ale v jiném řezu.



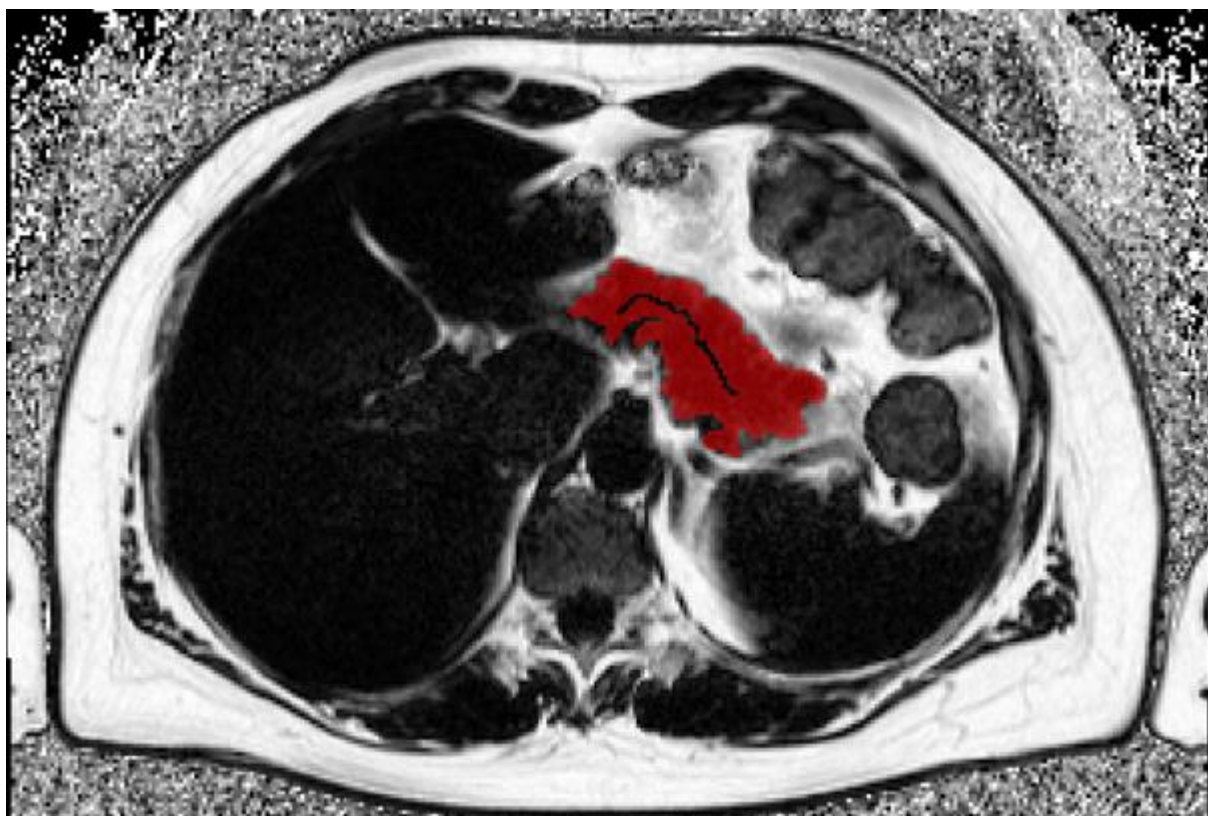
Obrázek č. 7: Segmentační maska ručně vytvořená nad parenchymem pankreatu (s vyloučením pankreatického vývodu).



Obrázek č. 8 Tuková frakce vytvořená pomocí Matlab skriptu.



Obrázek č. 9 Segmentační maska z obrázku č. 6 umístěná na tukovou frakci.



Všechna MR měření měla kvalitu vhodnou k radiologickému i kvantitativnímu hodnocení. Všechny snímky z MR jsme nejdříve hodnotili z pohledu klasické radiologie. Nenašli jsme žádnou patologii na pankreatu, u jednoho pacienta byl diagnostikován 5 cm adenom nadledviny, další vedlejší nálezy nebyly signifikantní (cholecystolithiáza, prosté cysty jater a ledvin).

Na základě přehledu literatury byla hranice mezi normálním a abnormálně vysokým obsahem lipidů stanovena na 10,4 % (tj. obsah tuku < 10,4 % byl považován za nepřítomnost steatózy pankreatu a $\geq 10,4$ % za steatózu pankreatu) [114].

2.2.5 Statistická analýza

K analýze byly použity standardní metody popisné statistiky v podobě středních hodnot, standardních odchylek a mediánů. K testům statistické významnosti byly použity metody t-test, ANOVA, Fisher nebo Kruskal-Wallis test podle charakteru dat, resp. chí-kvadrát test pročetnosti kategoriálních dat na hladině významnosti 0,05. K analýze korelace pankreatické tukové frakce k ostatním veličinám byly využity korelační matice s korelačními koeficienty a metoda lineární regrese. Použité nástroje pochází ze systému metod matematicko-statistických programů R-project (The R Foundation for Statistical Computing Vienna, Austria). Statistické výpočty prováděl Ing. Lubomír Pavliska (Fakultní nemocnice Ostrava).

2.3 Výsledky

2.3.1 Charakteristika pacientů na začátku studie

Do studie bylo zařazeno 34 pacientů. Všichni pacienti podstoupili bariatrický chirurgický nebo endoskopický zákrok. Typy bariatrických výkonů byly laparoskopická sleeve gastrektomie (laparoscopic sleeve gastrectomy - LSG; n=20 pacientů), Roux-Y bypass (n=1), LSG později následovaná Roux-Y bypassem (n=1), laparoskopická plikace velké křiviny žaludku (laparoscopic greater curvature plication - LGCP; n=4), LGCP později následovaná LSG (n=1), parciální jejuno-ileální diverze (n=4), parciální jejuno-kolická diverze (n=1), parciální magnetická jejunální diverze (n=1) a endoskopická plikace žaludku (Endomina, n=1). Sedm pacientů bylo mužského pohlaví (20,6 %) a 27 ženského (79,4 %). Průměrný věk v době zákroku byl $44,6 \pm 8,2$ let. Celková průměrná hmotnost před zákrokem byla 117 kg ($\pm 18,7$) a BMI $41,0 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 5,1$).

2.3.2 Vyhodnocení snížení hmotnosti a složení těla po bariatrickém zákroku

Hmotnost se významně lišila před zákrokem a po něm ($117 \pm 18,7$ vs. $90,2 \pm 18,4$ kg, $p < 0,001$), což představuje průměrný pokles hmotnosti o 26,8 kg a významnou změnu BMI ($41 \pm 5,1$ vs. $31,5 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,001$). Průměrný pokles BMI činil 9,5. Celkový úbytek hmotnosti (total weight loss – TWL) činil $22,6 \pm 11,9$ %, úbytek nadměrné hmotnosti (excess weight loss – EWL) $62 \pm 35,8$ % a úbytek nadměrného BMI (excess BMI loss - EBL) $22,9 \pm 12,1$ %. Průměrný obvod pasu před operací byl $126,2 \pm 14,9$ cm, v době MRI se snížil na 104 ± 16 cm ($p < 0,001$).

Analýza dat DXA ukázala významný pokles procenta tukové tkáně po operaci ($45,2 \pm 4,7$ vs. $38,5 \pm 6,8$ %, $p < 0,001$). Nebyly však zjištěny žádné významné rozdíly v hodnotách VAT ($2,2 \pm 0,2$ kg v obou skupinách, $p = 0,31$), systolického krevního tlaku ($130 \pm 12,4$ a $128 \pm 18,3$ mmHg, $p = 0,563$) ani diastolického tlaku ($82,3 \pm 7,4$ a $83,2 \pm 11,7$ mmHg, $p = 0,685$; tabulka 1).

Tabulka 1 Popis pacientů před a po bariatrickém zákroku.

Veličina	Před bariatrickým zákrokem (N = 34)	Po bariatrickém zákroku (N = 34)	P-hodnota
Muži/Ženy	7/27	7/27	-
Hmotnost (kg)	117 ± 18,7	90,2 ± 18,4	<0,001
Tělesný tuk (%)	45,2 ± 4,7	38,5 ± 6,8	<0,001
Tělesný tuk (kg)	53 ± 10,3	35,2 ± 10	<0,001
VAT (kg)	2,2 ± 0,2	2,2 ± 0,2	0,31
BMI (kg/m ²)	41,0 ± 5,1	31,5 ± 6,1	<0,001
Obvod pasu (cm)	126,2 ± 14,9	104 ± 16	<0,001
Systolický krevní tlak (mmHg)	130 ± 12,4	128 ± 18,3	0,563
Diastolický krevní tlak (mmHg)	82,3 ± 7,4	83,2 ± 11,7	0,685
Přítomnost metabolického syndromu, ano/ne	30/4	15/19	<0,001
Přítomnost T2DM, ano/ne	21/13	15/19	0,22
TWL (%)	-	22,6 ± 11,9	-
EWL (%)	-	62 ± 35,8	-
EBL (%)	-	22,9 ± 12,1	-

Hodnoty jsou uváděny jako n nebo střední hodnota ± standardní odchylka. VAT: viscerální tuková tkáň; BMI: body mass index; T2DM: diabetes mellitus 2. typu; EWL: úbytek nadváhy; TWL: celkový úbytek hmotnosti; EBL: úbytek nadměrného BMI

2.3.3 Magnetická rezonance, tuková frakce pankreatu a steatóza pankreatu

2.3.3.1 Korelace hodnot MR tukové frakce pankreatu s jednotlivými sledovanými antropometrickými a biochemickými veličinami

Při hodnocení vztahu procentuálního zastoupení tuku v pankreatu, tedy MR pankreatické tukové frakce, k jednotlivým sledovaným veličinám, jsme dospěli k následujícím výsledkům. MR pankreatická tuková frakce statisticky významně ($p < 0,05$) pozitivně koreluje s: hmotností po zákroku ($r = 0,48$), BMI po zákroku (korelační koeficient $r = 0,44$), hladinou cholesterolu ($r = 0,61$), LDL ($r = 0,65$), TAG ($r = 0,46$), Apolipoproteinem B ($r = 0,68$), ELFO alfa2 frakcí ($r = 0,44$), ELFO beta2 frakcí ($r = 0,61$) a leptinem ($r = 0,57$). Statisticky významná negativní korelace nebyla zaznamenána. U ostatních sledovaných veličin nebyla zaznamenána statisticky významná korelace.

Detailní výsledky poskytují přiložené tabulky a grafy, grafy vyjadřují formu korelační matice (tabulka 2a a 2b v textu níže a grafy 1-4 v příloze).

Jednotlivé hodnoty lze zobrazit ve vztahu k MR pankreatické tukové frakci ve tvaru regresního modelu. Hodnoty mají takový rozptyl, že je není možné rozumně proložit nějakou čarou a trend (pozitivní nebo negativní) vztahu dvou veličin tak vyjadřuje regresní přímka. Statistická významnost je dána p hodnotou a síla regrese je dána hodnotou R^2 (čím blíže 1, tím je silnější). Při tomto výpočtu jsme našli statisticky významnou ($p < 0,05$) pozitivní regresi u těchto veličin: cholesterol ($R^2 = 0,22$), LDL ($R^2 = 0,27$), Apolipoprotein B ($R^2 = 0,22$), ELFO beta2 frakce ($R^2 = 0,31$), leptin ($R^2 = 0,32$), hmotnost po zákroku ($R^2 = 0,15$). Statisticky významná negativní regrese nebyla zaznamenána. U ostatních proměnných nebyla zjištěna reprezentativní regrese (R^2 nebylo $> 0,1$ nebo nebylo $< -0,1$), ani u nich nebylo dosaženo statistické významnosti. Detailní výsledky regresních modelů jsou součástí přílohy práce (grafy 5-10 a grafy 11-50).

Tabulka 2a Statisticky významná ($p < 0,05$) korelace s MR pankreatickou tukovou frakcí

Veličina	Korelační koeficient r
Hmotnost po zákroku	0,48
BMI po zákroku	0,44
Cholesterol	0,61
LDL	0,65
TAG	0,46
Apolipoprotein B	0,68
ELFO alfa2 frakce	0,44
ELFO beta2 frakce	0,61
Leptin	0,57

BMI: body mass index; LDL: lipoproteiny s nízkou hustotou; TAG: triacylglyceroly; ELFO: elektroforéza

Tabulka 2b Statisticky nevýznamná ($p < 0,05$) korelace s MR pankreatickou tukovou frakcí

Veličina	Korelační koeficient r
Hmotnost před zákrokem	0,3
Obvod pasu po zákroku	0,38
Tělesný tuk před zákrokem (kg)	0,4
Tělesný tuk po zákroku (kg)	0,38
Tělesný tuk před zákrokem (%)	0,24
Tělesný tuk po zákroku (%)	0,2
Aktivní tělesná hmotnost před zákrokem	0,23
Aktivní tělesná hmotnost po zákroku	0,37
Aktivní tělesná hmotnost před zákrokem (%)	-0,24
Aktivní tělesná hmotnost po zákroku (%)	-0,2
Viscerální tuková tkáň před zákrokem	0,26
Viscerální tuková tkáň po zákroku	0,24
Urea	0,21
Kreatinin	0,14
Odhad glomerulární filtrace	-0,15
ALT	0,1
AST	-0,1
GGT	0,21
ALP	-0,06
Bilirubin	-0,01
Amyláza	-0,2
Pankreatická amyláza	-0,26
Lipáza	-0,32
Glukóza	0,25
HbA1c	0,24
HDL	-0,04
Apolipoprotein A1	-0,06
Celková bílkovina	0,07
Albumin	0,1
Vitamin D	-0,17
ELFO albumin	-0,17
ELFO alfa1 frakce	0,03
ELFO beta1 frakce	0,21
ELFO gama frakce	-0,4
ELFO albumin/globulin	-0,17
Adiponektin	-0,11
Rezistin	-0,27

HbA1c: glykovaný hemoglobin; HDL: lipoproteiny s vysokou hustotou; ELFO: elektroforéza

2.3.3.2 Srovnání přítomnosti pankreatické steatózy u pacientů s MS a bez MS

Průměrný obsah tuku v pankreatu v celé skupině byl 14,1 % (± 7 %). Mezi skupinami s MS a bez MS nebyl pozorován žádný významný rozdíl, pokud jde o obsah tuku v pankreatu ($15,1 \pm 5,9$ % ve skupině s MS vs. $13,3 \pm 7,8$ % ve skupině bez MS; $p = 0,448$). Podobně binární hodnocení přítomnosti/nepřítomnosti steatózy neodhalilo mezi skupinami žádné rozdíly (73 % ve skupině MS vs. 58 % ve skupině No-MS; $p = 0,566$; tabulka 3).

Tabulka 3 Steatóza pankreatu a pankreatická tuková frakce

Veličina	Celkově (N = 34)	Metabolický syndrom (N = 15)	Bez metabolického syndromu (N = 19)	P-hodnota
Steatóza pankreatu ^a	22	11	11	0,566
Bez steatózy pankreatu	12	4	8	
MR tuková frakce (%)	$14,1 \pm 7,0$	$15,1 \pm 5,9$	$13,3 \pm 7,8$	0,448

Hodnoty jsou udávány jako n nebo střední hodnota \pm standardní odchylka. MR: magnetická rezonance.

^a MR tuková frakce $\geq 10,4$ %.

2.3.3.3 Antropometrické a biochemické hodnoty u pacientů se steatózou pankreatu a bez ní

Při porovnání skupin pacientů 24 měsíců po operaci, nikoli na základě kritérií MS, ale na základě přítomnosti steatózy pankreatu, se skupiny pacientů se steatózou a bez steatózy významně lišily. Rozdíly mezi skupinou se steatózou a bez steatózy pankreatu byly pozorovány v MR pankreatické tukové frakci ($17,4 \pm 6,5$ % vs. $8,0 \pm 1,5$ %; $p = <0,001$), hmotnosti ($99,1 \pm 15,2$ kg vs. $73,9 \pm 11,3$; $p = <0,001$), BMI ($34,2 \pm 5,4$ vs. $26,8 \pm 4,0$; $p = <0,001$), aktivní tělesné hmotě ($59,3 \pm 10,6$ kg vs. $48,4 \pm 5,9$ kg; $p = 0,001$), absolutním množstvím tělesného tuku ($38,6 \pm 9,8$ kg vs. $29,0 \pm 7,2$ kg; $p = 0,003$) a VAT ($2,2 \pm 0,2$ kg vs. $2,1 \pm 0,1$ kg; $p = 0,013$).

Z biochemických parametrů byl významný rozdíl v hodnotách celkového cholesterolu ($5,4 \pm 1,3$ mmol/l vs. $4,2 \pm 0,7$ mmol/l; $p = 0,001$), LDL cholesterolu ($3,5 \pm 0,9$ mmol/l vs. $2,4 \pm 0,6$ mmol/l; $p < 0,001$), apolipoproteinu B ($0,9 \pm 0,2$ g/l vs. $0,6 \pm 0,4$ g/l; $p < 0,001$), urey ($5,3 \pm 1,6$ mmol/l vs. $4,3 \pm 0,8$ mmol/l; $p = 0,026$) a leptinu ($13,5 \pm 9,2$ μ g/l vs. $5,6 \pm 3,9$ μ g/l; $p = 0,001$).

Nebyl zjištěn významný rozdíl v hodnotách glykémie nalačno, HDL, TAG, apolipoproteinu A1, HbA1c, kreatininu, odhadu glomerulární filtrace, jaterních testů, bilirubinu, celkové bílkoviny, albuminu, pankreatických enzymů (amyláza, pankreatická amyláza, lipáza), vitamínu D, dalších adipocytokinů (adiponektin, rezistin) ani při elektroforéze bílkovin séra. Podrobný přehled všech výsledků u pacientů se steatózou pankreatu a bez ní je uveden v tabulce 4a a 4b.

Tabulka 4a Porovnání antropometrických hodnot u pacientů se steatózou pankreatu a bez ní.

Veličina	Steatóza pankreatu ano (N = 22)	Steatóza pankreatu ne (N = 12)	P-hodnota
MR pankreatická tuková frakce (%)	17,4 ± 6,5	8,0 ± 1,5	<0,001
Hmotnost (kg)	99,1 ± 15,2	73,9 ± 11,3	<0,001
BMI (kg/m ²)	34,2 ± 5,4	26,8 ± 4,0	<0,001
Aktivní tělesná hmota po zákroku (kg)	59,3 ± 10,6	48,4 ± 5,9	0,001
Aktivní tělesná hmota po zákroku (%)	60,8 ± 7,9	63,0 ± 4,1	0,299
Tuk po zákroku (kg)	38,6 ± 9,8	29,0 ± 7,2	0,003
Tuk po zákroku (%)	39,2 ± 7,9	37,0 ± 4,1	0,302
VAT po zákroku (kg)	2,2 ± 0,2	2,1 ± 0,1	0,013

Hodnoty jsou uváděny jako střední hodnota ± standardní odchylka. VAT: viscerální tuková tkáň

Tabulka 4b Porovnání biochemických hodnot u pacientů se steatózou pankreatu a bez ní.

Veličina	Steatóza pankreatu ano (N = 22)	Steatóza pankreatu ne (N = 12)	P-hodnota
Glukóza (mmol/l)	5,6 ± 1,0	5,2 ± 0,5	0,074
Cholesterol (mmol/l)	5,4 ± 1,3	4,2 ± 0,7	0,001
TAG (mmol/l)	1,5 ± 0,9	0,8 ± 0,3	0,005
HDL (mmol/l)	1,4 ± 0,4	1,7 ± 0,4	0,074
LDL (mmol/l)	3,5 ± 0,9	2,4 ± 0,6	<0,001
Apolipoprotein A1 (g/l)	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,3	0,467
ApolipoproteinB (g/l)	0,9 ± 0,2	0,6 ± 0,4	<0,001
HbA1c (mmol/mol)	39,6 ± 11,2	35,2 ± 3,7	0,099
Leptin (µg/l)	13,5 ± 9,2	5,6 ± 3,9	0,001
Adiponektin (mg/l)	62,5 ± 75,7	92,4 ± 79,9	0,301
Rezistín (µg/l)	60,6 ± 23,4	57,0 ± 13,8	0,573
Urea (mmol/l)	5,3 ± 1,6	4,3 ± 0,8	0,026
Kreatinin (µmol/l)	66,9 ± 12,5	63,8 ± 10,7	0,465
Odhad GF (ml/s)	1,6 ± 0,2	1,7 ± 0,2	0,417
ALT (µkat/l)	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,6	0,322
AST (µkat/l)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,3	0,180
ALP (µkat/l)	1,5 ± 0,5	1,4 ± 0,5	0,462
GGT (µkat/l)	0,6 ± 0,7	0,3 ± 0,2	0,107
Bilirubin (µmol/l)	13,0 ± 5,8	12,9 ± 5,0	0,964
Celková bílkovina (g/l)	68,2 ± 4,03	66,6 ± 4,03	0,287
Albumin (g/l)	41,8 ± 3,84	42,3 ± 2,71	0,652
Amyláza (µkat/l)	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,598
Pankreatická amyláza (µkat/l)	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,974
Lipáza (µkat/l)	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,3	0,484
Vitamin D (nmol/l)	39,3 ± 19,2	48,4 ± 21,2	0,270
ELFO albumin	0,6 ± 0,04	0,59 ± 0,04	0,565
ELFO alfa1 frakce	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,861
ELFO alfa2 frakce	0,1 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,135
ELFO beta1 frakce	0,1 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,403
ELFO beta2 frakce	0,1 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,006
ELFO gama frakce	0,1 ± 0,03	0,15 ± 0,03	0,326
ELFO poměr (albumin/globulin)	1,4 ± 0,2	1,43 ± 0,23	0,544

Hodnoty jsou uváděny jako střední hodnota ± standardní odchylka. TAG: Triglyceridy; HbA1c: glykovaný hemoglobin, GF: glomerulární filtrace, ELFO: elektroforéza.

2.3.4 Biochemická vyšetření zaměřená na kontrolu glykémie a metabolický syndrom

Před bariatrickou operací mělo 21 (62 %) pacientů diabetes nebo zvýšenou glykémii nalačno; po operaci byl diabetes nebo zvýšená glykémie nalačno pozorován pouze u 15 (44 %) pacientů. Normalizace glykémie byla tedy pozorována u 6 (29 %) pacientů ($p = 0,22$).

Metabolický syndrom byl diagnostikován u 30 z 34 (88 %) pacientů před operací a u 15 z 34 (44 %) pacientů po operaci. Ústup MS byl pozorován u 15 (50 %) pacientů, zatímco u zbývajících 15 (50 %) pacientů nebylo pozorováno žádné zlepšení nebo zlepšení nebylo dostatečné pro vymanění se z kritérií MS. U žádného ze zbývajících čtyř pacientů, u nichž nebyla splněna kritéria MS před bariatrickou operací, se MS po operaci nerozvinul. Změny v přítomnosti MS před operací a po ní byly významné ($p < 0,001$; tabulka 1).

Pokud jde o biochemické markery, byl zjištěn významný rozdíl v hladinách glukózy nalačno, TAG, HDL a glykovaného hemoglobinu před operací a po ní. Nebyl však pozorován žádný rozdíl v hladinách ALP, cholesterolu nebo LDL před a po zákroku (tabulka 5).

Tabulka 5 Laboratorní hodnoty u pacientů před a po bariatrickém zákroku

Veličina	Před bariatrickým zákrokem (N = 34)	Po bariatrickém zákroku (N = 34)	P-hodnota
Glukóza (mmol/l)	6,3 ± 1,7	5,5 ± 0,9	0,016
Cholesterol (mmol/l)	5,2 ± 1,0	5,0 ± 1,2	0,437
TAG (mmol/l)	2,2 ± 1,7	1,2 ± 0,8	0,003
HDL (mmol/l)	1,2 ± 0,3	1,5 ± 0,4	0,002
LDL (mmol/l)	3,4 ± 0,9	3,1 ± 0,9	0,251
HbA1c (mmol/mol)	44,5 ± 13,6	38,1 ± 9,4	0,028
ALP (μkat/l)	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,5	0,298

Hodnoty jsou uváděny jako střední hodnota ± standardní odchylka. TAG: triglyceridy; HbA1c: glykovaný hemoglobin.

3. Diskuze

V této retrospektivní observační studii jsme vyšetřili pacienty pomocí MR, abychom zjistili obsah tuku v pankreatu. To nám následně umožnilo sledovat korelaci množství pankreatického tuku k vyšetřeným antropometrickým i biochemickým veličinám.

Po určení cut off hodnoty pankreatického tuku pro stanovení diagnózy steatózy pankreatu jsme byli schopni porovnat výskyt steatózy pankreatu mezi skupinami s MS a bez MS. Zkoumali jsme také rozdíly ve skupinách s pankreatickou steatózou a bez ní. Naším sekundárním cílem bylo zhodnotit vliv bariatrické operace na antropometrické údaje, biochemické parametry a přítomnost MS.

3.1.1 Magnetická rezonance a steatóza pankreatu

Existuje několik metod kvantifikace tuku v pankreatu pomocí magnetické rezonance. Jmenovitě in-phase and out-of-phase imaging, proton density fat fraction (PDFF) v různých oblastech zájmu v pankreatu, "biopsie" obrazu MR, fat-water separated Dixon imaging a MR spektroskopie [159]. Nehomogenní povaha akumulace tuku v pankreatu může silně ovlivnit výsledky MR kvantifikace pankreatické steatózy. Použitím naší metody se segmentací celého pankreatu jsme chtěli minimalizovat riziko vlivu nerovnoměrného rozložení pankreatického tuku v různých oblastech pankreatu [160], [161].

Při našem hodnocení korelace procentuálního zastoupení tuku v pankreatu (MR pankreatické tukové frakce) jsme našli statisticky významnou pozitivní korelaci s hmotností po zákroku, BMI po zákroku, hladinou cholesterolu, TAG, Apolipoproteinem B, ELFO alfa2 frakcí, ELFO beta2 frakcí a leptinem. Při hodnocení metodou lineární regrese pak ještě s LDL. Statisticky významná negativní korelace či regrese nebyla zaznamenána. Z těchto výsledků lze usuzovat na vztah množství tuku v pankreatu s obecně vnímanými faktory sdruženými s obezitou a metabolickým syndromem, popř. přímo s aterogenním potenciálem (cholesterol, TAG, Apolipoproteinem B). Z biochemických parametrů bychom očekávali pozitivní vztah k hladině glykémie, ale v našem souboru jsme toto nezaznamenali. Při semi kvantitativním porovnání pacientů se steatózou pankreatu a bez ní jsme u této hodnoty rozdíl taky nepozorovali. Na klinický význam pozitivní korelace s ELFO alfa2 frakcí a ELFO beta2 frakcí nejspíše nelze usuzovat. ELFO alfa2 frakce je tvořena zejména alfa2 makroglobulinem a haptoglobinem, které se u metabolických dějů příliš neuplatňují a ELFO beta2 frakce je tvořena C3 složkou komplementu jako reaktantem akutní fáze [162].

Předpokládáme, že postupy pozitivně ovlivňující korelující faktory (např. bariatrické zákroky) mohou mít přímý vliv na výskyt steatózy pankreatu.

Při diagnostice steatózy pankreatu je třeba vzít v úvahu, že neexistuje pevná hranice obsahu tuku, která by steatózu definovala. Ogilvie byl první, kdo se tímto problémem zabýval. Při pitvách zjistil průměrný obsah tuku v pankreatu 17,1 % u 19 jedinců s obezitou a 9,3 % u 19 jedinců bez obezity [124]. Současné neinvazivní studie však obecně uvádějí nižší obsah tuku. Kühn analyzoval data z MR 1367 dobrovolníků pomocí techniky PDFF a zjistil průměrný obsah tuku 4,4 %, ale neodhalil žádný rozdíl v obsahu tuku mezi jedinci s normální glykemií, pre-diabetem nebo diabetem [163]. Jiná studie využívající stejnou technologii zjistila průměrnou hodnotu PDFF 5,2 %. Studie provedená na 685 zdravých dobrovolnících z běžné populace zjistila, že 90 % z nich mělo obsah tuku v pankreatu mezi 1,8 a 10,4 %, a k diagnostice steatózy pankreatu použila hraniční hodnotu 10,4 % [114]. Velká metaanalýza hodnotící různé metody měření obsahu tuku v pankreatu navrhla hraniční hodnotu 6,2 % [115]

Jiná studie, která používala stejnou metodu stanovení frakce tuku v pankreatu jako naše studie (T2* korigovaná Dixonova technika), hodnotila 165 pacientů, kteří podstoupili operaci pankreatu, pomocí MR a histologického hodnocení resektátu s měřením obsahu tuku. Tukové frakce zjištěné pomocí MR se pohybovaly od 1,7 % do 39,1 % (medián 6,5 %). Frakce tuku zjištěná pomocí MR vykazovala střední korelaci s množstvím tuku ve vzorku ($r = 0,71$, 95% interval spolehlivosti: 0,63-0,78) [159]. V naší studii byla střední hodnota MR tukové frakce v celém souboru $14,1 \pm 7,0$ %.

V naší studii jsme nezjistili významný rozdíl ve frakci pankreatického tuku, ani v přítomnosti pankreatické steatózy mezi skupinami s MS a bez MS. V obou případech se jednalo o pacienty po bariatrickém zákroku. Předchozí studie prokázaly, že k dosažení významného snížení rizika kardiovaskulární příhody, T2DM nebo MAFLD je dostatečné dlouhodobé snížení celkové tělesné hmotnosti o 5-10 % [30], [31]. Analogicky lze očekávat podobný vliv i na výskyt steatózy pankreatu. Výskyt steatózy pankreatu u pacientů s MS perzistujícím po bariatrickém zákroku mohl být ovlivněn poklesem hmotnosti u této skupiny pacientů.

Publikované studie uvádějí nejednoznačné výsledky. Pankreatická PDFF byla dříve použita ve studii, která ukázala korelaci pankreatické steatózy s BMI, mužským pohlavím a přítomností diabetu [160]. Ve velké metaanalýze bylo u jedinců se steatózou pankreatu zjištěno vyšší riziko arteriální hypertenze, diabetu a MS [115]. Studie využívající "MR biopsii" našla významně vyšší podíl pankreatického tuku u jedinců s T2DM ve srovnání s jedinci s normální glykemií ($6,4 \pm 0,3$ vs. $5,1 \pm 0,6$ %), přičemž zaznamenala významné snížení obsahu pankreatického

tuku po bariatrické operaci u jedinců s T2DM, ale žádný takový efekt u jedinců s normální glykemií [161].

Studie na 267 pacientech využila ke stanovení tuku v pankreatu stejnou techniku jako naše studie (Dixonovo zobrazování s oddělením tuku a vody), i když měřila pouze oblast zájmu, nikoli celý objem pankreatu. Hodnotili frakci pankreatického tuku ve vztahu k MS, BMI a obvodu pasu [147]. Frakce pankreatického tuku byla 6 % u pacientů s normálním BMI, 9,4 % u jedinců s nadváhou a až 11,7 % u pacientů s obezitou. Vyšší stupeň pankreatické steatózy byl prokázán u pacientů splňujících více kritérií MS, a to od 7,8 % u pacientů, kteří splňovali jedno kritérium, do 13 % u pacientů splňujících všech pět kritérií. Průměrná frakce pankreatického tuku u pacientů s diagnostikovaným MS přesahovala 11 %. U pacientů, kteří neměli žádnou složku MS, byla frakce pankreatického tuku pouze 5,4 %. Kromě toho byla souvislost vysokého BMI, obvodu pasu a počtu kritérií MS s akumulací tuku ve slinivce silnější než souvislost s akumulací tuku v kosterním svalstvu a játrech [147]. Tato studie jasně prokázala vliv obezity a MS na akumulaci tuku v pankreatu. Jiná studie využívající stejný soubor dat prokázala souvislost mezi frakcí pankreatického tuku, výskytem T2DM a hypertenzí [164]. V naší studii byla frakce tuku v pankreatu vyšší u obou skupin. U osob s MS to bylo 15,1 % a u osob bez MS 13,3 %.

Při hodnocení pankreatického tuku pomocí MR spektroskopie zjistili Gaborit a spol. významně vyšší obsah triglyceridů v pankreatu u pacientů s T2DM ($23,8 \pm 3,2$ %) ve srovnání s pacienty s obezitou ($14,0 \pm 3,3$; $p = 0,03$) nebo u štíhlých jedinců ($7,5 \pm 0,9$ %; $p = 0,0002$) [148]. Bariatrická operace vyvolala výraznou redukci tuku v pankreatu ($-43,8 \pm 7,0$ %), což vedlo ke srovnatelným hodnotám jako u štíhlých osob a ke zlepšení glukózové tolerance, zatímco BMI zůstal vysoce zvýšený [148].

Obsah tuku v pankreatu uváděný ve výše uvedených studiích byl nižší než obsah zjištěný v naší studii. Jedno z možných vysvětlení spočívá v rozdílech v metodice – tyto studie obvykle analyzovaly pankreatický tuk pouze v několika oblastech zájmu nebo v několika řezech, zatímco my jsme hodnotili celý objem pankreatu, což je náchylnější k chybnému zahrnutí viscerálního tuku. Tento problém mohl být potencionován skutečností, že u pacientů s T2DM vykazovaly kontury pankreatu větší nepravidelnosti než u běžné populace, a proto mohly být interlobulární intruze viscerálního tuku interpretovány jako intrapancreatický tuk [161]. Počet pacientů s T2DM nebo zvýšenou glykemií nalačno byl v našem souboru vysoký (44 %, 15 z 34). Naši pacienti byli také primárně pacienti, kteří v minulosti podstoupili bariatrickou operaci, a proto lze očekávat, že budou mít patologicky vyšší obsah tuku v různých tkáních.

Na druhou stranu studie, která použila stejnou metodu jako my, uvádí ještě vyšší podíl tuku v pankreatu ($17,4 \pm 5,1$ % u 277 pacientů s obezitou) [165].

Skutečnost, že neexistuje zlatý standard pro kvantifikaci pankreatického tuku, je limitujícím faktorem pro srovnání výsledků jednotlivých studií a použitých metod. Nerovnoměrná povaha akumulace pankreatického tuku by mohla silně ovlivnit výsledky MR kvantifikace pankreatické steatózy. Porovnání různých metod kvantifikace je nicméně náročné vzhledem k obtížnosti analýzy postižení celého pankreatu s využitím metod, které poskytují jednoznačné výsledky (tj. resekované vzorky nebo vzorky z jehlové biopsie). Z tohoto důvodu se pitevni vzorky používají pouze k charakterizaci histologické závažnosti postižení pankreatu jako celku [160].

Pokud bychom odhlédli od rozdílů mezi metodikami ve stanovování množství pankreatického tuku a rozdílnými cut-off hodnotami pro diagnostiku steatózy pankreatu mezi různými studiemi, abychom mohli naši práci zařadit do širšího kontextu, lze konstatovat následující: Prevalence steatózy pankreatu v našem specifickém souboru byla 65 %. Metaanalýza dat 12675 pacientů z 11 studií o NAFLD prokázala v neselektované populaci prevalenci steatózy pankreatu 33 % (95 % CI, 24-41 %) [115]. Vyšší zastoupení v našem souboru je vysvětlitelné charakterem našeho souboru s vysokým zastoupením obézních pacientů vč. dalších potenciálně rizikových faktorů. Průměrný obsah tuku v pankreatu (MR pankreatická tuková frakce) byl v našem souboru $14,1 \pm 7,0$ %. Ogilvie již v roce 1933 zjistil při autoptické studii průměrný obsah tuku v pankreatu 17,1 % u 19 jedinců s obezitou [124]. Aktuální neinvazivní studie ale uvádějí nižší obsah tuku. Studie provedená na 685 zdravých dobrovolnících z běžné populace zjistila, že 90 % z nich mělo obsah tuku v pankreatu mezi 1,8 a 10,4 % [114].

Existují tři nejmodernější (state-of-the-art) MR metody: Dixonova technika s korekcí T2*, intravoxelové difuzně vážené zobrazení s nekoherentním pohybem (IVIM DWI) a PDFF.

Dixonova technika s korekcí T2* vyžaduje korekci rozpadu T2* pro jednotlivé voxely. Tato technika umožňuje spolehlivé a přesné výsledky kvantifikace tuku [159]. Je však třeba vzít v úvahu, že autoři v [159] vybrali pouze oblasti zájmu a nezohlednili nehomogenní charakter akumulace tuku v pankreatu.

Z těchto metod je PDFF považována za nejpraktičtější a nejobjektivnější metodu, protože tukovou frakci lze získat kvantitativně oddělením vody a tuku pomocí techniky chemického posunu a je relativně necitlivá na změny parametrů akvizice. Metoda je však rozšířenější jako marker jaterní steatózy, jelikož chybí výzkum steatózy pankreatu, podobně

jako u jiných technik používaných v této oblasti [166] [167], [168]. Zobrazení IVIM DWI kompenzuje nevýhody tradičního DWI, protože dokáže oddělit difúzi molekul vody a difúzi související s mikrocirkulační perfuzí. Změny parametrů odvozených z IVIM jsou spojeny s významnými změnami u pokročilé pankreatické fibrózy, která často doprovází pankreatickou steatózu [159], [169].

Za limitaci při hodnocení obsahu tuku v pankreatu lze považovat skutečnost, že segmentační maska se připravuje ručně na jednotlivých MR snímcích, a je tedy závislá na přesnosti vymezení kontur orgánu vyšetřujícím. V naší studii jsme se snažili minimalizovat inter- i intra observační chybu tím, že měření prováděl jeden člověk. Tento vyšetřující nejprve získal zkušenosti na několika MR snímcích, které nebyly zahrnuty do studie, a poté aplikoval techniku na MR snímky všech pacientů. Pozornost byla věnována vyhodnocení všech snímků v relativně krátkém časovém úseku (jeden týden), aby byla zachována jednotnost měření. Celkové hodnocení může ovlivnit kvalita MR, protože na snímcích nižší kvality nemusí být hranice pankreatu vůči okolním tkáním dobře viditelná. Navíc pankreatický vývod, který byl z naší analýzy vyloučen, nemusí být na nekvalitních snímcích dobře viditelný. Získání vysoce kvalitních MR snímků může být u pacientů s obezitou obtížné [170]. Bylo by zajímavé porovnat údaje o tukových frakcích ze segmentací pankreatu provedených dvěma nebo více vyšetřujícími. Vzhledem k časové náročnosti takového úkolu a rychlému rozvoji v oblasti umělé inteligence (AI), zejména rozpoznávání obrazu a hlubokých neuronových sítí, se však domníváme, že automatizovaná segmentace pankreatu je cesta, kterou se bude výzkum v budoucnu ubírat [171]. Tato metoda by umožnila vyhodnocení většího množství dat a přesné srovnání mezi různými výzkumnými skupinami. Využití pokročilejších metod, jako je IVIM DWI, by navíc mohlo poskytnout další klinicky relevantní informace u pacientů po bariatrické operaci.

Vzhledem k retrospektivní povaze naší studie jsme byli omezeni metodami, které bylo možné na našich datech použít. Technické omezení spočívalo v klinicky používaném MR skeneru pro akvizici dat, což nám znemožnilo využít některé pokročilé sekvence, např. MR spektroskopii, multi-echo Dixon sekvence apod. Z praktického klinického pohledu je důležité zdůraznit, že nejpřesnější údaje o množství tuku v pankreatu poskytnou unifikovaná měření na toto zaměřená a nelze jednoduše získávat data o množství tuku v pankreatu ze snímků získaných pro běžné klinické účely. V potaz je nutno brát také celkový vyšetřovací čas a limity měrného absorbovaného výkonu (Specific Absorption Rate, SAR), které u specifické kohorty pacientů mohou být překročeny. Byli jsme proto nuceni vyvinout metodiku ke kvantifikaci tuku

z již existujících snímků. Nejedná se o zlatý standard, nicméně tato metoda nám umožnila si udělat přehled o tukové infiltraci pankreatu ze snímků, které jsou získávány v rámci rutinního MR vyšetřovacího protokolu. Tato omezení diskutujeme a v našem budoucím výzkumu se jim chceme aktivně věnovat s cílem hledat jejich řešení. Perspektivním a logickým krokem by bylo provedení prospektivní studie se sledováním změn v množství pankreatického tuku, přičemž bychom mohli porovnat změny před a po bariatrickém zákroku, před a po nasazení terapie semaglutidem nebo při kombinaci obou léčebných postupů. Užitečné by bylo začlenit automatizovanou segmentaci pankreatu pomocí AI a porovnat výsledky s jinou MR metodou, která není tak expert dependentní. Vzhledem k citelnému nedostatku publikací porovnávajících množství tuku v chirurgických resekátech či pitevních vzorcích by jednou z cest dalšího výzkumu mohlo být začlenění předoperační MR pankreatu u pacientů podstupujících resekční výkon na pankreatu a porovnání množství tuku zjištěného na MR s množstvím detekovaným pathology. To by mohlo přispět k validizaci výsledků zobrazovacích vyšetření.

3.1.2 Úbytek hmotnosti a vliv na metabolický syndrom

Po bariatrickém zákroku byl u studované skupiny pozorován významný pokles hmotnosti, BMI, obvodu pasu, TWL, EWL a EBL. Byl zaznamenán významný pokles přítomnosti MS.

Metaanalýza 621 studií zahrnující 135 246 pacientů po bariatrické operaci zhodnotila, že do dvou let od operace byl průměrný EWL 53,8 % a více než 2 roky po operaci byl průměrný EWL 59 % [172]. Tyto výsledky jsou srovnatelné s našimi (EWL 2 roky po operaci $62 \pm 35,8$ %). Metaanalýza dále uvádí vyléčení T2DM u 78,1 % diabetiků po operaci [172]. V naší studii to bylo 29 %. Naše studie zaznamenala 50 % zlepšení ve výskytu MS. Tyto výsledky potvrzují vysokou účinnost metod bariatrické chirurgie při léčbě obezity a přispívají k oprávněnosti termínu "metabolická chirurgie" [173]. Vzhledem k nerovnoměrnému zastoupení chirurgických a endoskopických zákroků, kdy v našem souboru převažovaly chirurgické metody (32 chirurgických vs. 2 endoskopické), nelze porovnat oba typy metod mezi sebou. Dle dostupné literatury jsou endoskopické zákroky o něco méně efektivní v porovnání s klasickou chirurgií. Nižší efektivita nemusí být překážkou v situacích, kdy je to dostačující, jako např. u méně obézních pacientů s přidruženými komplikacemi a vysokým operačním rizikem [174].

Z pohledu pacienta v České republice (ČR) je praktickou nevýhodou endoskopických metod oproti metodám chirurgickým jejich nedořešená úhrada z veřejného zdravotního pojištění. Díky aktivitám České gastroenterologické společnosti (ČGS) a Pracovní skupiny pro bariatrickou endoskopii ČGS došlo k zaregistrování dvou výkonů (15052 – Implantace

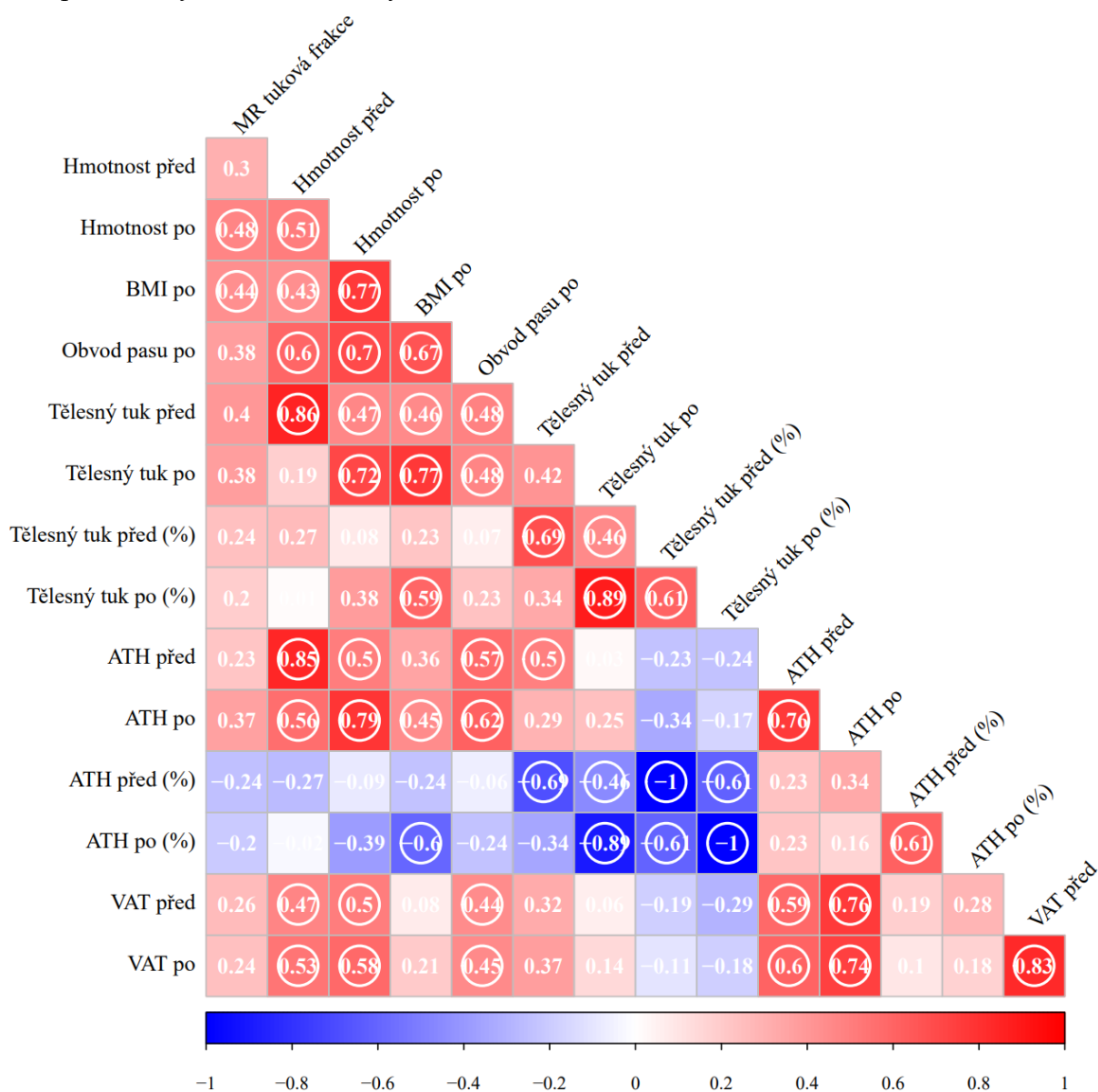
intragastričkého balónu a 15050 – Endoskopická gastroplikace) do Seznamu zdravotních výkonů Ministerstva zdravotnictví ČR. Dle popisu výkonů jsou tyto metody indikovány u spolupracujících pacientů s BMI nad 35 s komorbiditami, pro které mají vysoké riziko chirurgického zákroku, nebo redukce hmotnosti u nich významným způsobem sníží operační riziko nebo riziko celkové anestezie. Jedná se o pacienty s obezitou a komorbiditami a zákrok se neprovádí primárně z důvodu léčby obezity, ale z důvodu snížení operačního rizika. Indikace probíhá na základě rozhodnutí multidisciplinárního týmu ve složení chirurg, gastroenterolog a anesteziolog a na základě doporučení klinického psychologa. U IGB jsou indikováni pacienti s BMI >35, u gastroplikace s BMI >35 a komorbiditami, pro které mají vysoké riziko chirurgického zákroku. Výkon lze vykazovat v rámci centra vysoce specializované péče pro digestivní endoskopii [175], [176]. Plná úhrada nicméně prozatím nefunguje, protože akcesoria nejsou zapsána do číselníku zvlášť účtovaného materiálu (ZÚM). Cena těchto akcesorií přitom představuje hlavní finanční položku celého výkonu (např. v případě systému pro endoskopickou gastroplikaci asi 110 000 Kč). Zájemci o tuto léčbu v ČR tedy v současné době musí hradit výkon jako samoplátci, nebo musí být zařazeni do klinické studie. V krátkodobém časovém horizontu se ovšem očekává změna.

4. Závěr

Z výsledků měření tuku v pankreatu naší vlastní metodou pomocí MR lze usuzovat na vztah procentuálního zastoupení tuku v pankreatu s obecně vnímanými faktory sdruženými s obezitou, popř. přímo s aterogenním potenciálem. Naše metoda měření tuku v pankreatu pomocí MR však nezjistila žádné významné rozdíly v obsahu tuku v pankreatu mezi jedinci s MS a bez MS. Redukce hmotnosti snižující BMI na $<30 \text{ kg/m}^2$ vedla ke zlepšení metabolismu glukózy a lipidů, přičemž u těchto pacientů nebyla zaznamenána žádná steatóza pankreatu. Zdá se, že redukce celkové tělesné tukové tkáně vede nejen ke změnám metabolických funkcí, ale mohla by mít pravděpodobně vliv i na pankreatickou steatózu. Pacienti se steatózou pankreatu by měli být podrobně vyšetřeni a následně adekvátně léčeni včetně terapie obezity a dalších komponent MS. Tato zjištění však vyžadují prospektivní sledování těchto typů pacientů. Změny ve sledovaných antropometrických a biochemických veličinách po bariatrických zákrocích potvrzují jejich efektivitu při léčbě obezity, MS a některých jeho složek a opodstatňují moderní termíny metabolická chirurgie a metabolická endoskopie.

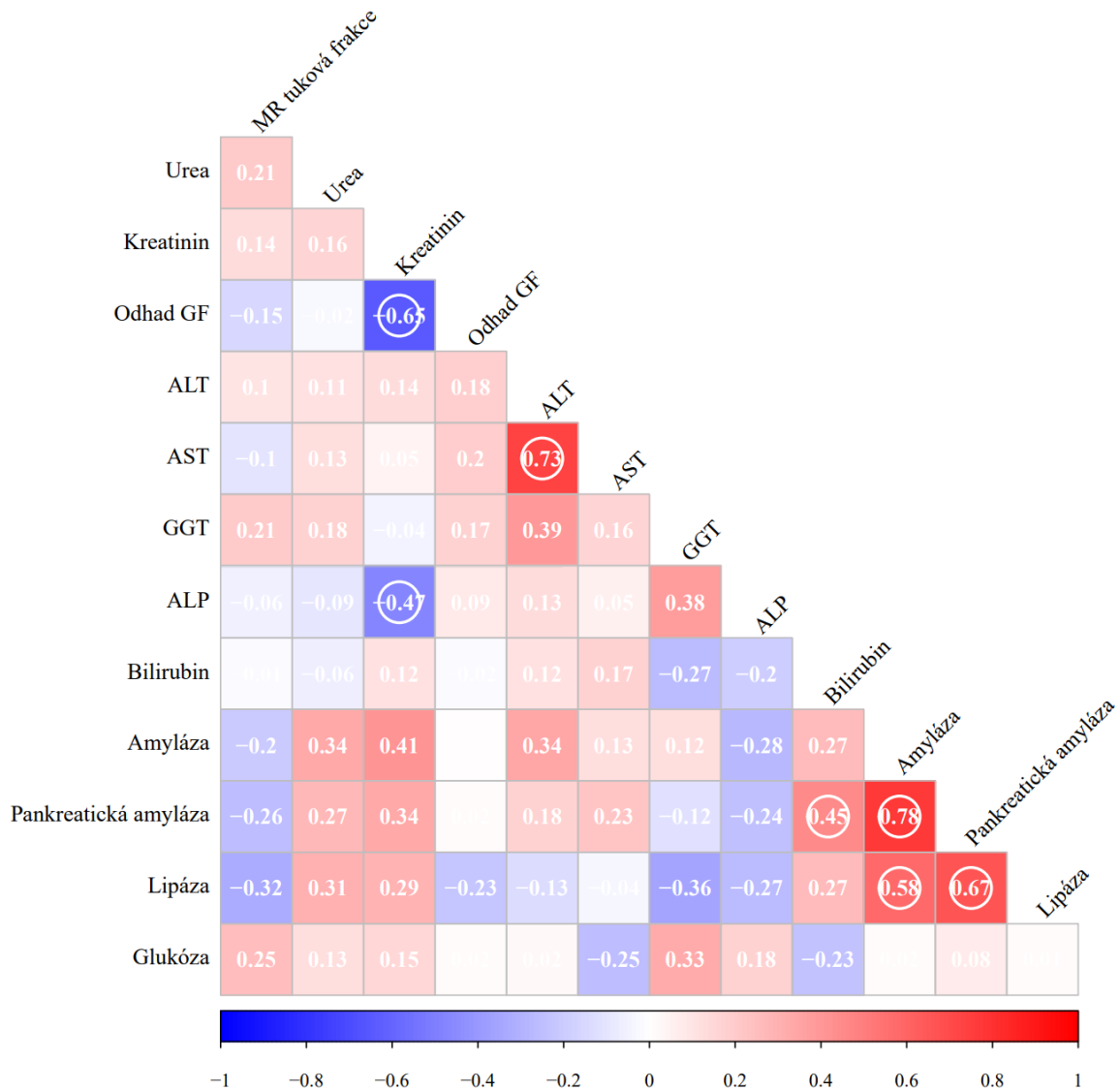
5. Přílohy práce

Graf 1 Korelace hodnot MR tukové frakce pankreatu s jednotlivými sledovanými antropometrickými a biochemickými veličinami.



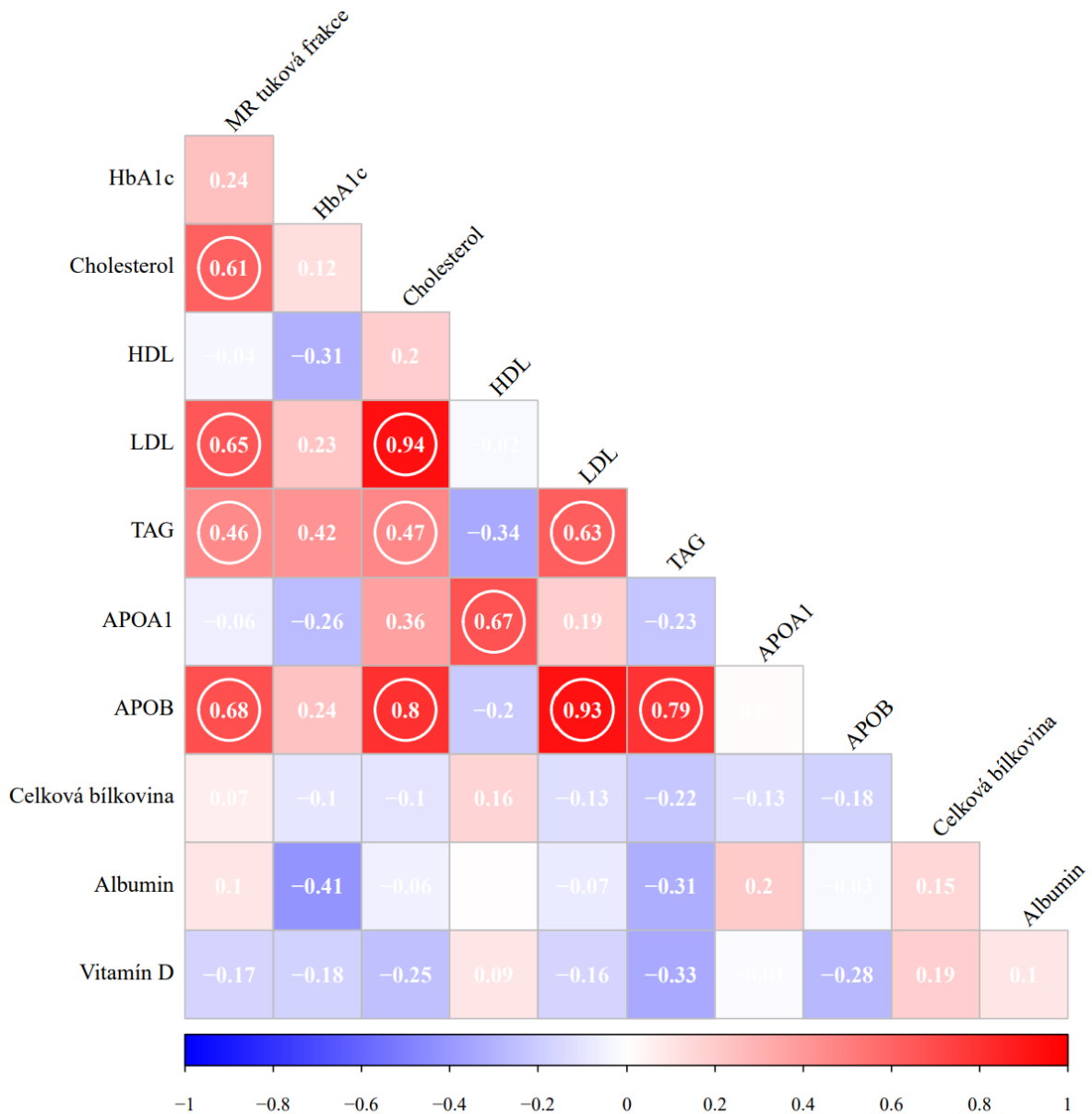
Graf vyjadřuje formu korelační matice. Na grafech korelace jsou vyznačeny koeficienty kladné nebo záporné korelace. V jednotlivých čtverečcích jsou korelační koeficienty. Ty v kroužku jsou pak statisticky významné. Neení-li uvedeno jinak, jedná se vždy o veličinu měřenou po bariatrickém zákroku. BMI: Body Mass Index; ATH: aktivní tělesná hmota; VAT: viscerální tuková tkáň

Graf 2 Korelace hodnot MR tukové frakce pankreatu s jednotlivými sledovanými antropometrickými a biochemickými veličinami.



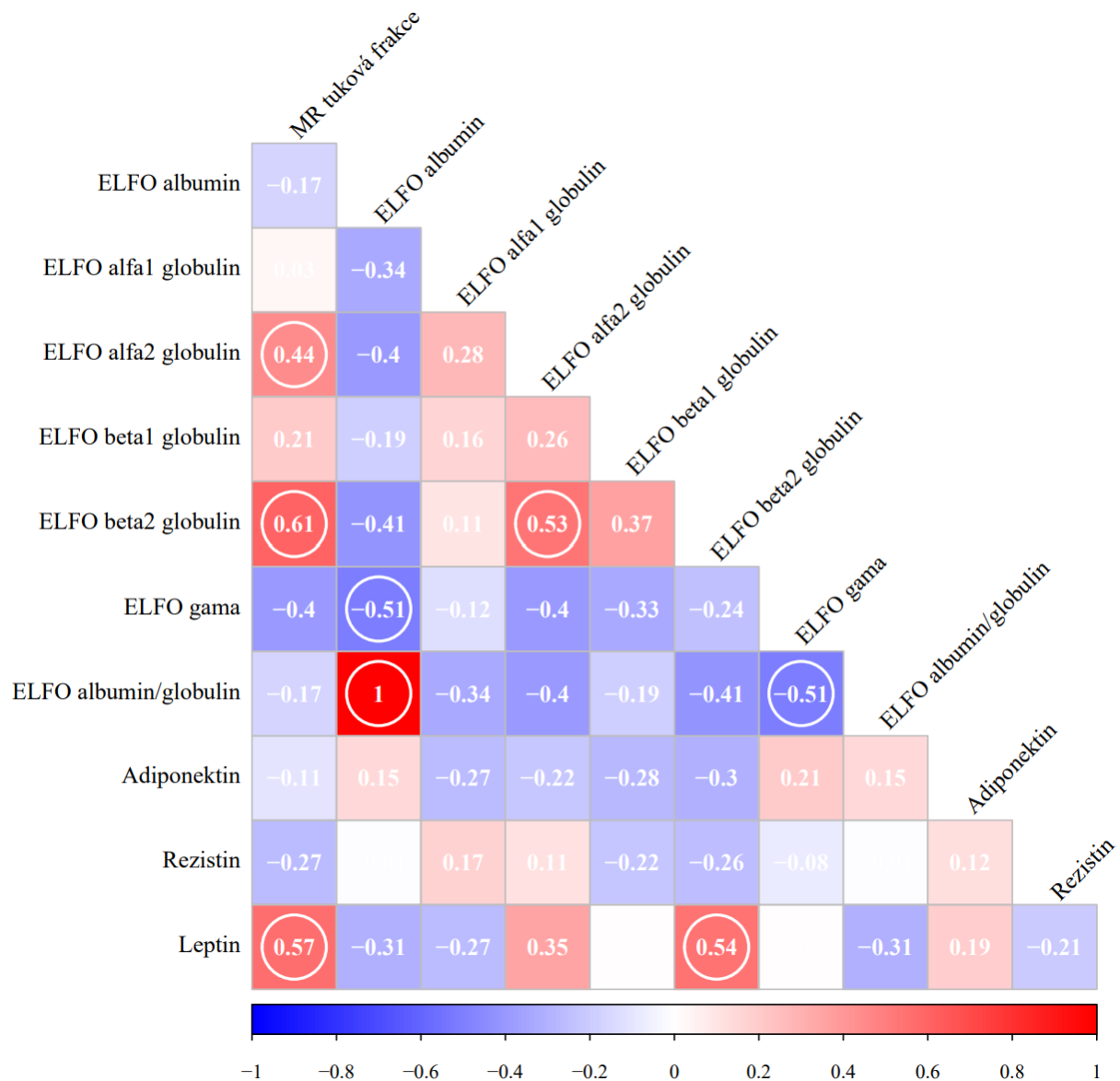
Graf vyjadřuje formu korelační matice. Na grafech korelace jsou vyznačeny koeficienty kladné nebo záporné korelace. V jednotlivých čtverečcích jsou korelační koeficienty. Ty v kroužku jsou pak statisticky významné. Není-li uvedeno jinak, jedná se vždy o veličinu měřenou po bariatrickém zákroku. GF: glomerulární filtrace

Graf 3 Korelace hodnot MR tukové frakce pankreatu s jednotlivými sledovanými antropometrickými a biochemickými veličinami.



Graf vyjadřuje formu korelační matice. Na grafech korelace jsou vyznačeny koeficienty kladné nebo záporné korelace. V jednotlivých čtverečcích jsou korelační koeficienty. Ty v kroužku jsou pak statisticky významné. Není-li uvedeno jinak, jedná se vždy o veličinu měřenou po bariatrickém zákroku. HDL: lipoproteiny s vysokou hustotou; LDL: lipoproteiny s nízkou hustotou; TAG: triacylglyceroly; APOA1: apolipoprotein A1; APOB: apolipoprotein B

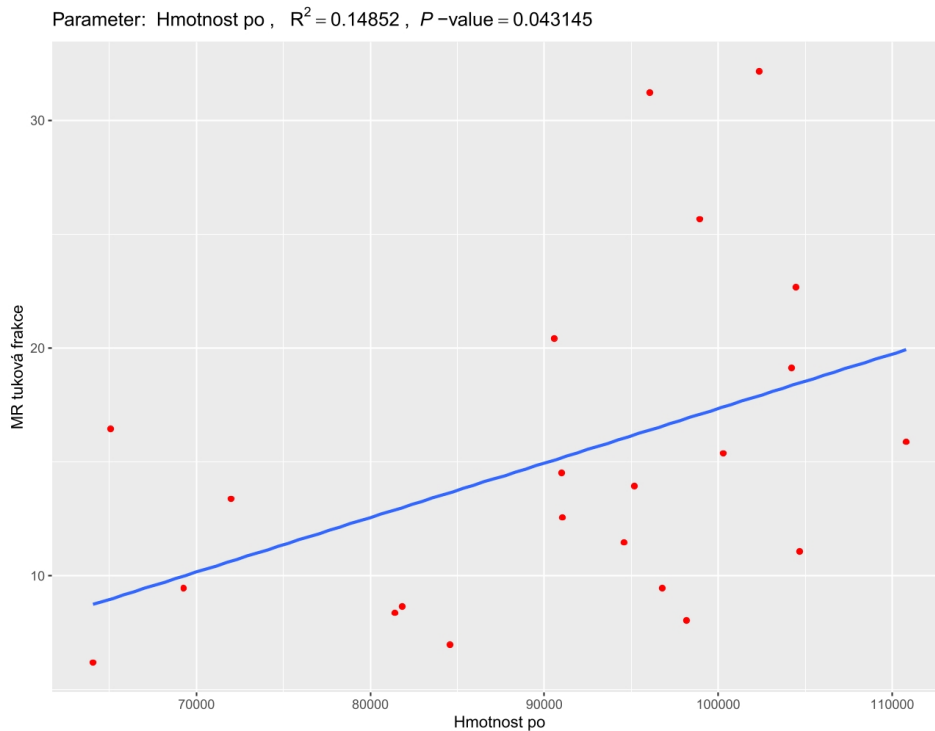
Graf 4 Korelace hodnot MR tukové frakce pankreatu s jednotlivými sledovanými antropometrickými a biochemickými veličinami.



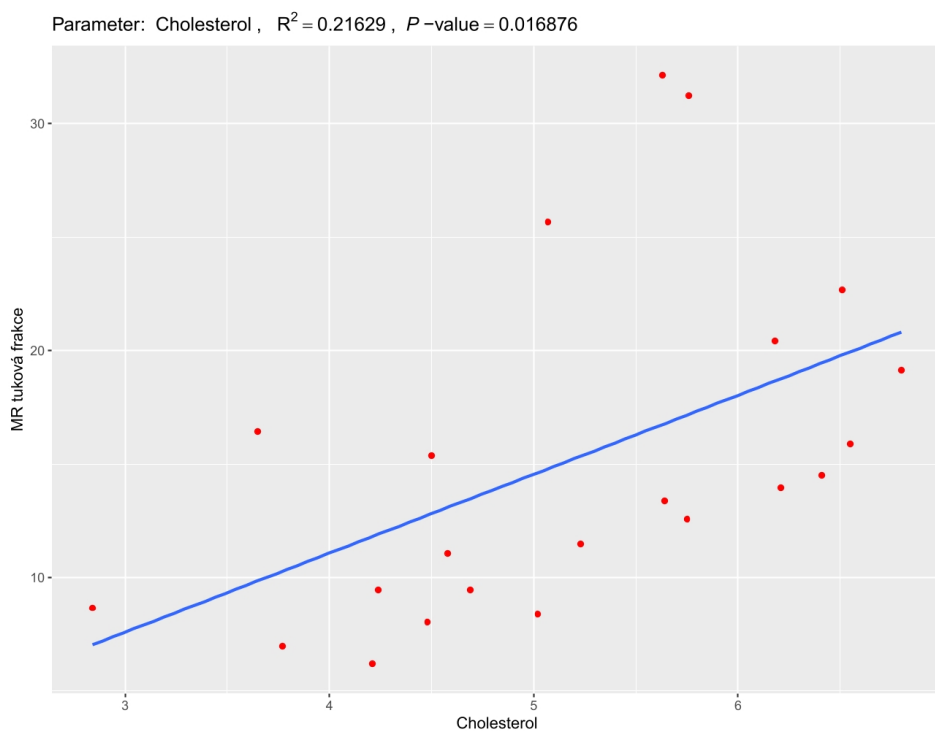
Graf vyjadřuje formu korelační matice. Na grafech korelace jsou vyznačeny koeficienty kladné nebo záporné korelace. V jednotlivých čtverečcích jsou korelační koeficienty. Ty v kroužku jsou pak statisticky významné. Není-li uvedeno jinak, jedná se vždy o veličinu měřenou po bariatrickém zákroku.

Grafy 5-10 Regresní modely pro statisticky významnou ($p < 0,05$) pozitivní regresi MR pankreatické tukové frakce a sledovaných antropometrických a biochemických veličin. Statistická významnost je dána p hodnotou a síla regrese je dána hodnotou R^2 (čím blíže 1, tím je silnější). Není-li uvedeno jinak, jedná se vždy o veličinu měřenou po bariatrickém zákroku.

Graf 5 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a hmotnosti po zákroku.

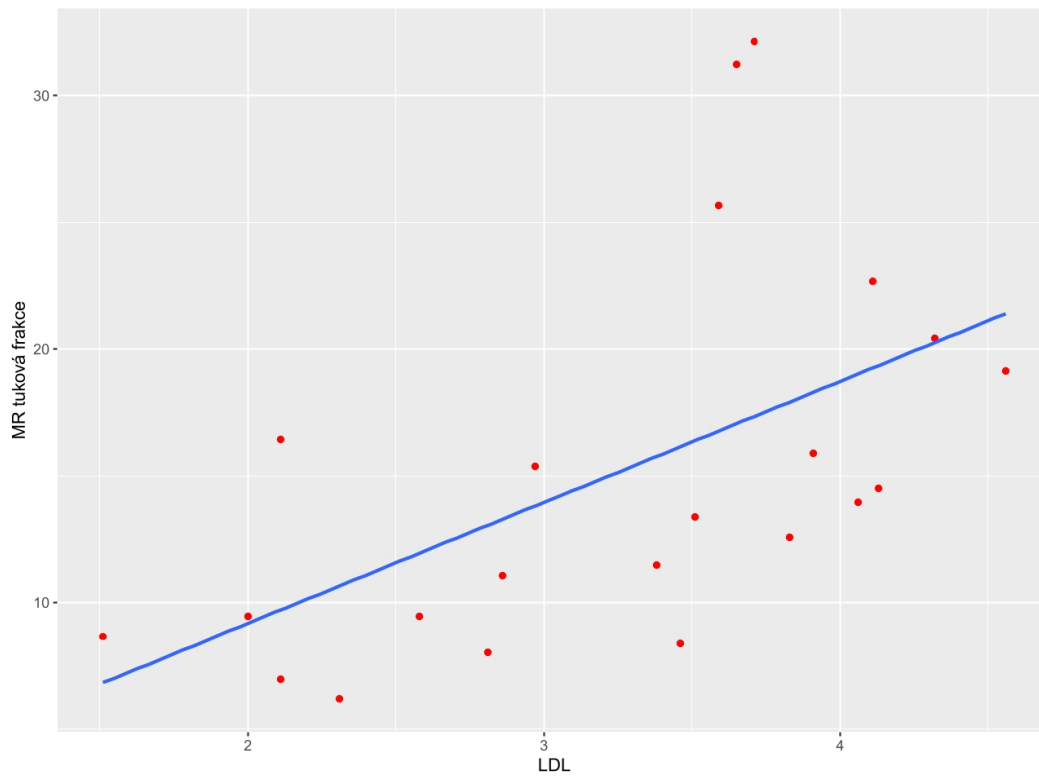


Graf 6 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a celkového cholesterolu.



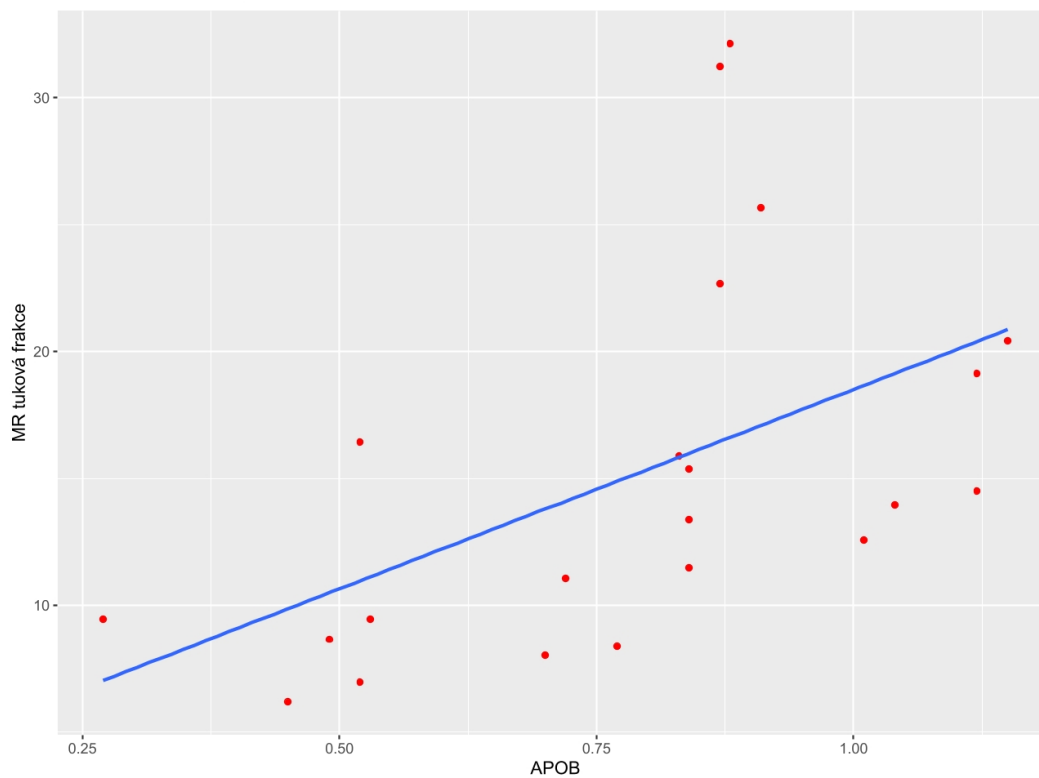
Graf 7 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a LDL cholesterolu.

Parameter: LDL , $R^2 = 0.26947$, P -value = 0.0077863



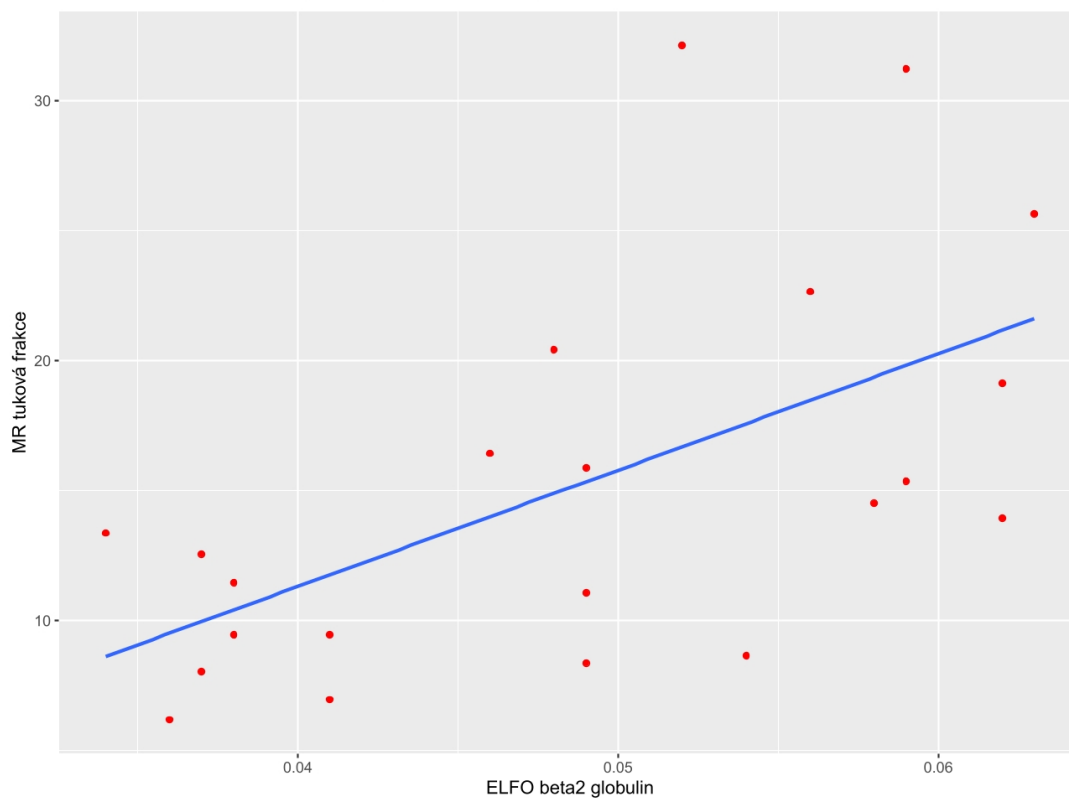
Graf 8 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a apolipoproteinu B (APOB).

Parameter: APOB , $R^2 = 0.22111$, P -value = 0.015757



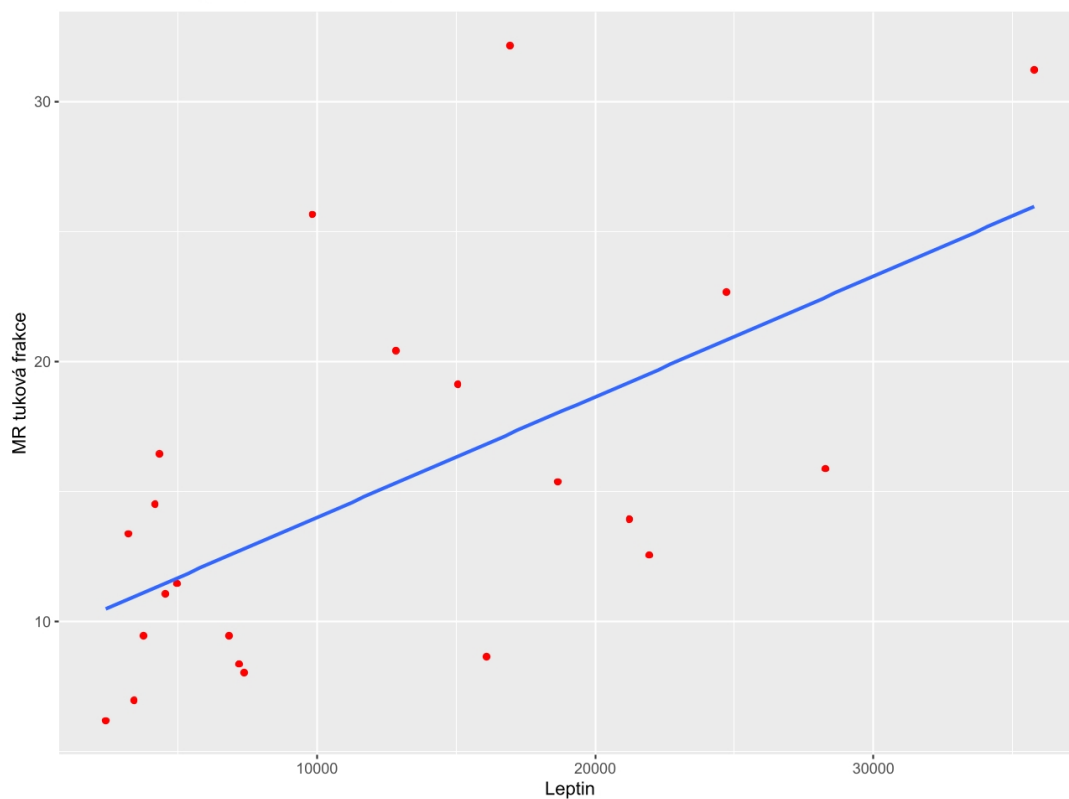
Graf 9 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a ELFO beta2 globulinu.

Parameter: ELFO beta2 globulin , $R^2 = 0.30742$, $P\text{-value} = 0.0043674$



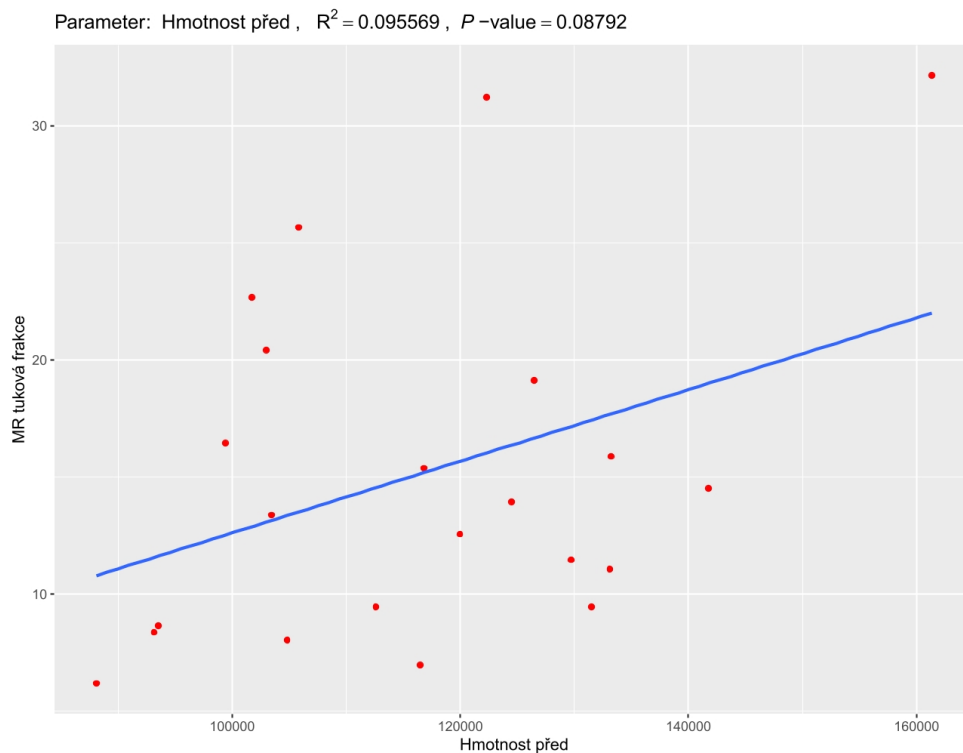
Graf 10 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a leptinu.

Parameter: Leptin , $R^2 = 0.3176$, $P\text{-value} = 0.0037244$

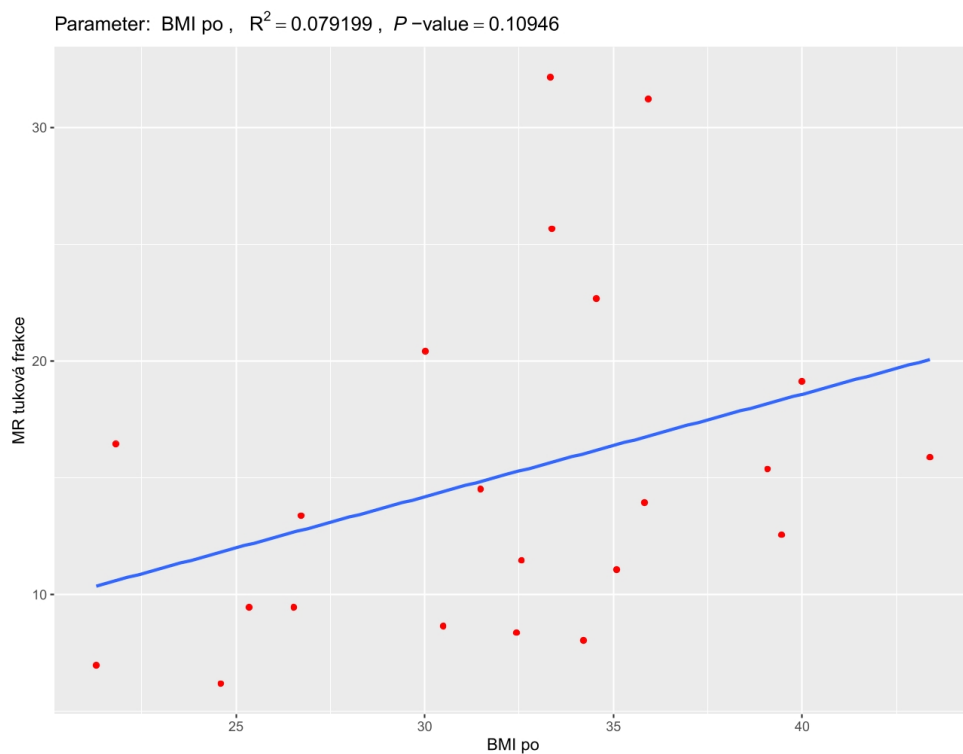


Grafy 11-50 Regresní modely pro ostatní sledované veličiny bez reprezentativní regrese (R^2 nebylo $> 0,1$ nebo nebylo $< -0,1$), či statistické významnosti. Není-li uvedeno jinak, jedná se vždy o veličinu měřenou po bariatrickém zákroku.

Graf 11 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a hmotnosti před zákrokem.

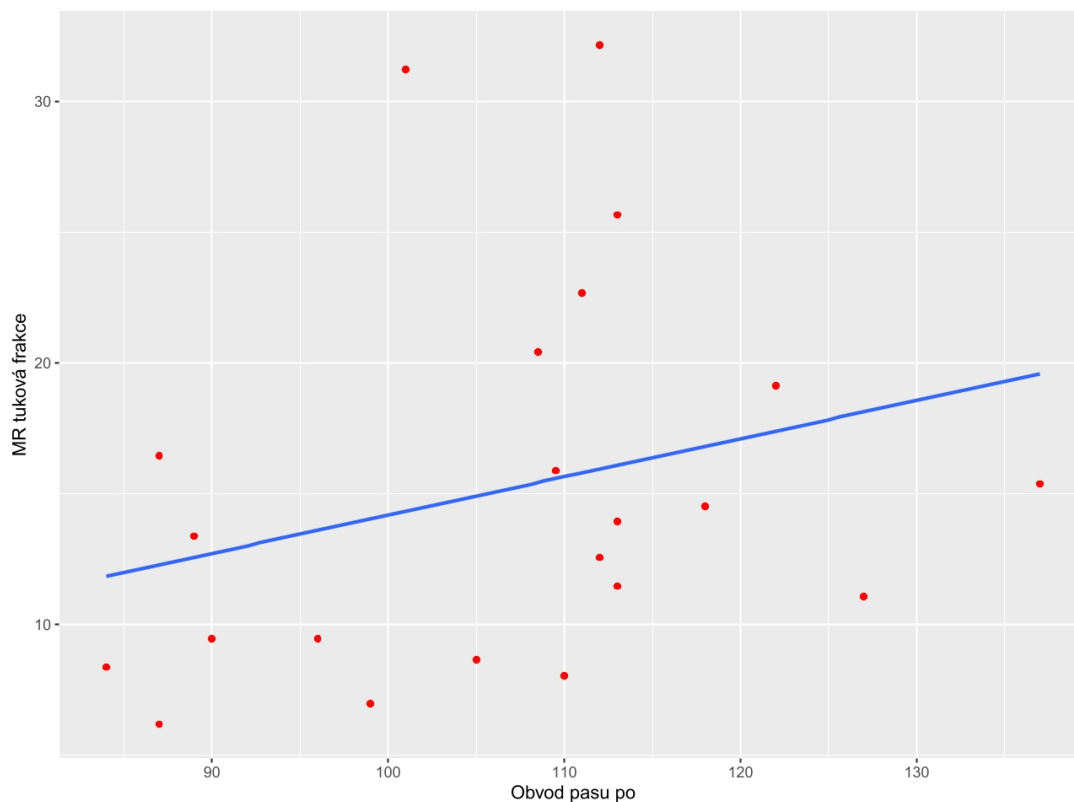


Graf 12 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a BMI po zákroku.



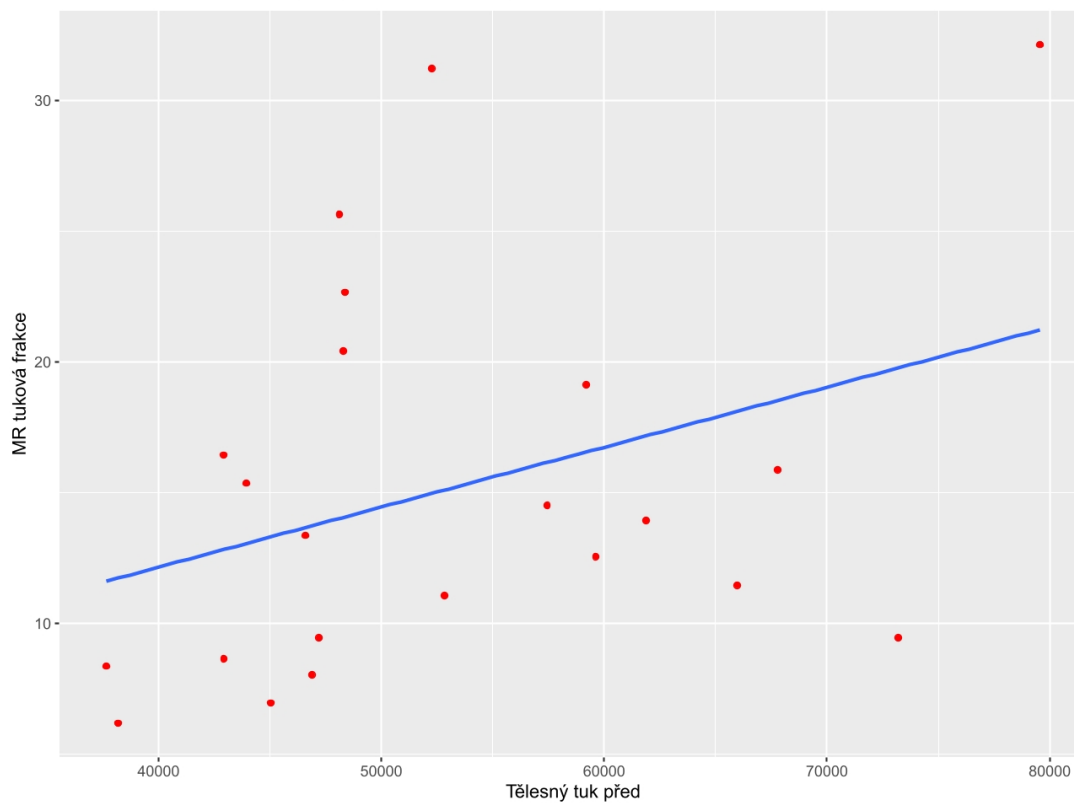
Graf 13 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a obvodu pasu po zákroku.

Parameter: Obvod pasu po , $R^2 = 0.027812$, $P\text{-value} = 0.22034$



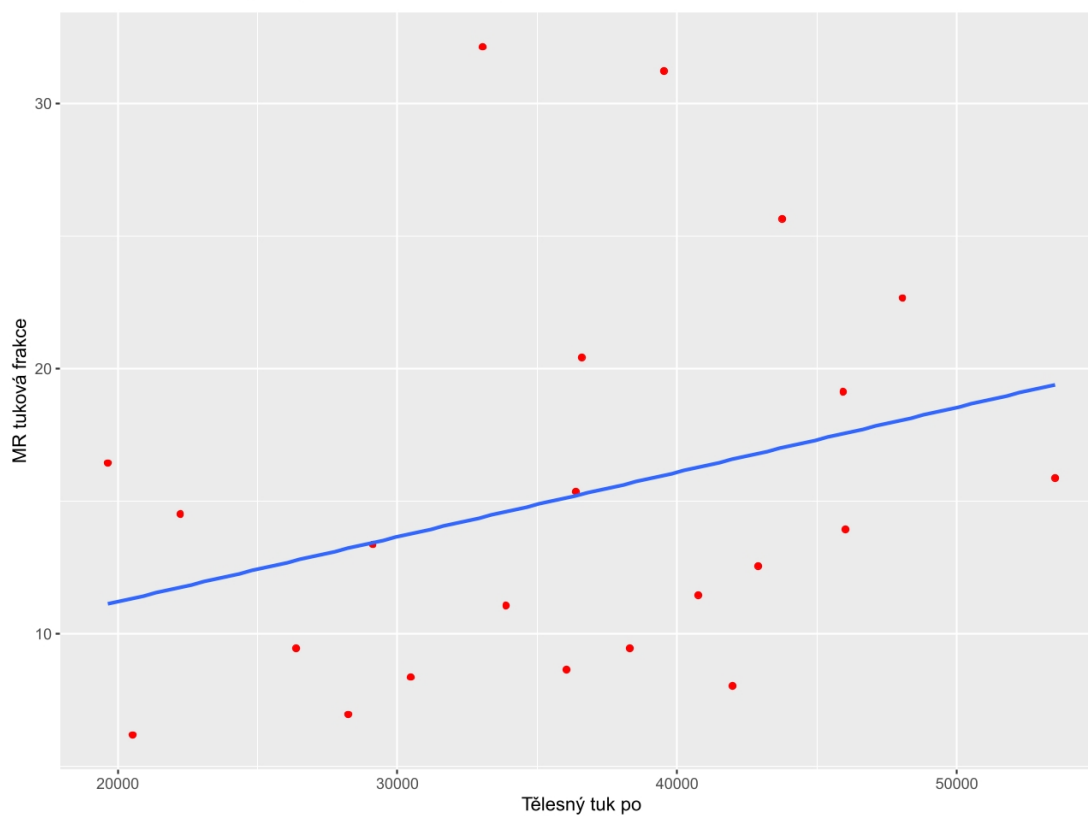
Graf 14 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a tělesného tuku před zákrokem.

Parameter: Tělesný tuk před , $R^2 = 0.077739$, $P\text{-value} = 0.11163$



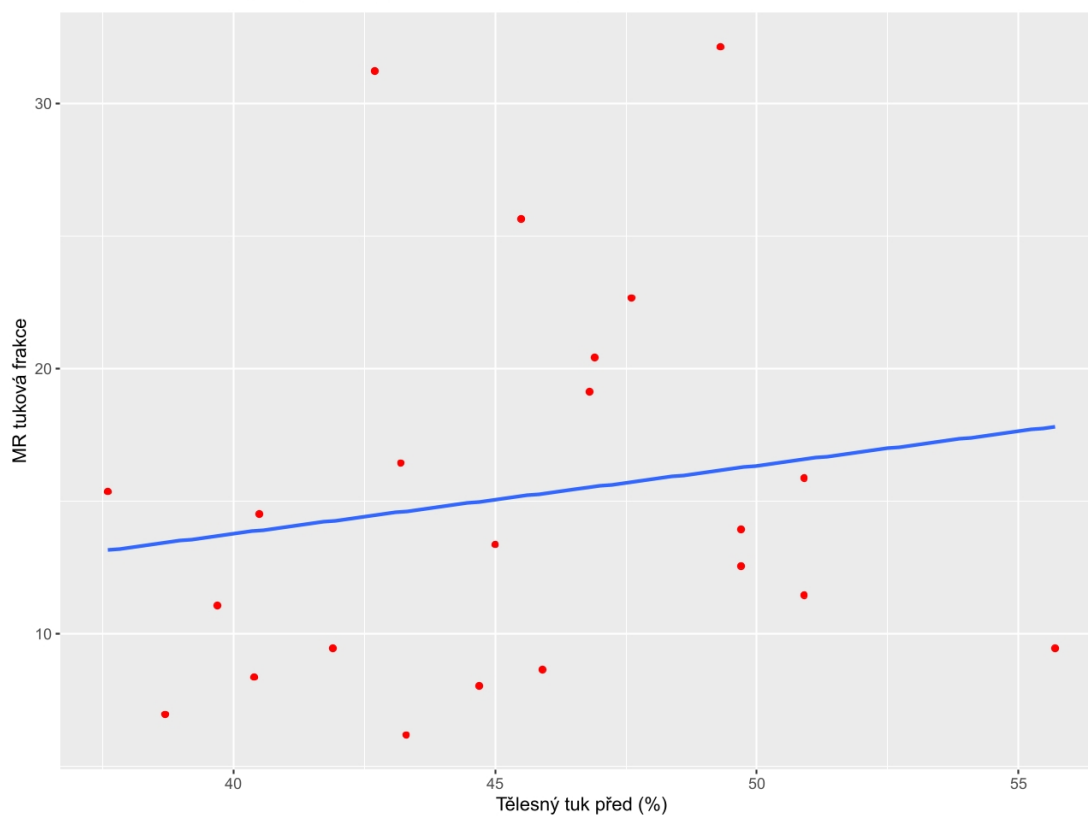
Graf 15 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a tělesného tuku po zákroku.

Parameter: Tělesný tuk po , $R^2 = 0.046529$, P -value = 0.17016



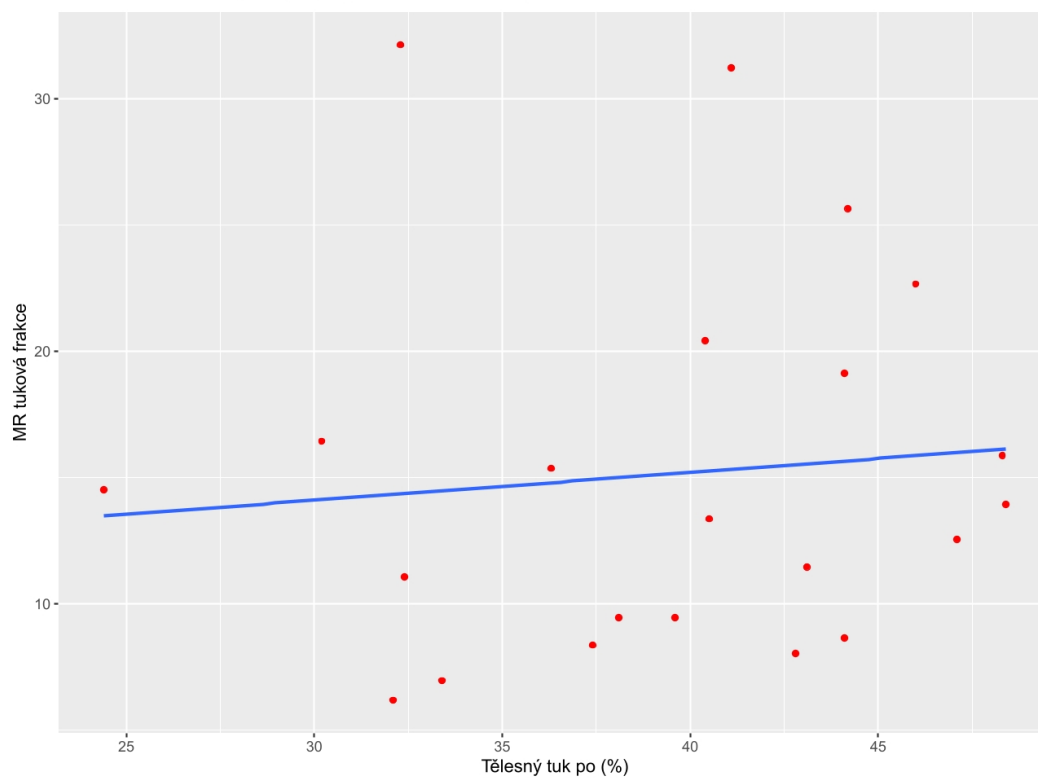
Graf 16 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a tělesného tuku před zákrokem (%).

Parameter: Tělesný tuk před (%) , $R^2 = -0.023146$, P -value = 0.47713



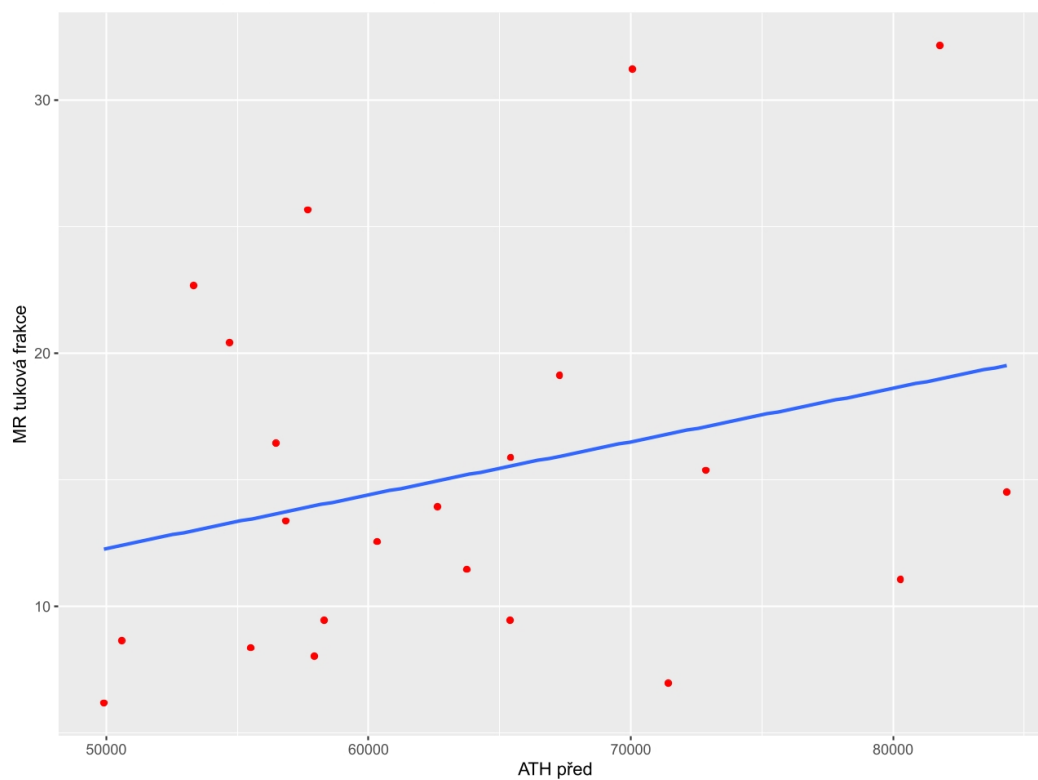
Graf 17 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a tělesného tuku po zákroku (%).

Parameter: Tělesný tuk po (%), $R^2 = -0.040344$, $P\text{-value} = 0.67118$

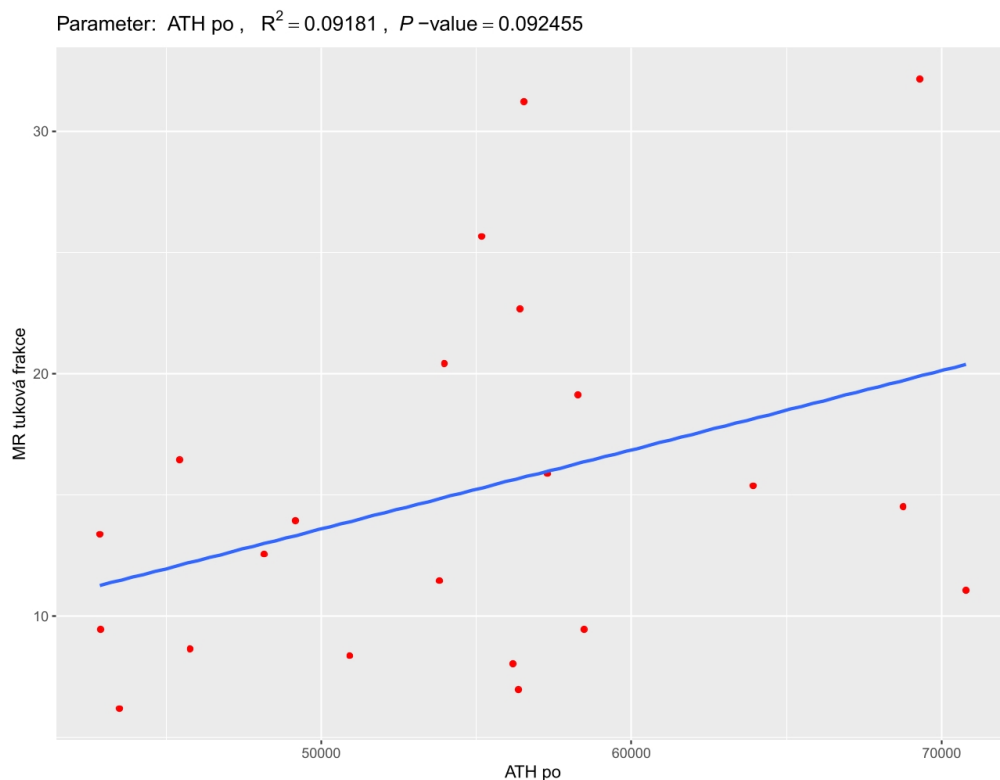


Graf 18 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a aktivní tělesné hmoty (ATH) před zákrokem.

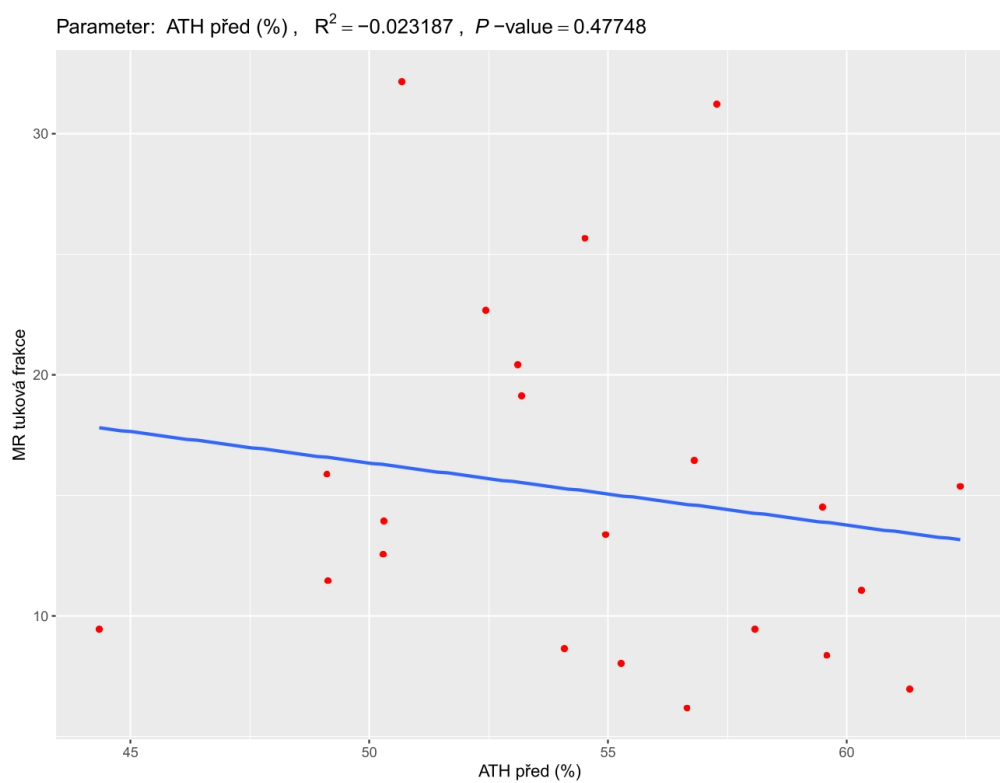
Parameter: ATH před, $R^2 = 0.033027$, $P\text{-value} = 0.2049$



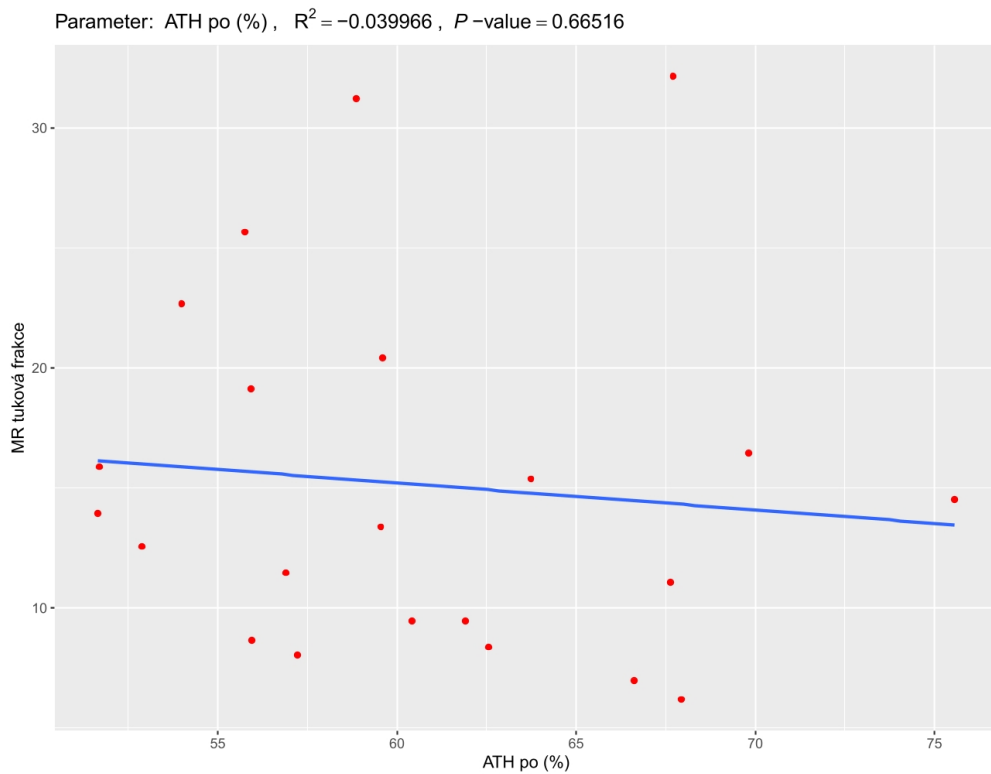
Graf 19 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a aktivní tělesné hmoty (ATH) po zákroku.



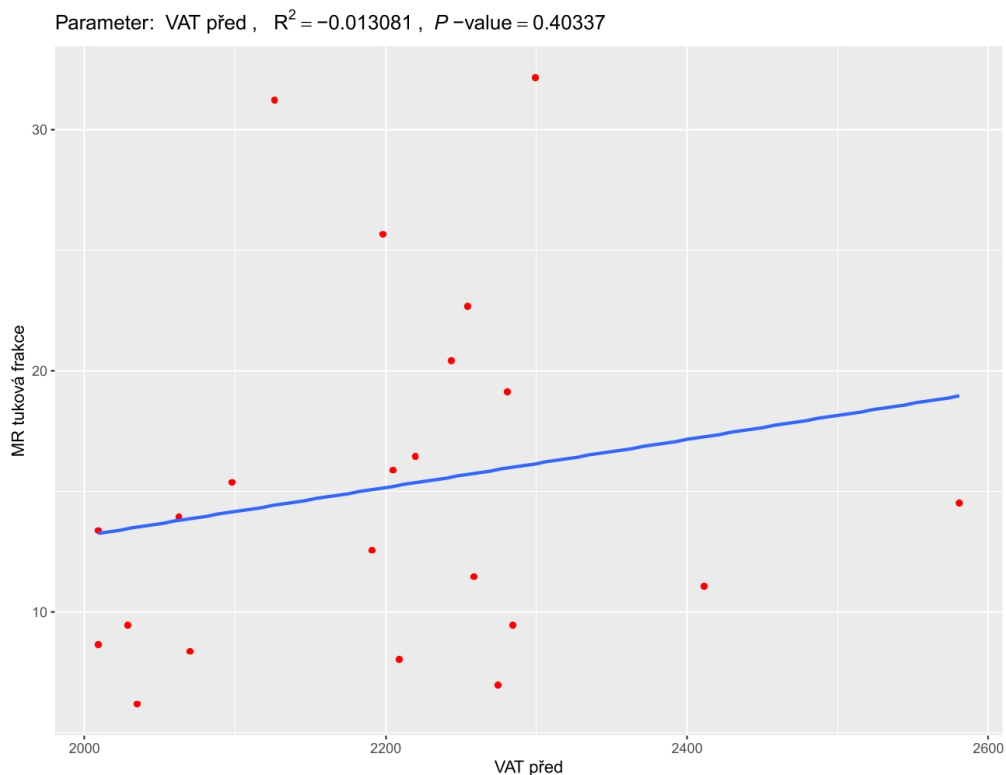
Graf 20 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a aktivní tělesné hmoty (ATH) před zákrokem (%).



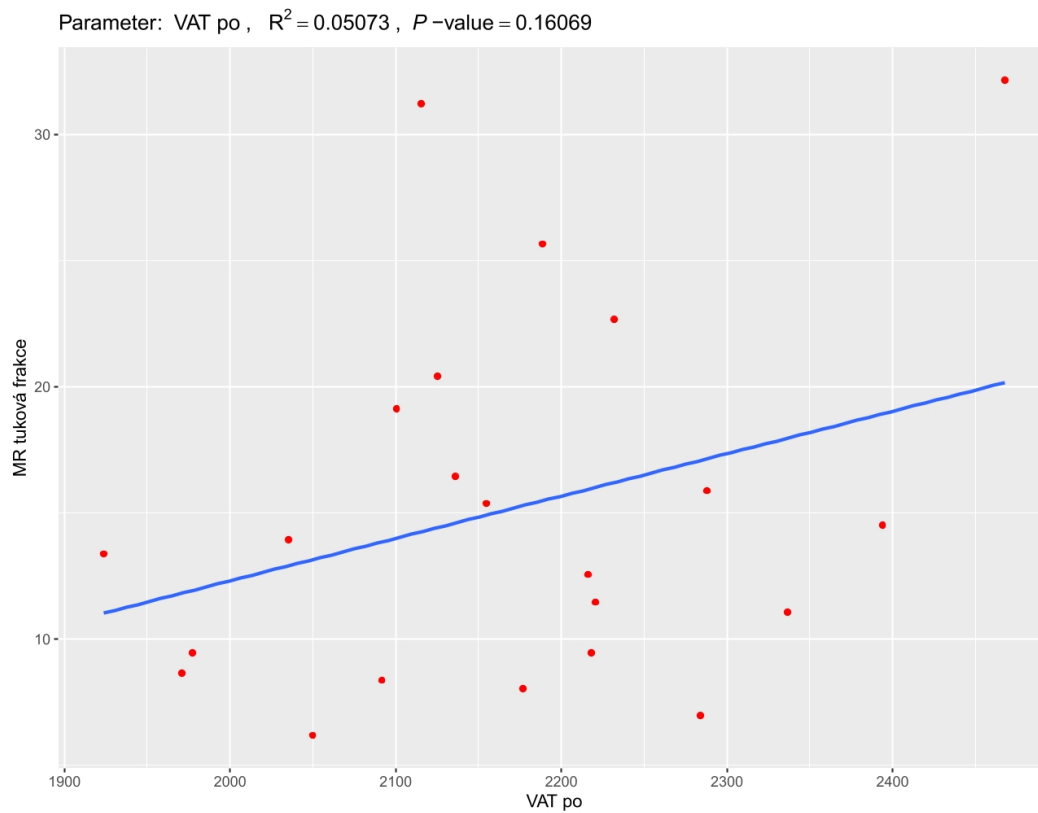
Graf 21 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a aktivní tělesné hmoty (ATH) po zákroku (%).



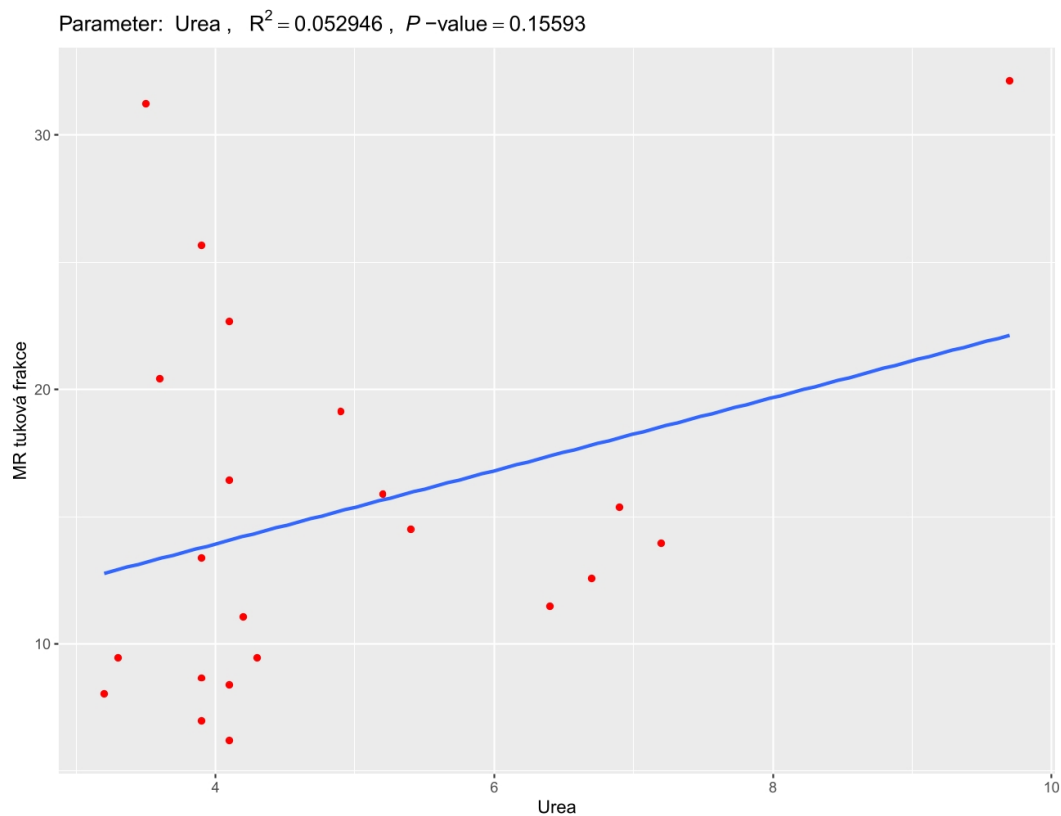
Graf 22 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a viscerální tukové tkáně (VAT) před zákrokem.



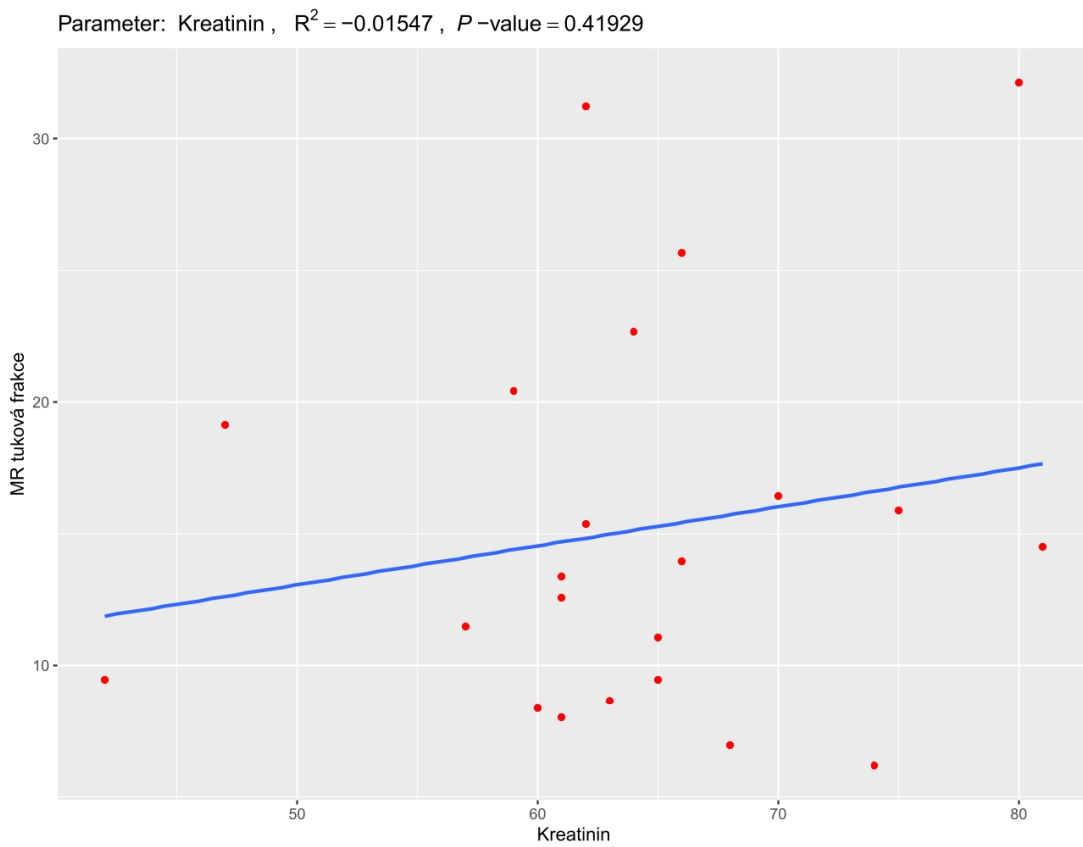
Graf 23 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a viscerální tukové tkáně (VAT) po zákroku.



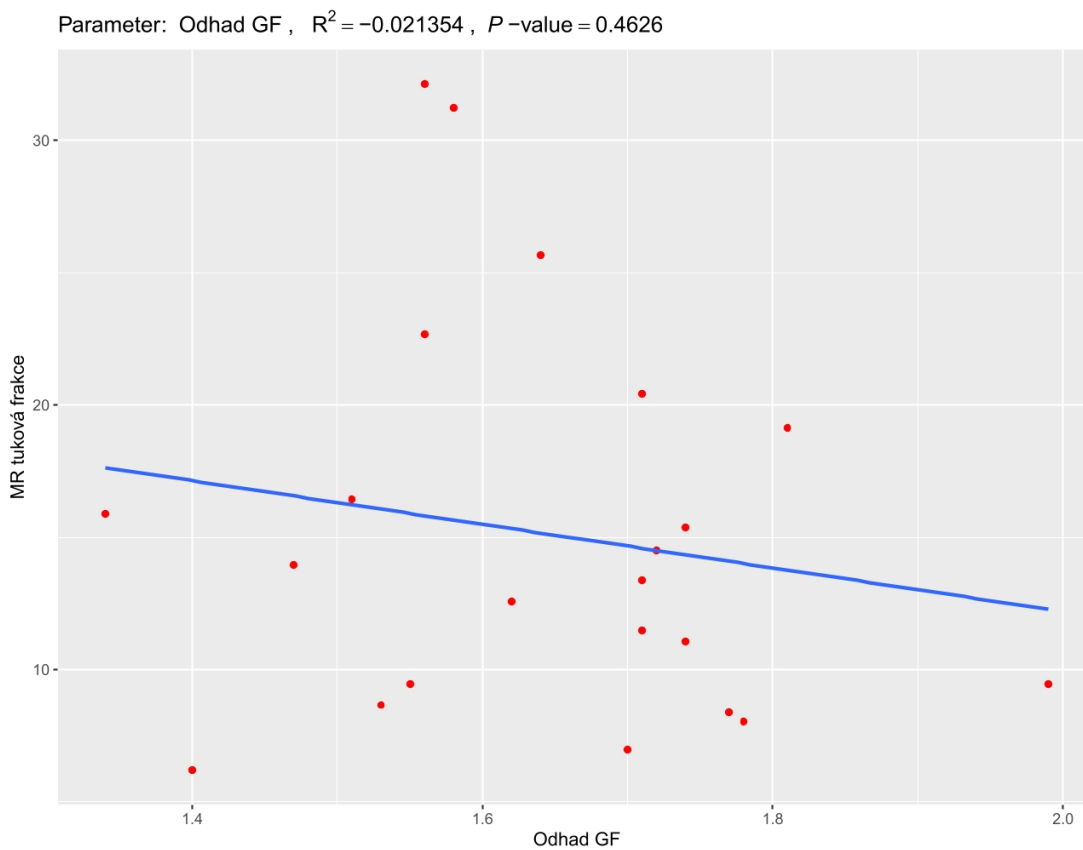
Graf 24 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a urey.



Graf 25 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a kreatininu.

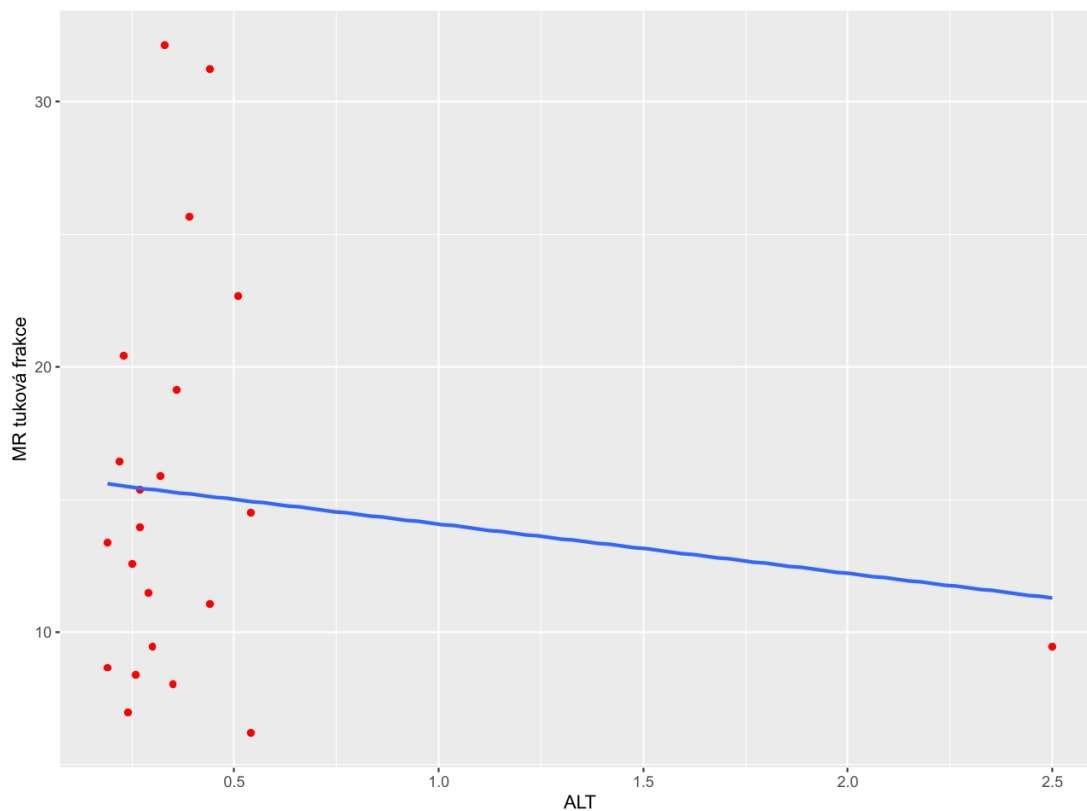


Graf 26 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a odhadu glomerulární filtrace (GF).



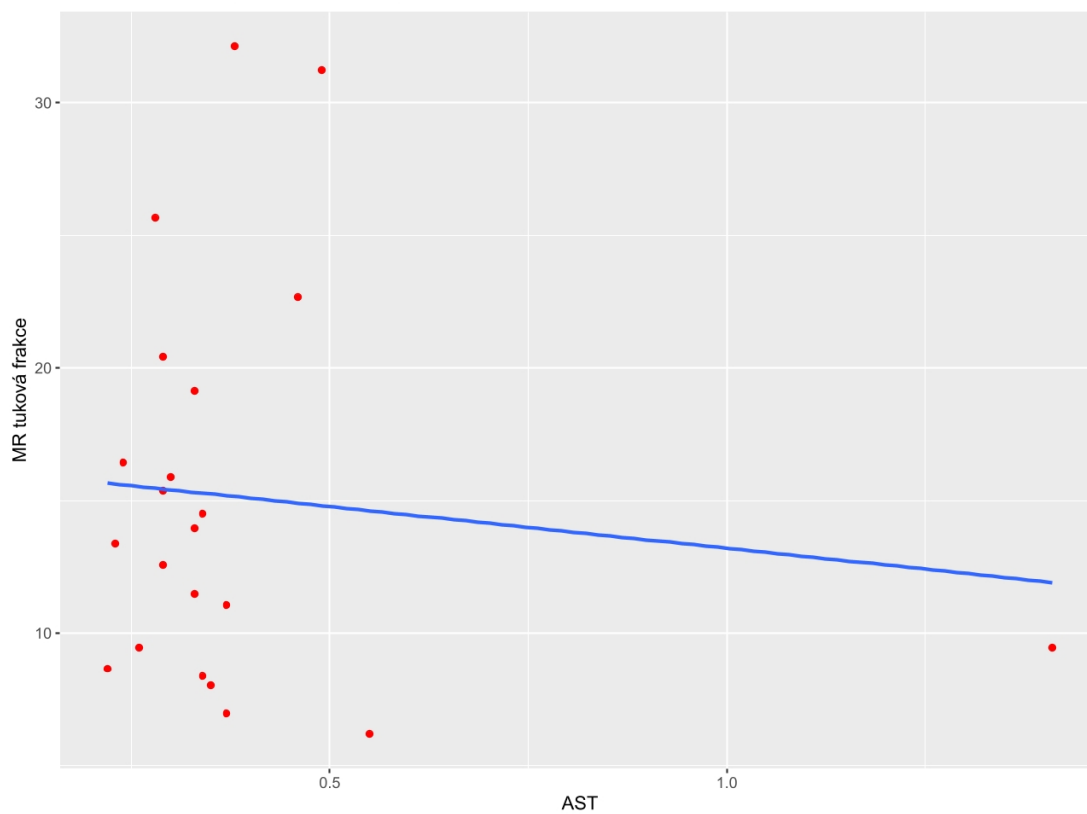
Graf 27 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a ALT.

Parameter: ALT , $R^2 = -0.035095$, $P\text{-value} = 0.59743$



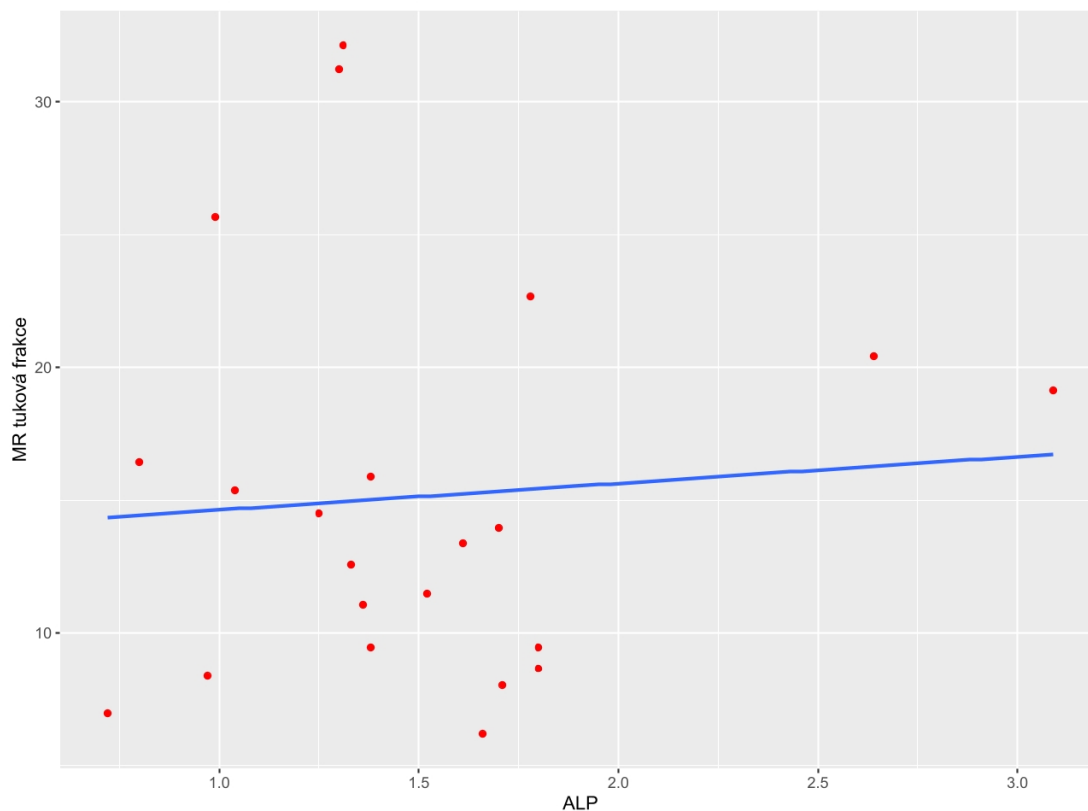
Graf 28 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a AST.

Parameter: AST , $R^2 = -0.03879$, $P\text{-value} = 0.64725$



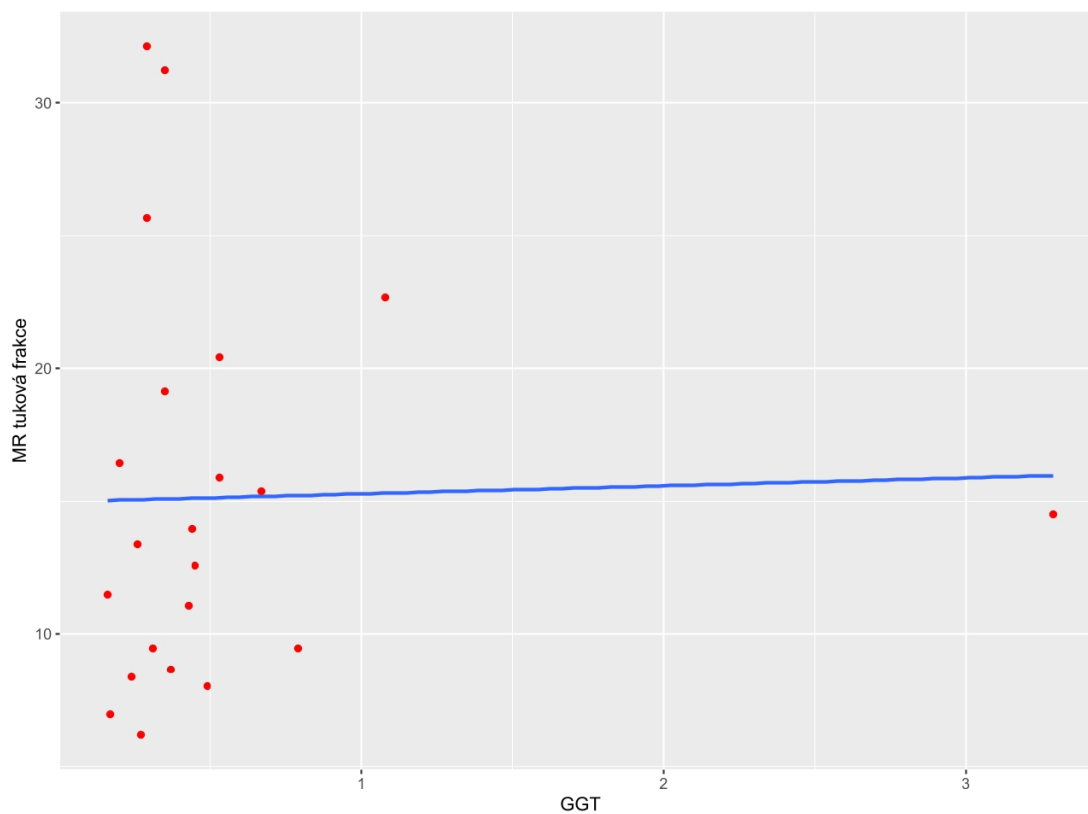
Graf 29 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a ALP.

Parameter: ALP, $R^2 = -0.044258$, $P\text{-value} = 0.74363$



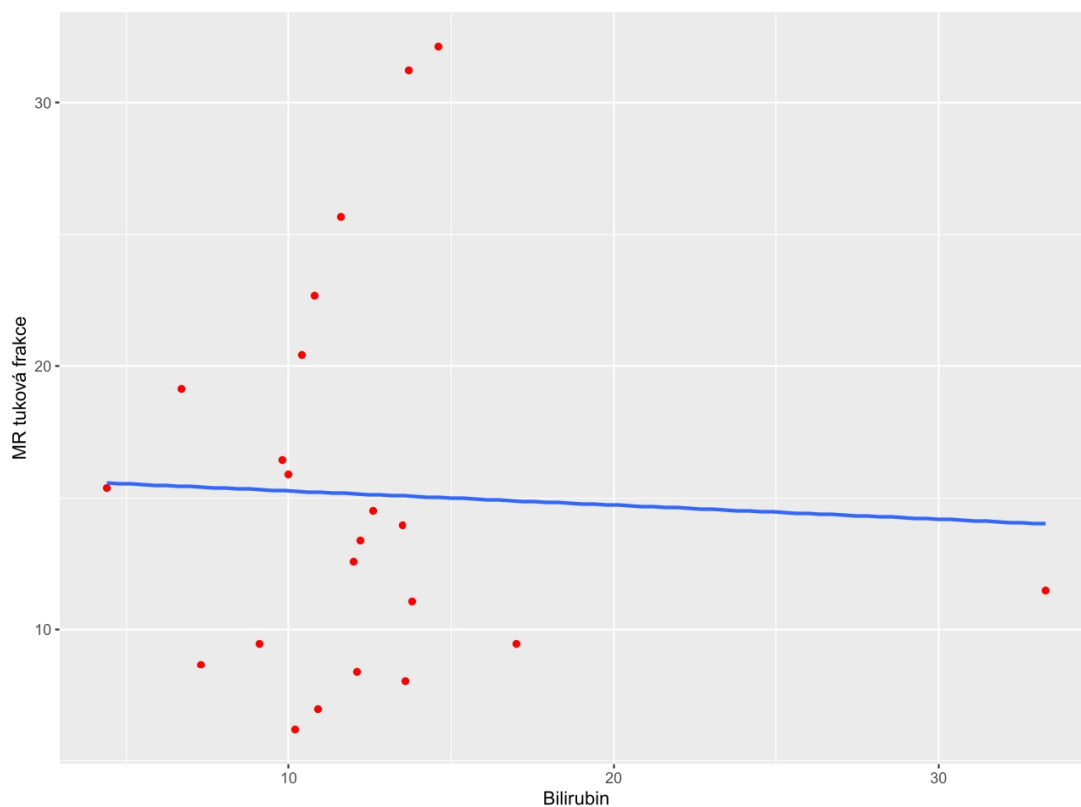
Graf 30 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a GGT.

Parameter: GGT, $R^2 = -0.049268$, $P\text{-value} = 0.90714$



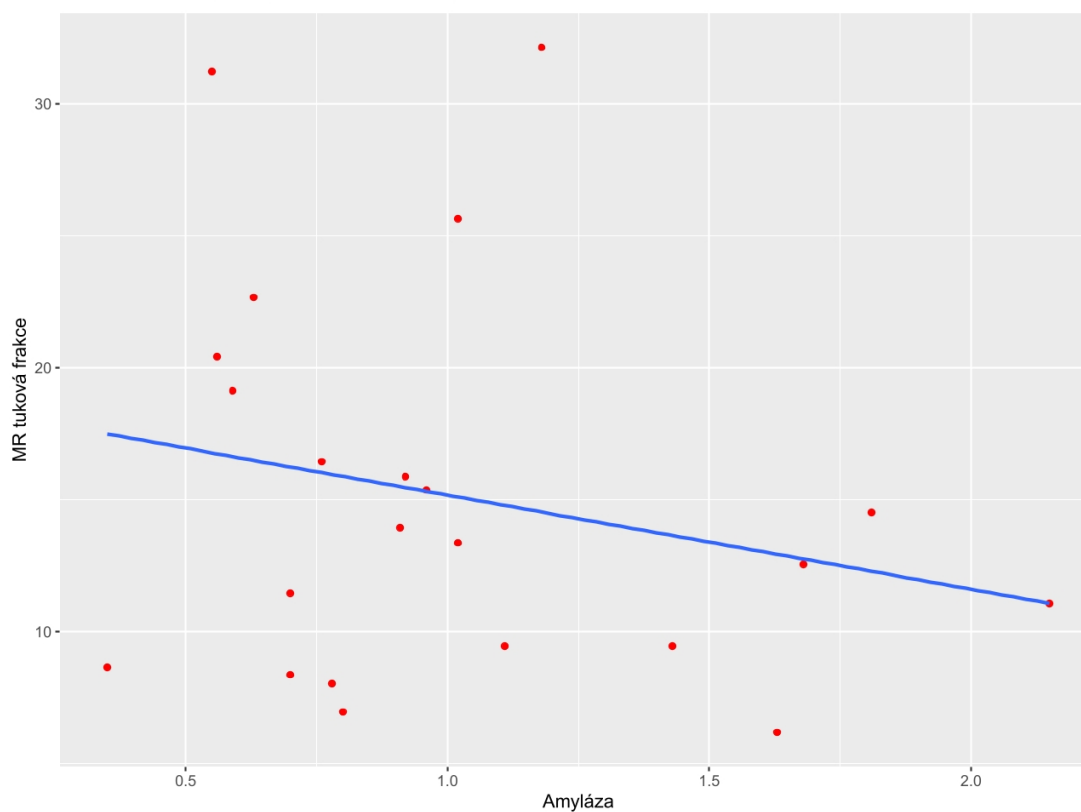
Graf 31 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a bilirubinu.

Parameter: Bilirubin , $R^2 = -0.048347$, P -value = 0.86085



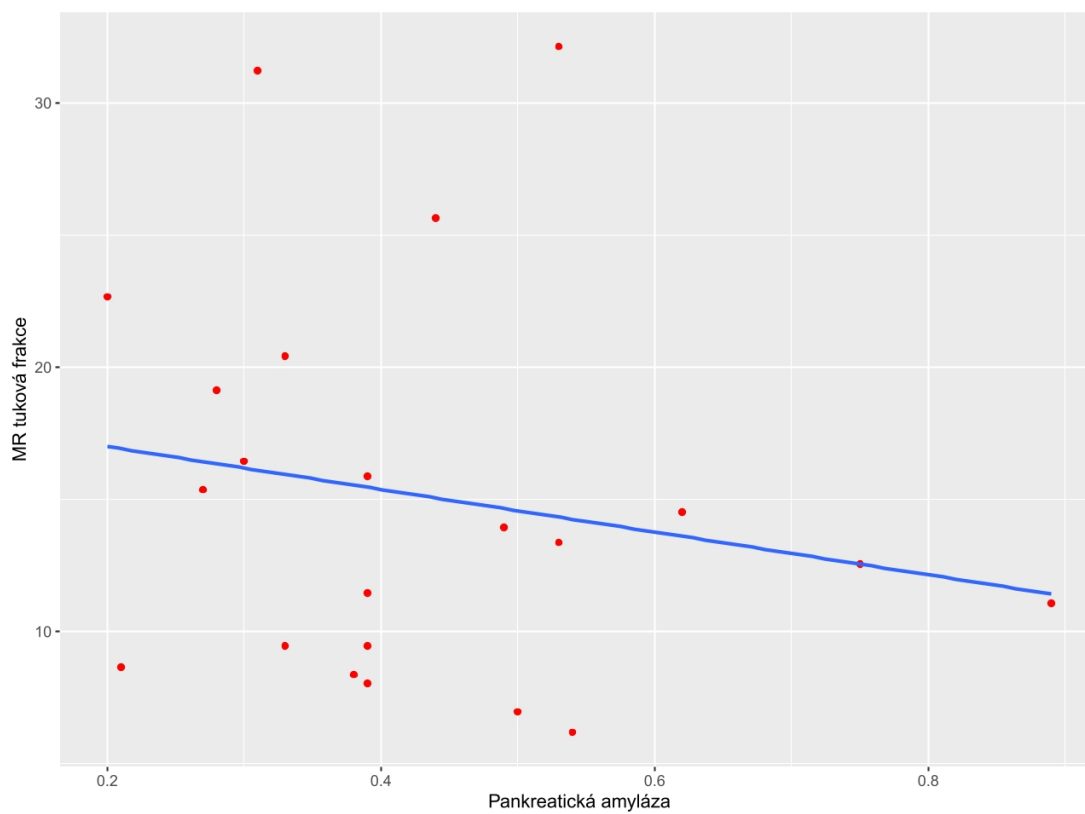
Graf 32 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a amylázy.

Parameter: Amyláza , $R^2 = 0.0023567$, P -value = 0.31783



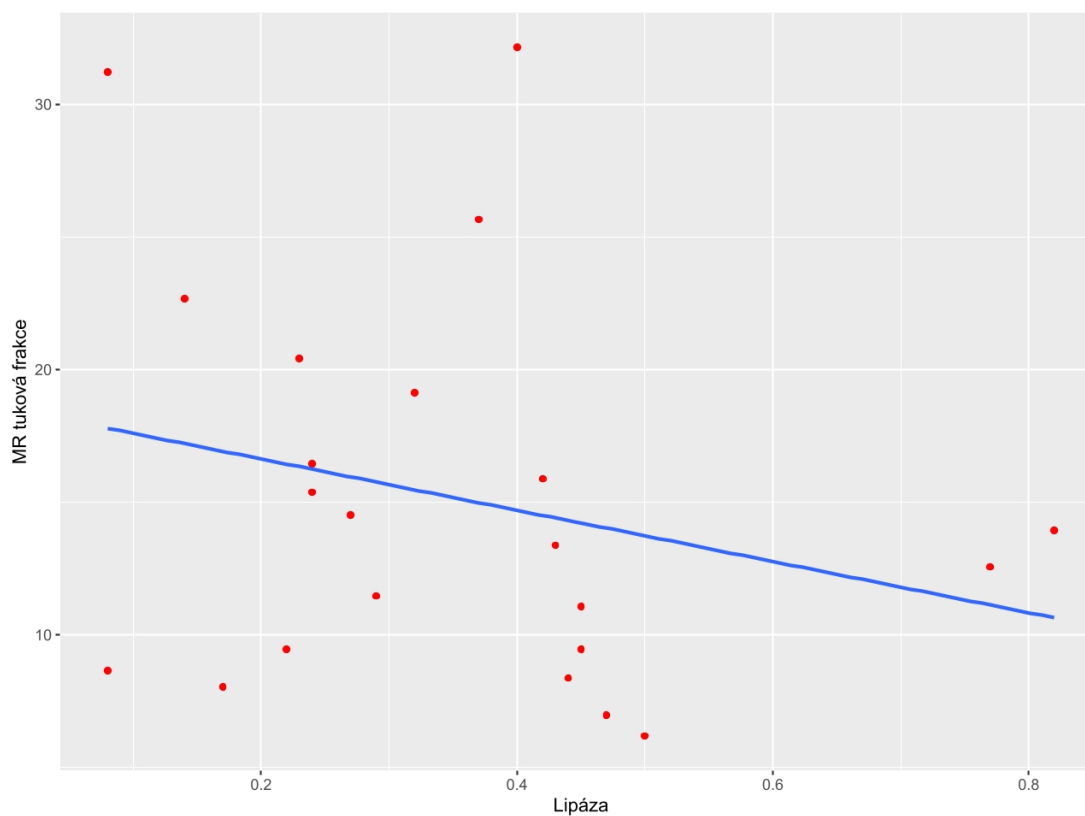
Graf 33 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a pankreatické amylázy.

Parameter: Pankreatická amyláza , $R^2 = -0.014303$, $P\text{-value} = 0.4114$



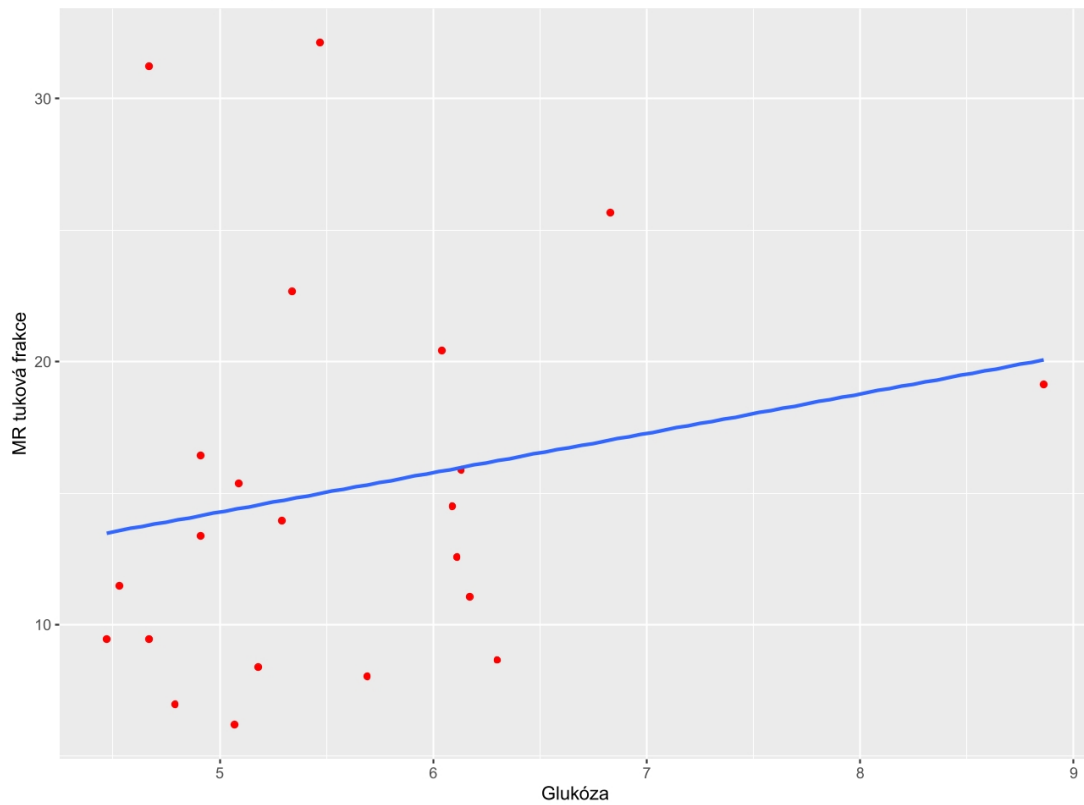
Graf 34 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a lipázy.

Parameter: Lipáza , $R^2 = 0.014994$, $P\text{-value} = 0.26421$



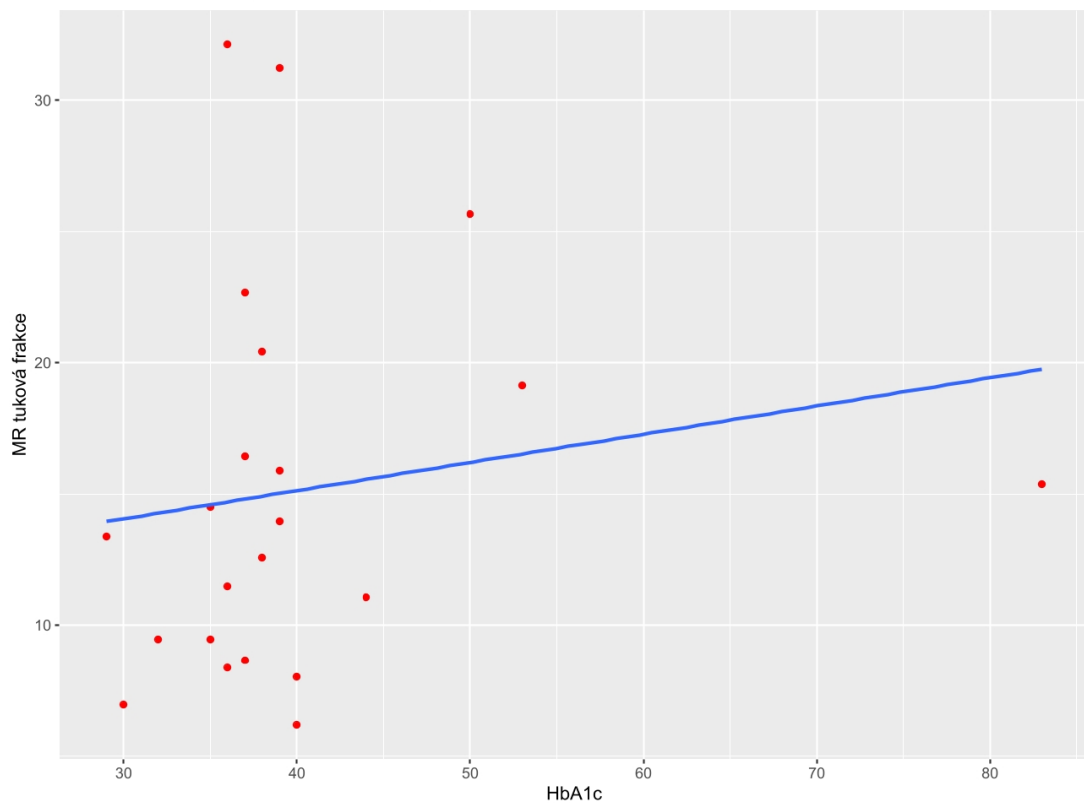
Graf 35 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a glukózy.

Parameter: Glukóza , $R^2 = -0.0079332$, $P\text{-value} = 0.3718$



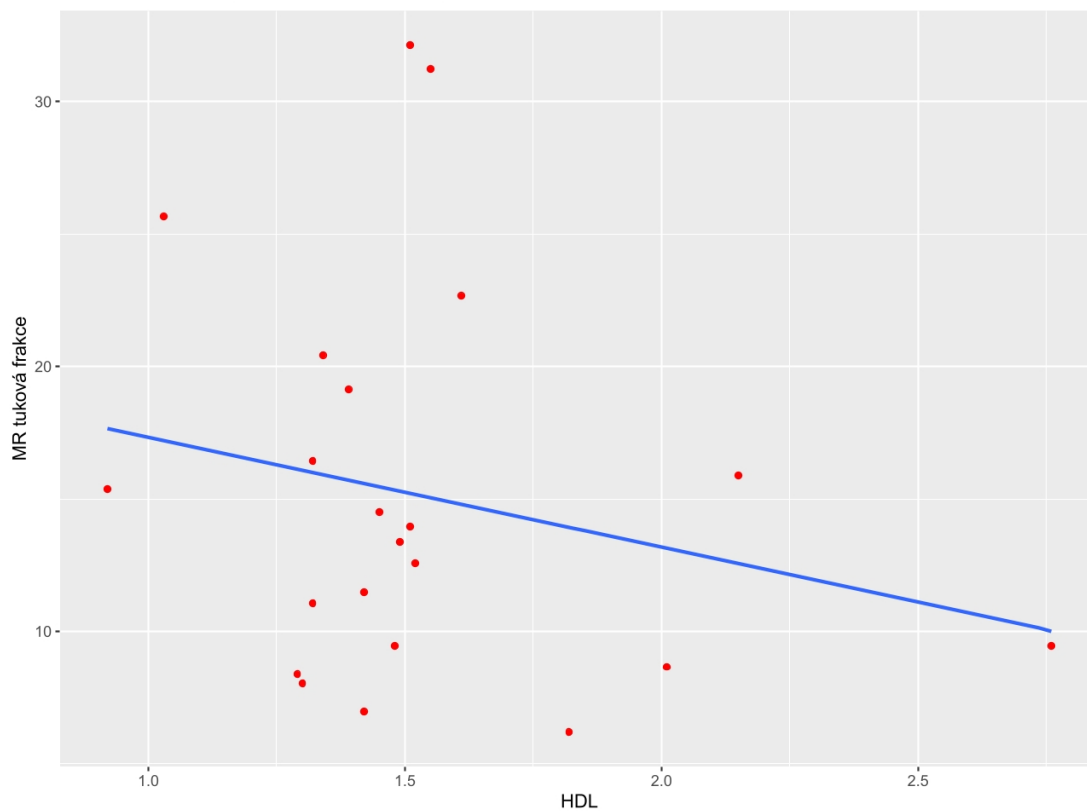
Graf 36 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a glykovaného hemoglobinu (HbA1c).

Parameter: HbA1c , $R^2 = -0.023109$, $P\text{-value} = 0.47683$



Graf 37 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a HDL cholesterolu.

Parameter: HDL , $R^2 = -0.00068209$, P -value = 0.33266



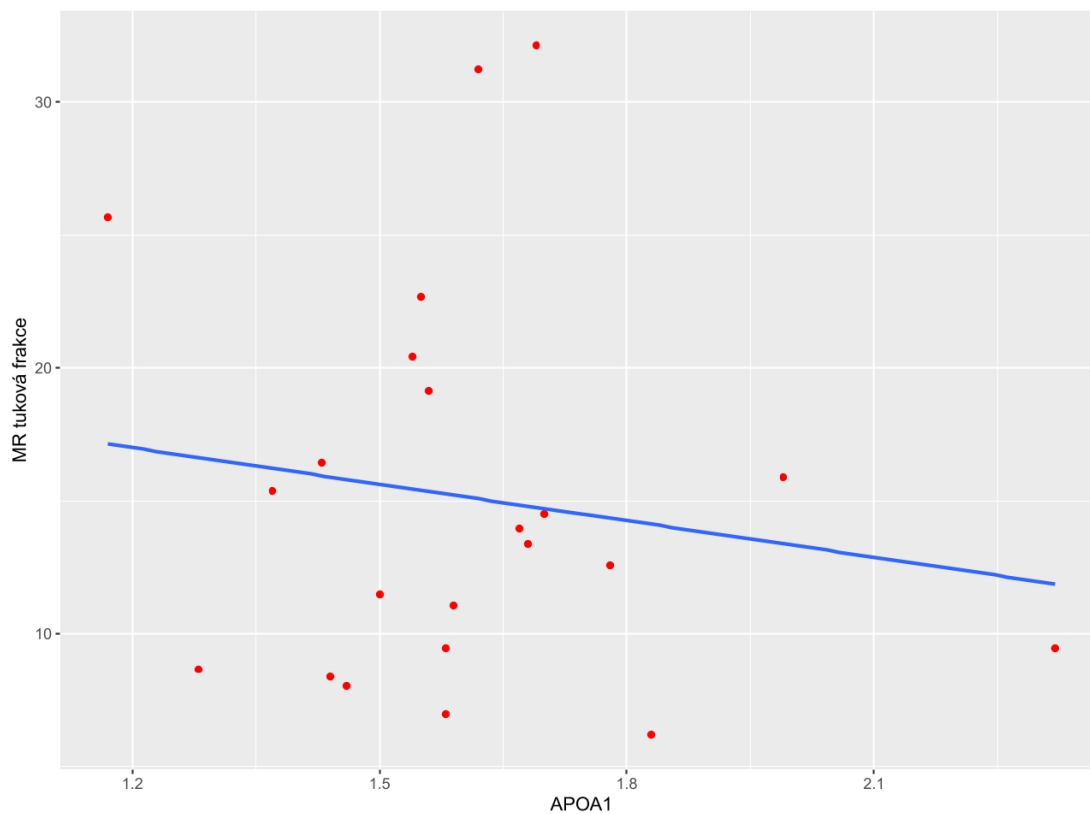
Graf 38 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a triacylglycerolů (TAG).

Parameter: TAG , $R^2 = 0.0021837$, P -value = 0.31865



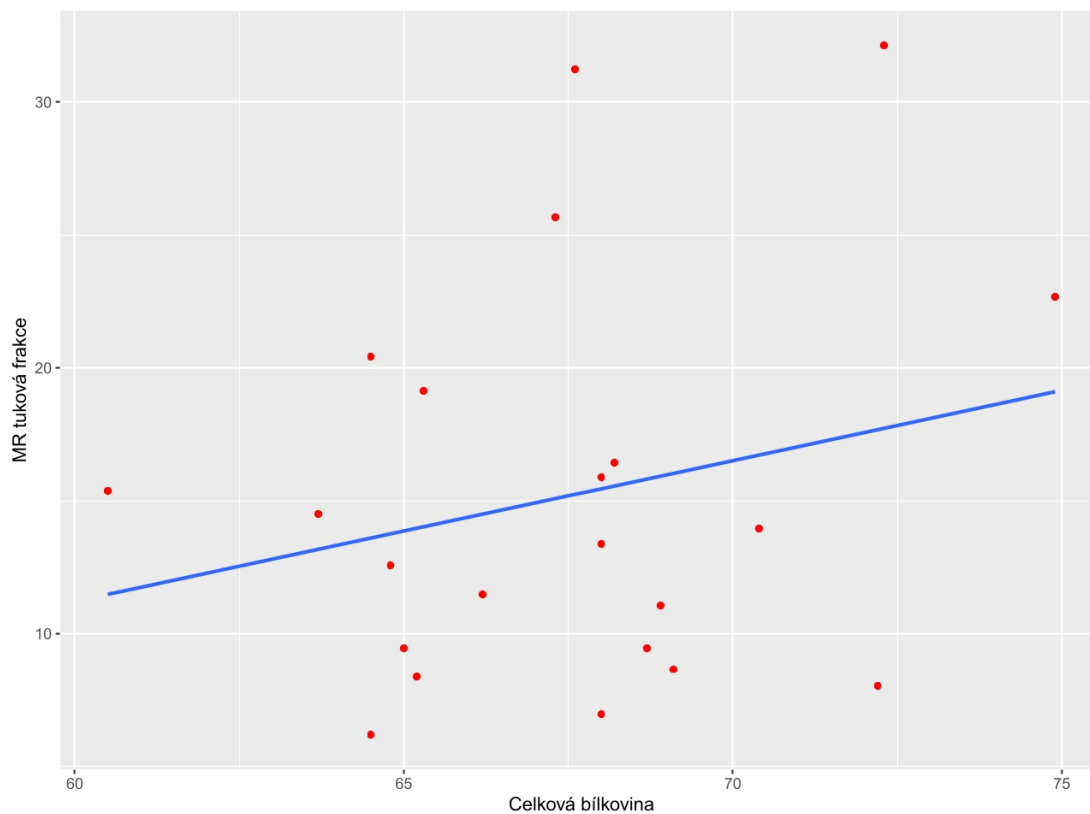
Graf 39 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a apolipoproteinu A1.

Parameter: APOA1 , $R^2 = -0.026764$, P -value = 0.5088



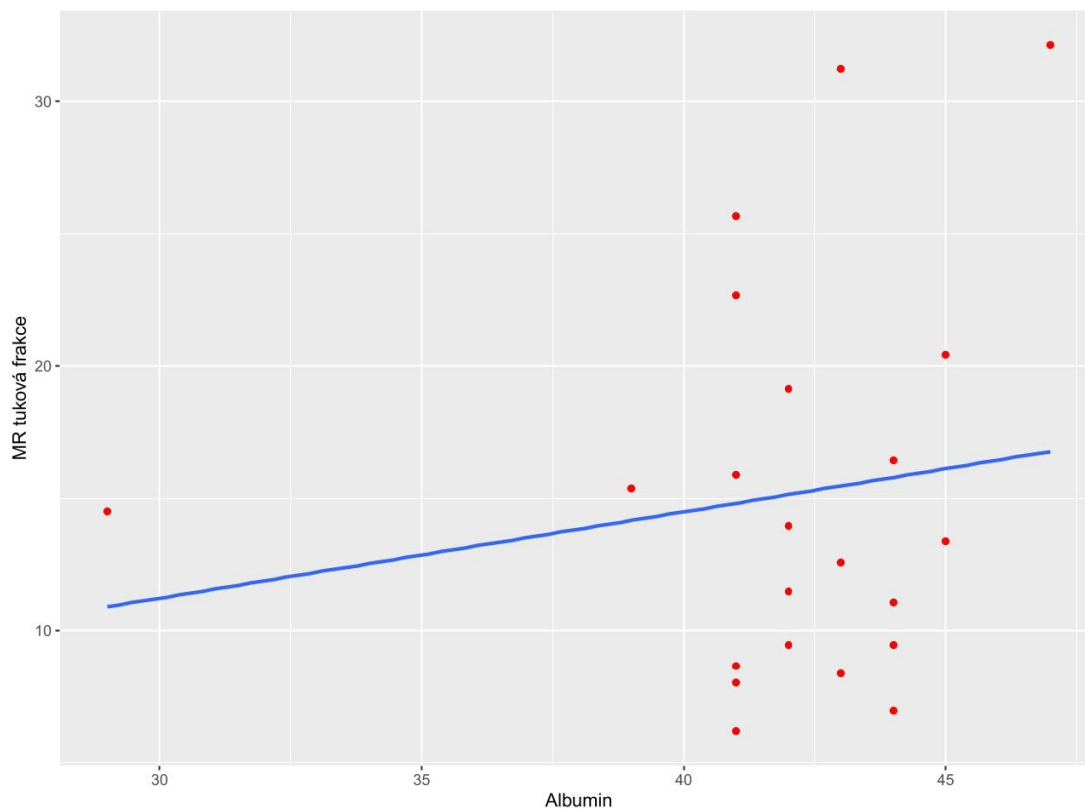
Graf 40 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a celkové bílkoviny.

Parameter: Celková bílkovina , $R^2 = 0.0069149$, P -value = 0.29709



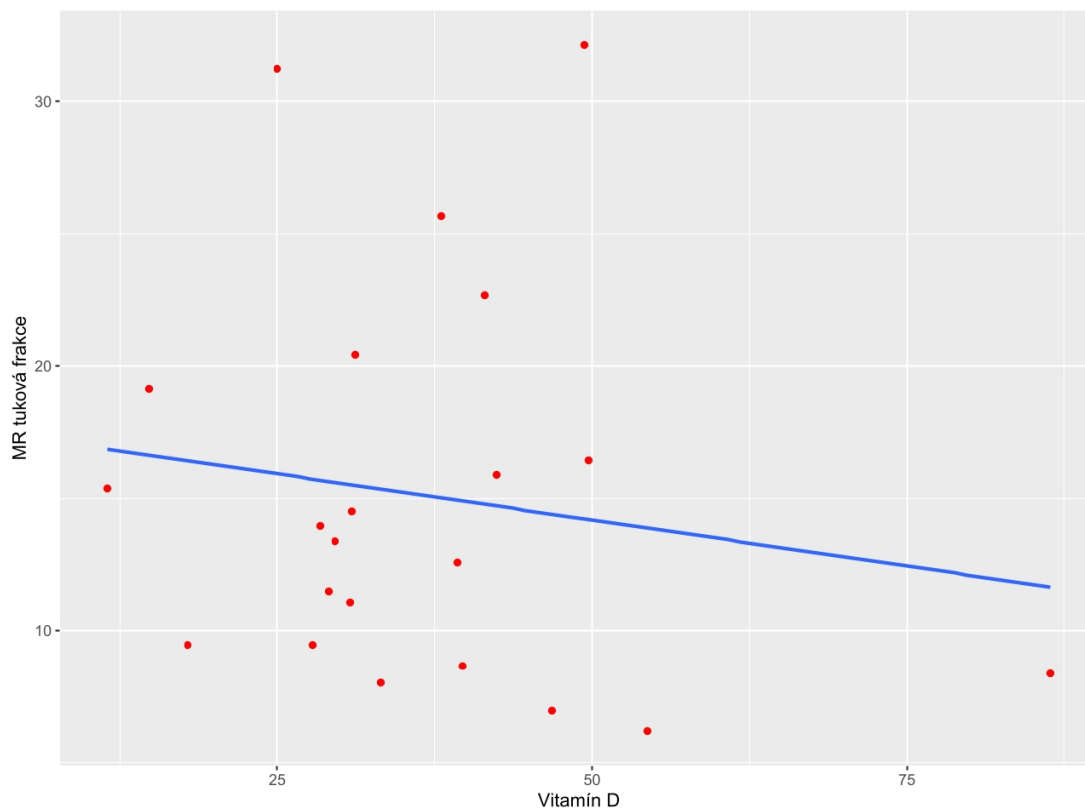
Graf 41 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a albuminu.

Parameter: Albumin , $R^2 = -0.026145$, $P\text{-value} = 0.50315$



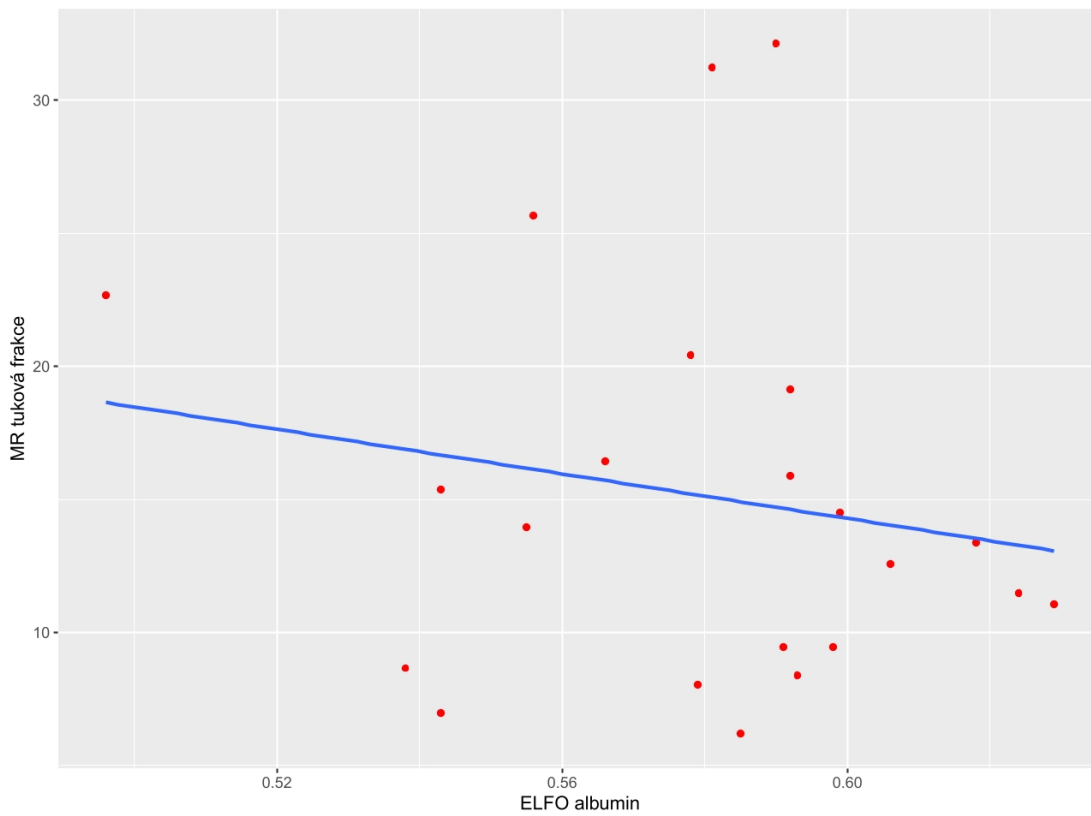
Graf 42 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a vitamínu D.

Parameter: Vitamin D , $R^2 = -0.0267$, $P\text{-value} = 0.50821$



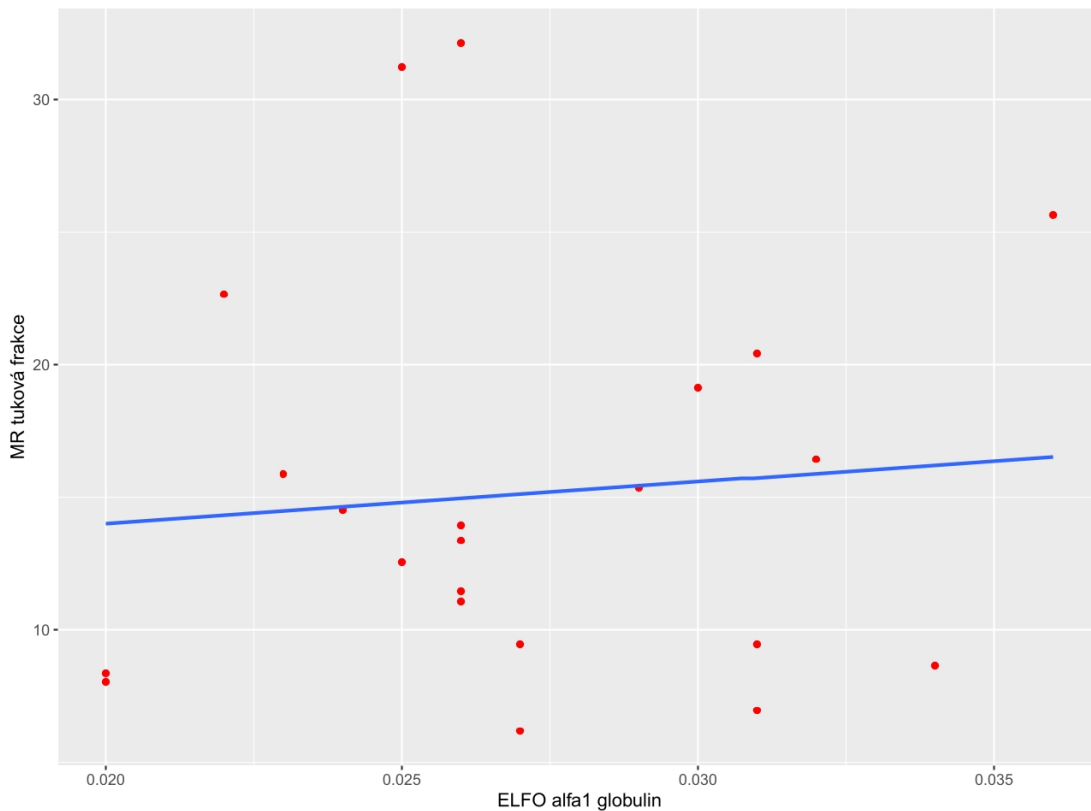
Graf 43 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a ELFO albuminu.

Parameter: ELFO albumin , $R^2 = -0.016708$, $P\text{-value} = 0.42789$



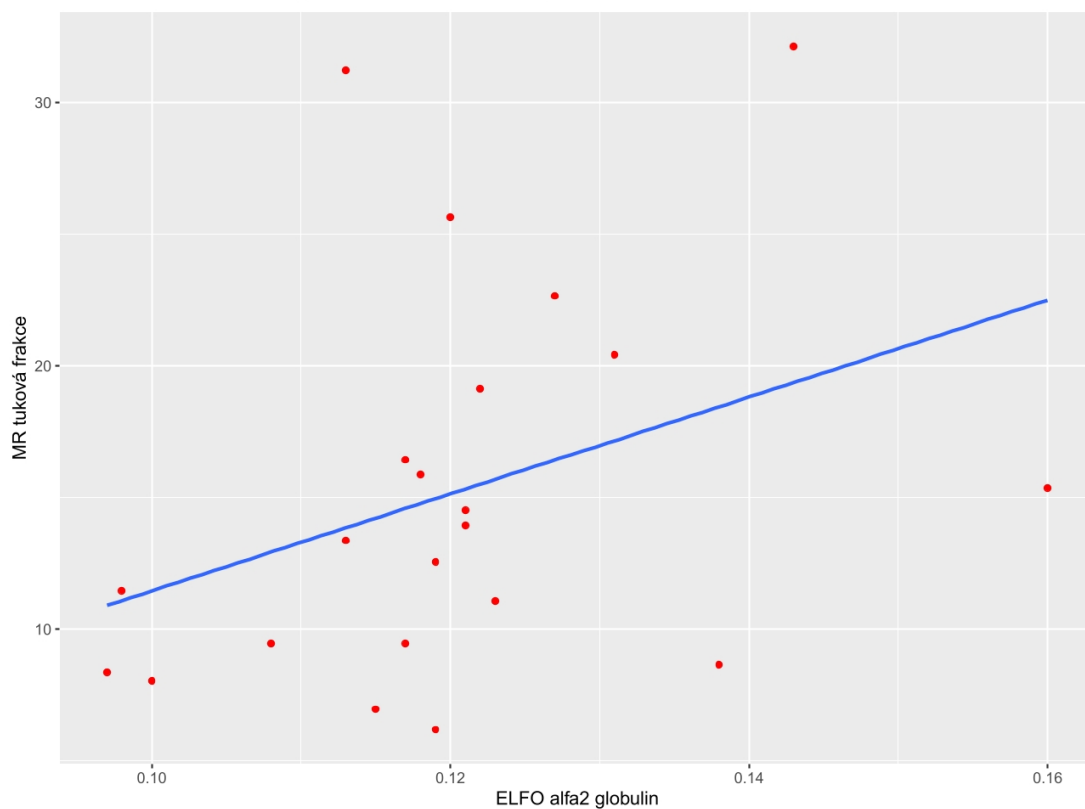
Graf 44 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a ELFO alfa1 globulinu.

Parameter: ELFO alfa1 globulin , $R^2 = -0.04161$, $P\text{-value} = 0.6924$



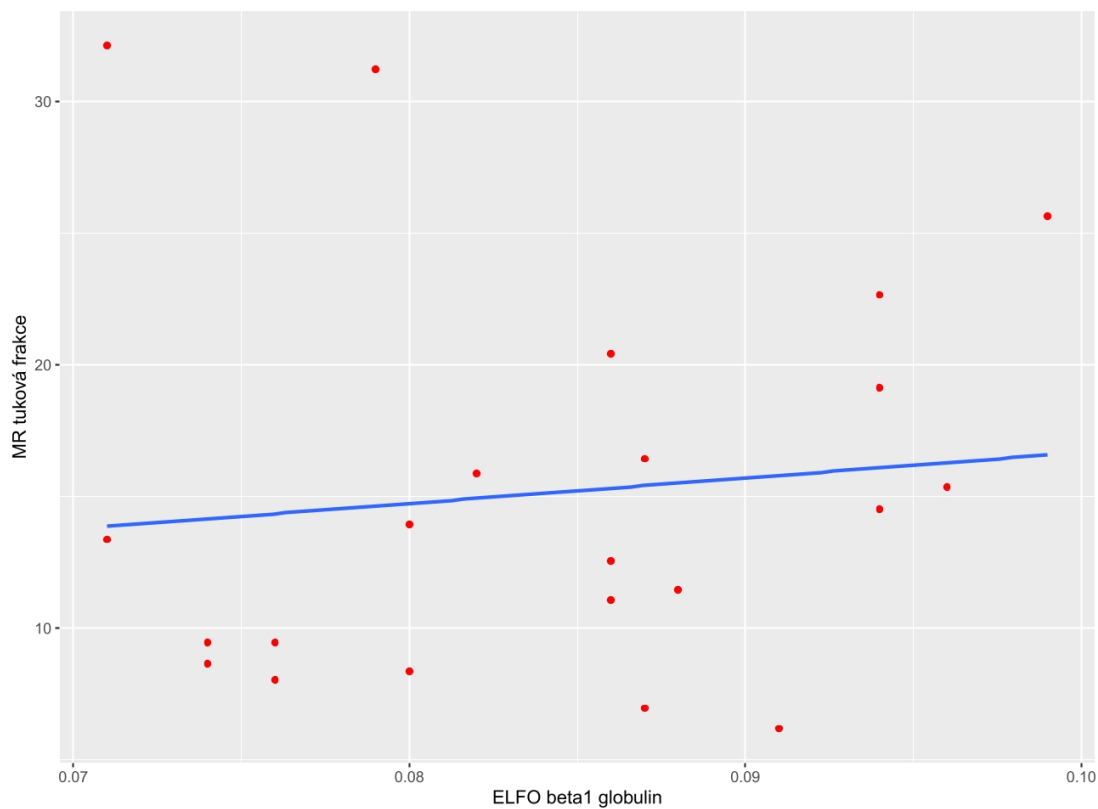
Graf 45 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a ELFO alfa2 globulinu.

Parameter: ELFO alfa2 globulin , $R^2 = 0.083874$, P -value = 0.10282



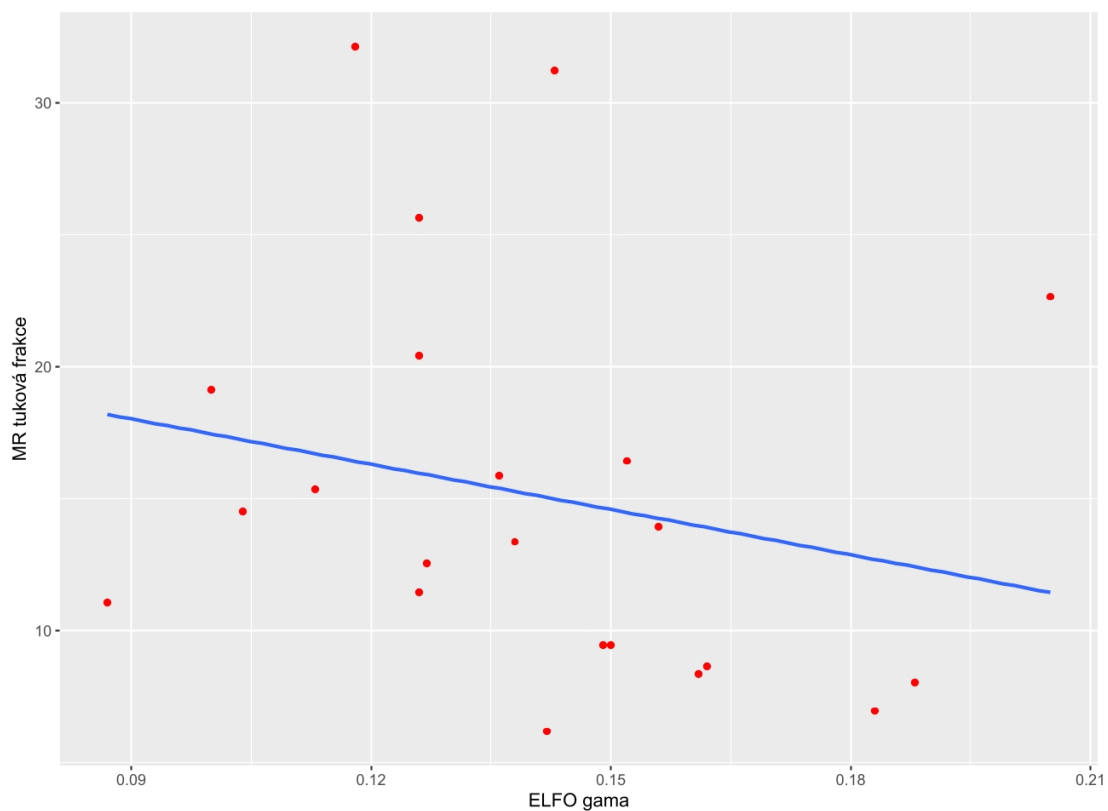
Graf 46 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a ELFO beta1 globulinu.

Parameter: ELFO beta1 globulin , $R^2 = -0.037247$, P -value = 0.62539



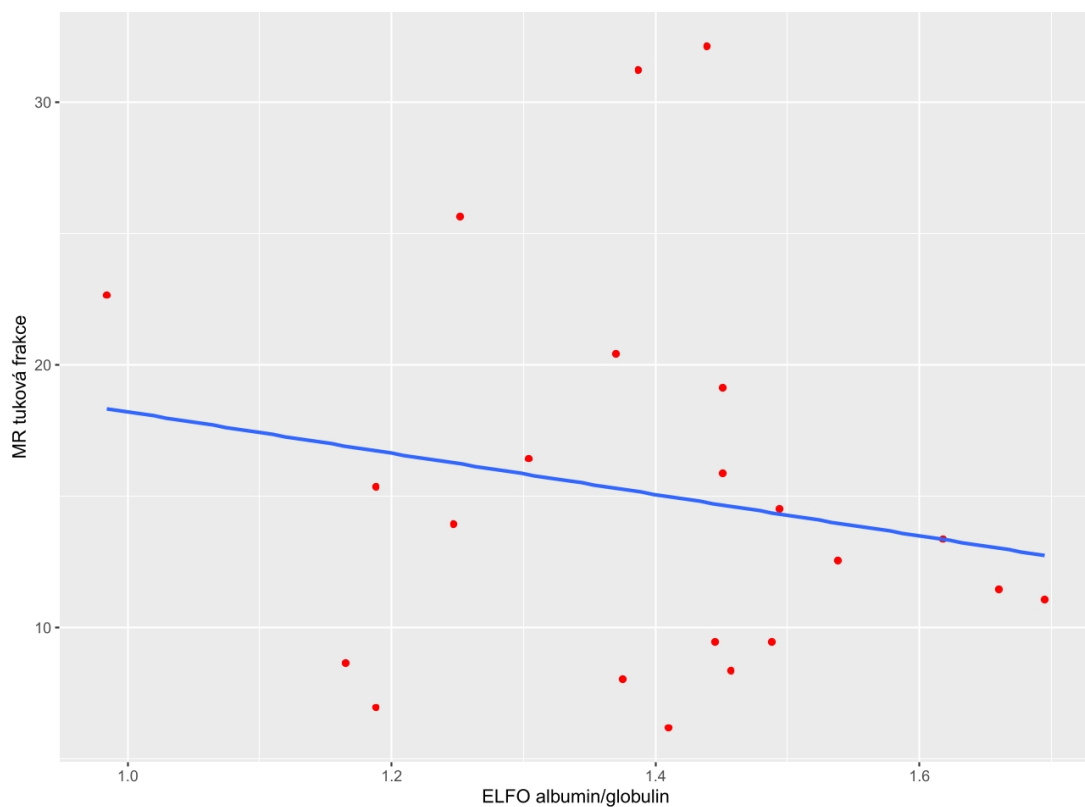
Graf 47 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a ELFO gama.

Parameter: ELFO gama , $R^2 = 0.0024409$, $P\text{-value} = 0.31743$



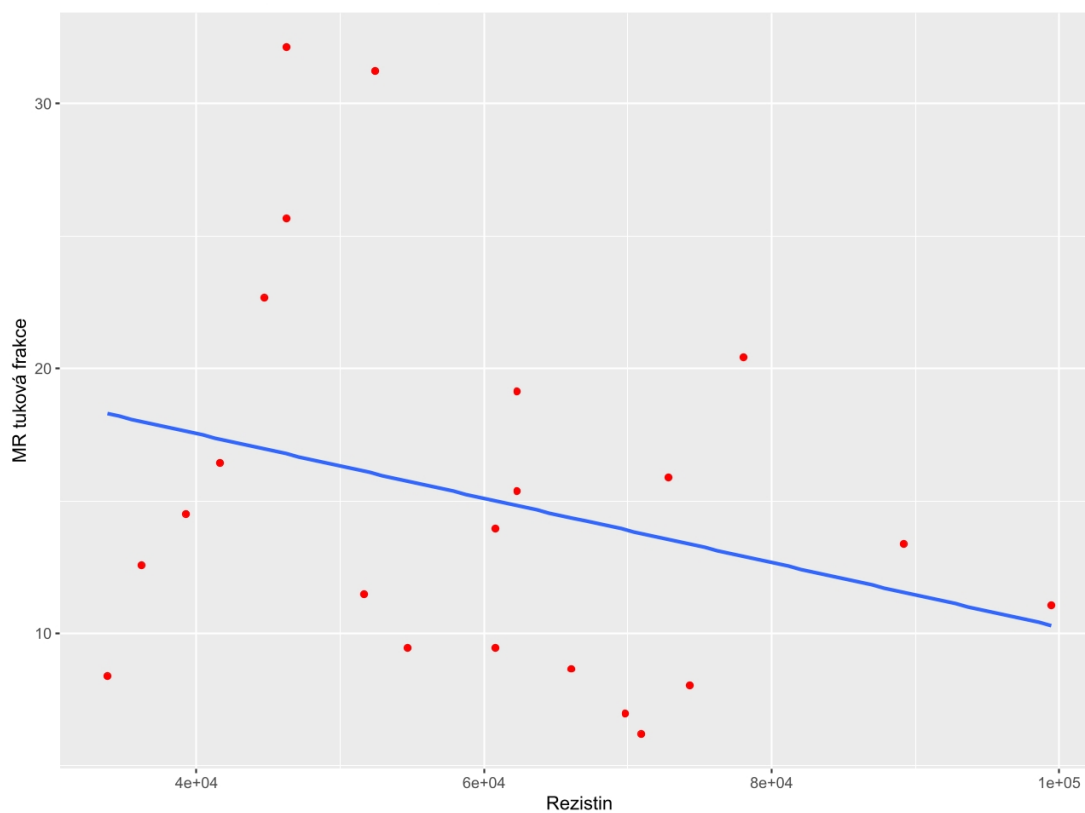
Graf 48 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a ELFO poměru albumin/globulin.

Parameter: ELFO albumin/globulin , $R^2 = -0.014942$, $P\text{-value} = 0.41569$



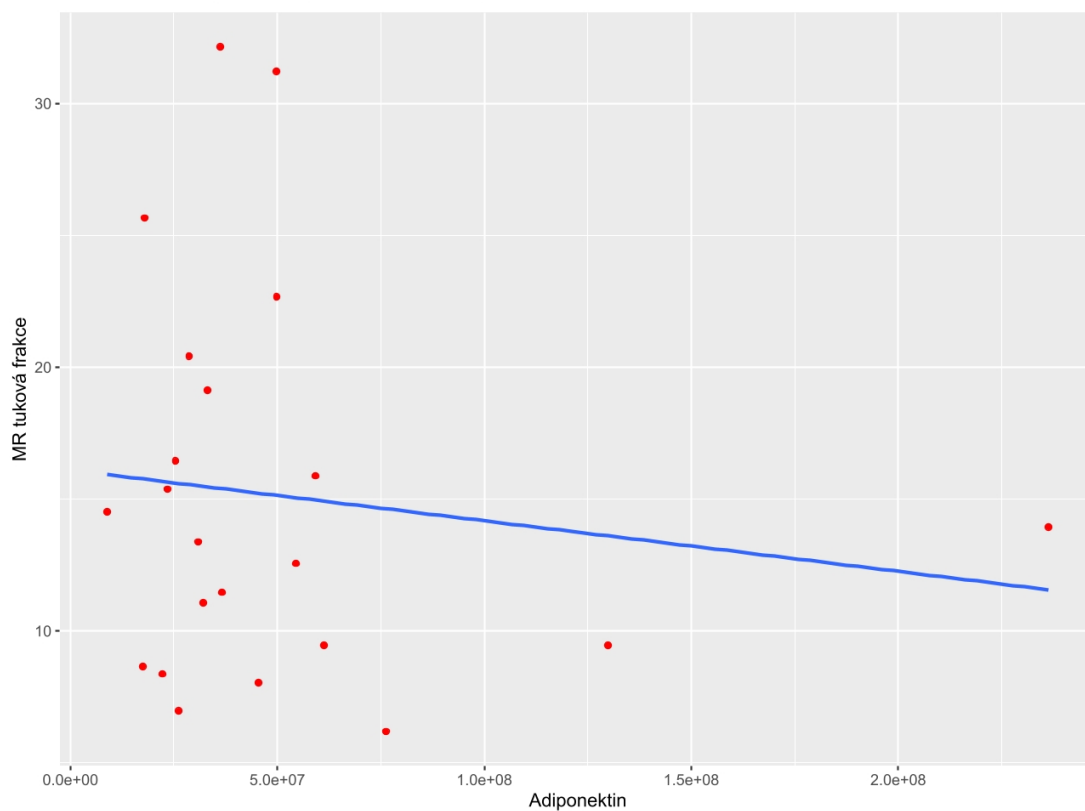
Graf 49 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a rezistinu.

Parameter: Rezistin , $R^2 = 0.032973$, P -value = 0.20505



Graf 50 Regresní model MR pankreatické tukové frakce a adiponektinu.

Parameter: Adiponektin , $R^2 = -0.033141$, P -value = 0.57417



6. Reference

- [1] V. Yumuk *et al.*, 'European Guidelines for Obesity Management in Adults', *Obes Facts*, vol. 8, no. 6, pp. 402–424, Dec. 2015, doi: 10.1159/000442721.
- [2] Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 'Obesity Update 2017', 2017. [Online]. Available: www.oecd.org/health/obesity-update.htm
- [3] R. S. DeJesus, I. T. Croghan, D. J. Jacobson, C. Fan, and J. St. Sauver, 'Incidence of Obesity at 1 and 3 Years Among Community Dwelling Adults: A Population-Based Study', *J Prim Care Community Health*, vol. 13, Jan. 2022, doi: 10.1177/21501319211068632.
- [4] K. G. M. M. Alberti *et al.*, 'Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity', *Circulation*, vol. 120, no. 16, pp. 1640–1645, Oct. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- [5] WHO Organization., 'Obesity and overweight'. Accessed: Jan. 31, 2024. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [6] A. Mathur *et al.*, 'Nonalcoholic fatty pancreas disease', *HPB (Oxford)*, vol. 9, no. 4, pp. 312–318, 2007, doi: 10.1080/13651820701504157.
- [7] D. S. Freedman, M. Horlick, and G. S. Berenson, 'A comparison of the Slaughter skinfold-thickness equations and BMI in predicting body fatness and cardiovascular disease risk factor levels in children', *Am J Clin Nutr*, vol. 98, no. 6, pp. 1417–1424, Dec. 2013, doi: 10.3945/AJCN.113.065961.
- [8] C. Wohlfahrt-Veje *et al.*, 'Body fat throughout childhood in 2647 healthy Danish children: agreement of BMI, waist circumference, skinfolds with dual X-ray absorptiometry', *Eur J Clin Nutr*, vol. 68, no. 6, pp. 664–670, 2014, doi: 10.1038/EJCN.2013.282.
- [9] J. Q. Purnell, 'Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity', *Endotext*, May 2023, Accessed: Mar. 03, 2024. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>
- [10] Haluzík Martin, Trachta Pavel, and Haluzíková Denisa, 'Hormony tukové tkáně', *Vnitřní Lékařství 2010; 56(10): 1028-1034*, vol. 56, no. 10, pp. 1028–1034, 2010.
- [11] M. M. Ibrahim, 'Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences', *Obes Rev*, vol. 11, no. 1, pp. 11–18, 2010, doi: 10.1111/J.1467-789X.2009.00623.X.
- [12] C. A. Curat *et al.*, 'Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin', *Diabetologia*, vol. 49, no. 4, pp. 744–747, Apr. 2006, doi: 10.1007/S00125-006-0173-Z.
- [13] A. Vašura, M. Blaho, P. Ditě, T. Kupka, P. Svoboda, and A. Martinek, 'Adiponectin in patients with metabolic syndrome and diseases of the liver, bile ducts and pancreas', *Vnitř Lek*, vol. 63, no. 12, 2017.

- [14] H. A. Al-Hussaniy, A. H. Alburghaif, and M. A. Naji, 'Leptin hormone and its effectiveness in reproduction, metabolism, immunity, diabetes, hopes and ambitions', *J Med Life*, vol. 14, no. 5, pp. 600–605, 2021, doi: 10.25122/JML-2021-0153.
- [15] R. Obert *et al.*, 'Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans', <https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340503>, vol. 334, no. 5, pp. 292–295, Feb. 1996, doi: 10.1056/NEJM199602013340503.
- [16] M. Degawa-Yamauchi *et al.*, 'Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 88, no. 11, pp. 5452–5455, 2003, doi: 10.1210/JC.2002-021808.
- [17] J. H. Lee *et al.*, 'Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 88, no. 10, pp. 4848–4856, Oct. 2003, doi: 10.1210/JC.2003-030519.
- [18] J. Joksić *et al.*, 'Higher circulating resistin protein and PBMCs resistin mRNA levels are associated with increased prevalence of small dense LDL particles in coronary artery disease patients', *Clin Exp Pharmacol Physiol*, vol. 43, no. 1, pp. 22–28, Jan. 2016, doi: 10.1111/1440-1681.12503.
- [19] E. Adeghate, 'Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions', *Curr Med Chem*, vol. 15, no. 18, pp. 1851–1862, Jul. 2008, doi: 10.2174/092986708785133004.
- [20] F. Belladelli, F. Montorsi, and A. Martini, 'Metabolic syndrome, obesity and cancer risk', *Curr Opin Urol*, vol. 32, no. 6, pp. 594–597, Nov. 2022, doi: 10.1097/MOU.0000000000001041.
- [21] P. Karra *et al.*, 'Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome', *Obesity (Silver Spring)*, vol. 30, no. 7, pp. 1323–1334, Jul. 2022, doi: 10.1002/OBY.23444.
- [22] Dítě Petr *et al.*, 'The role of metabolic syndrome in gastroenterology', *Vnitr Lek*, vol. 61, no. 9, pp. 792–8, 2015.
- [23] Alberti G, Zimmet P, Shaw J, and Grundy SM (ed.), 'IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome (Report)', Brussels, Belgium, 2006. Accessed: Feb. 26, 2024. [Online]. Available: https://web.archive.org/web/20120916064300/http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
- [24] E. S. Ford, W. H. Giles, and A. H. Mokdad, 'Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults', *Diabetes Care*, vol. 27, no. 10, pp. 2444–2449, Oct. 2004, doi: 10.2337/DIACARE.27.10.2444.
- [25] A. Mozumdar and G. Liguori, 'Persistent Increase of Prevalence of Metabolic Syndrome Among U.S. Adults: NHANES III to NHANES 1999–2006', *Diabetes Care*, vol. 34, no. 1, p. 216, Jan. 2011, doi: 10.2337/DC10-0879.
- [26] C. I. Okafor, 'The metabolic syndrome in Africa: Current trends', *Indian J Endocrinol Metab*, vol. 16, no. 1, p. 56, 2012, doi: 10.4103/2230-8210.91191.

- [27] N. Esser, S. Legrand-Poels, J. Piette, A. J. Scheen, and N. Paquot, 'Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes', *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 105, no. 2, pp. 141–150, 2014, doi: 10.1016/J.DIABRES.2014.04.006.
- [28] G. Fahed *et al.*, 'Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021', *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 2, Jan. 2022, doi: 10.3390/IJMS23020786.
- [29] F. Alkhulaifi and C. Darkoh, 'Meal Timing, Meal Frequency and Metabolic Syndrome', *Nutrients*, vol. 14, no. 9, May 2022, doi: 10.3390/NU14091719.
- [30] K. WC *et al.*, 'Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin', *N Engl J Med*, vol. 346, no. 6, pp. 393–403, Feb. 2002, doi: 10.1056/NEJMOA012512.
- [31] S. H. Jung *et al.*, 'Comparative efficacy of bariatric endoscopic procedures in the treatment of morbid obesity: a systematic review and network meta-analysis', *Endoscopy*, vol. 52, no. 11, pp. 940–954, Nov. 2020, doi: 10.1055/A-1149-1862.
- [32] Braunerová Radka and Hainer Vojtěch, 'Obesity - diagnostics and treatment in the general practice', *Medicína Pro Praxi*, vol. 7, no. 1, pp. 19–22, 2010, [Online]. Available: www.medicinapropraxi.cz
- [33] E. Pilitsi *et al.*, 'Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation', *Metabolism*, vol. 92, pp. 170–192, Mar. 2019, doi: 10.1016/J.METABOL.2018.10.010.
- [34] R. S. Padwal, D. Rucker, S. K. Li, C. Curioni, and D. C. W. Lau, 'Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight', *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2003, no. 4, Oct. 2003, doi: 10.1002/14651858.CD004094.PUB2.
- [35] F. L. Greenway *et al.*, 'Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial', *Lancet*, vol. 376, no. 9741, pp. 595–605, 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60888-4.
- [36] C. M. Apovian *et al.*, 'A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II)', *Obesity (Silver Spring)*, vol. 21, no. 5, pp. 935–943, May 2013, doi: 10.1002/OBY.20309.
- [37] W. T. Garvey *et al.*, 'Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study', *Am J Clin Nutr*, vol. 95, no. 2, pp. 297–308, Feb. 2012, doi: 10.3945/AJCN.111.024927.
- [38] Karásek David, 'Oral semaglutide - Rybelsus[®], the first GLP-1 receptor agonist for oral use in clinical practice; Orální semaglutid - Rybelsus[®], první agonista GLP-1 receptoru pro perorální použití v klinické praxi', *Vnitr Lek*, vol. 68, pp. 89–95, 2022, doi: 10.36290/vnl.2022.018.
- [39] T. A. Wadden *et al.*, 'Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial', *JAMA*, vol. 325, no. 14, pp. 1403–1413, Apr. 2021, doi: 10.1001/JAMA.2021.1831.

- [40] H. C. Q. Tan, O. A. Dampil, and M. M. Marquez, 'Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis', *J ASEAN Fed Endocr Soc*, vol. 37, no. 2, p. 65, Nov. 2022, doi: 10.15605/JAFES.037.02.14.
- [41] N. Contival, B. Menahem, T. Gautier, Y. Le Roux, and A. Alves, 'Guiding the non-bariatric surgeon through complications of bariatric surgery', *J Visc Surg*, vol. 155, no. 1, pp. 27–40, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.JVISCURG.2017.10.012.
- [42] A. G. N. Robertson *et al.*, 'Perioperative mortality in bariatric surgery: meta-analysis', *Br J Surg*, vol. 108, no. 8, pp. 892–897, Aug. 2021, doi: 10.1093/BJS/ZNAB245.
- [43] P. E. O'Brien *et al.*, 'Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding', *Obes Surg*, vol. 29, no. 1, pp. 3–14, Jan. 2019, doi: 10.1007/S11695-018-3525-0.
- [44] S. Eldar, H. M. Heneghan, S. A. Brethauer, and P. R. Schauer, 'Bariatric surgery for treatment of obesity', *Int J Obes (Lond)*, vol. 35 Suppl 3, pp. S16–S21, Sep. 2011, doi: 10.1038/IJO.2011.142.
- [45] B. R. Smith, P. Schauer, and N. T. Nguyen, 'Surgical Approaches to the Treatment of Obesity: Bariatric Surgery', *Medical Clinics of North America*, vol. 95, no. 5, pp. 1009–1030, Sep. 2011, doi: 10.1016/J.MCNA.2011.06.010.
- [46] M. Kasalický, 'Chirurgická léčba těžké obezity -bariatrie', *Vnitr Lek*, vol. 66, no. 8, pp. 472–477, 2020, [Online]. Available: www.casopisvnitrnilekarstvi.cz
- [47] L. Angrisani *et al.*, 'Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014', *Obes Surg*, vol. 27, no. 9, pp. 2279–2289, Sep. 2017, doi: 10.1007/S11695-017-2666-X.
- [48] F. Benedix *et al.*, 'Weight loss and changes in salivary ghrelin and adiponectin: comparison between sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass and gastric banding', *Obes Surg*, vol. 21, no. 5, pp. 616–624, May 2011, doi: 10.1007/S11695-011-0374-5.
- [49] D. Benaiges *et al.*, 'Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure?', *World J Gastroenterol*, vol. 21, no. 41, pp. 11804–11814, Nov. 2015, doi: 10.3748/WJG.V21.I41.11804.
- [50] J. Král *et al.*, 'Endoscopic Treatment of Obesity and Nutritional Aspects of Bariatric Endoscopy', *Nutrients 2021, Vol. 13, Page 4268*, vol. 13, no. 12, p. 4268, Nov. 2021, doi: 10.3390/NU13124268.
- [51] J. I. Mechanick *et al.*, 'CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE PERIOPERATIVE NUTRITION, METABOLIC, AND NONSURGICAL SUPPORT OF PATIENTS UNDERGOING BARIATRIC PROCEDURES - 2019 UPDATE: COSPONSORED BY AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, THE OBESITY SOCIETY, AMERICAN SOCIETY FOR METABOLIC & BARIATRIC SURGERY, OBESITY MEDICINE ASSOCIATION, AND AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS - EXECUTIVE SUMMARY', *Endocr Pract*, vol. 25, no. 12, pp. 1–75, Dec. 2019, doi: 10.4158/GL-2019-0406.
- [52] S. Sullivan, S. A. Edmundowicz, and C. C. Thompson, 'Endoscopic Bariatric and Metabolic Therapies: New and Emerging Technologies', *Gastroenterology*, vol. 152, no. 7, pp. 1791–1801, May 2017, doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.044.

- [53] F. Rubino, S. L. R' Bibo, F. Del Genio, M. Mazumdar, and T. E. McGraw, 'Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus', *Nature Reviews Endocrinology* 2010 6:2, vol. 6, no. 2, pp. 102–109, Feb. 2010, doi: 10.1038/nrendo.2009.268.
- [54] A. Hadeifi *et al.*, 'Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing for the Treatment of Type 2 Diabetes', *Digestive Diseases*, vol. 36, no. 4, pp. 322–324, Jul. 2018, doi: 10.1159/000487078.
- [55] T. R. McCarty and C. C. Thompson, 'The current state of bariatric endoscopy', *Dig Endosc*, vol. 33, no. 3, pp. 321–334, Mar. 2021, doi: 10.1111/DEN.13698.
- [56] A. Tawadros, M. Makar, M. Kahaleh, and A. Sarkar, 'Overview of bariatric and metabolic endoscopy interventions', *Ther Adv Gastrointest Endosc*, vol. 13, 2020, doi: 10.1177/2631774520935239.
- [57] O. Gyring Nieben and H. Harboe, 'INTRAGASTRIC BALLOON AS AN ARTIFICIAL BEZOAR FOR TREATMENT OF OBESITY', *The Lancet*, vol. 319, no. 8265, pp. 198–199, Jan. 1982, doi: 10.1016/S0140-6736(82)90762-0.
- [58] E. J. Vargas *et al.*, 'Single Fluid-Filled Intra-gastric Balloon Safe and Effective for Inducing Weight Loss in a Real-World Population', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 16, no. 7, pp. 1073-1080.e1, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.046.
- [59] B. K. Abu Dayyeh *et al.*, 'Endoscopic bariatric therapies', *Gastrointest Endosc*, vol. 81, no. 5, pp. 1073–1086, May 2015, doi: 10.1016/J.GIE.2015.02.023.
- [60] J. Herve *et al.*, 'What becomes of patients one year after the intra-gastric balloon has been removed?', *Obes Surg*, vol. 15, no. 6, pp. 864–870, Jun. 2005, doi: 10.1381/0960892054222894/METRICS.
- [61] N. Sauer *et al.*, 'A new endoscopically implantable device (SatiSphere) for treatment of obesity--efficacy, safety, and metabolic effects on glucose, insulin, and GLP-1 levels', *Obes Surg*, vol. 23, no. 11, pp. 1727–1733, Nov. 2013, doi: 10.1007/S11695-013-1005-0.
- [62] G. Marinos, C. Eliades, V. R. Muthusamy, and F. Greenway, 'Weight loss and improved quality of life with a nonsurgical endoscopic treatment for obesity: Clinical results from a 3- and 6-month study', *Surgery for Obesity and Related Diseases*, vol. 10, no. 5, pp. 929–934, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.soard.2014.03.005.
- [63] S. Barrichello *et al.*, 'Endoscopic sleeve gastropasty in the management of overweight and obesity: an international multicenter study', *Gastrointest Endosc*, vol. 90, no. 5, pp. 770–780, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.gie.2019.06.013.
- [64] V. Huberty *et al.*, 'Endoscopic sutured gastropasty in addition to lifestyle modification: short-term efficacy in a controlled randomised trial', *Gut*, vol. 70, no. 8, pp. 1479–1485, Aug. 2020, doi: 10.1136/GUTJNL-2020-322026.
- [65] G. Lopez-Nava, M. P. Galvão, I. Bautista-Castaño, J. P. Fernandez-Corbelle, M. Trell, and N. Lopez, 'ENDOSCOPIC SLEEVE GASTROPLASTY FOR OBESITY TREATMENT: TWO YEARS OF EXPERIENCE', *Arq Bras Cir Dig*, vol. 30, no. 1, pp. 18–20, Jan. 2017, doi: 10.1590/0102-6720201700010006.
- [66] G. López-Nava, I. Bautista-Castaño, A. Jimenez, T. De Grado, and J. P. Fernandez-Corbelle, 'The Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) procedure: One-year patient weight loss and

- safety outcomes', *Surgery for Obesity and Related Diseases*, vol. 11, no. 4, pp. 861–865, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.soard.2014.09.026.
- [67] S. Sullivan *et al.*, 'Randomized sham-controlled trial evaluating efficacy and safety of endoscopic gastric plication for primary obesity: The ESSENTIAL trial', *Obesity*, vol. 25, no. 2, pp. 294–301, Feb. 2017, doi: 10.1002/OBY.21702.
- [68] N. Kumar, 'Endoscopic therapy for weight loss: Gastroplasty, duodenal sleeves, intragastric balloons, and aspiration.', *World J Gastrointest Endosc*, vol. 7, no. 9, pp. 847–59, Jul. 2015, doi: 10.4253/wjge.v7.i9.847.
- [69] J. Devière *et al.*, 'Safety, feasibility and weight loss after transoral gastroplasty: First human multicenter study', *Surg Endosc*, vol. 22, no. 3, pp. 589–598, 2008, doi: 10.1007/S00464-007-9662-5.
- [70] C. Moreno *et al.*, 'Transoral gastroplasty is safe, feasible, and induces significant weight loss in morbidly obese patients: Results of the second human pilot study', *Endoscopy*, vol. 40, no. 5, pp. 406–413, May 2008, doi: 10.1055/S-2007-995748/ID/8/BIB.
- [71] R. E. J. Ryder *et al.*, 'Endoscopic Duodenal-Jejunal Bypass Liner Treatment for Type 2 Diabetes and Obesity: Glycemic and Cardiovascular Disease Risk Factor Improvements in 1,022 Patients Treated Worldwide', *Diabetes Care*, vol. 46, no. 4, p. e89, Apr. 2023, doi: 10.2337/DC22-1952.
- [72] P. Koehestanie, C. De Jonge, F. J. Berends, I. M. Janssen, N. D. Bouvy, and J. W. M. Greve, 'The effect of the endoscopic duodenal-jejunal bypass liner on obesity and type 2 diabetes mellitus, a multicenter randomized controlled trial', *Ann Surg*, vol. 260, no. 6, pp. 984–992, 2014, doi: 10.1097/SLA.0000000000000794.
- [73] P. M. Forner, T. Ramacciotti, J. E. Farey, and R. V. Lord, 'Safety and Effectiveness of an Endoscopically Placed Duodenal-Jejunal Bypass Device (EndoBarrier®): Outcomes in 114 Patients', *Obes Surg*, vol. 27, no. 12, pp. 3306–3313, Dec. 2017, doi: 10.1007/S11695-017-2939-4.
- [74] P. Kaváľková *et al.*, 'Endocrine effects of duodenal–jejunal exclusion in obese patients with type 2 diabetes mellitus', *Journal of Endocrinology*, vol. 231, no. 1, pp. 11–22, Oct. 2016, doi: 10.1530/JOE-16-0206.
- [75] M. Beneš *et al.*, 'Endoskopický duodenojejunální bypass (EndoBarrier®) jako nový terapeutický přístup u obézních diabetiků 2. Typu-efektivita a faktory predikující optimální efekt', *Gastroenterologie a Hepatologie*, vol. 70, no. 6, pp. 491–499, 2016, doi: 10.14735/AMGH2016CSGH.INFO15.
- [76] C. J. Neylan, D. T. Dempsey, C. M. Tewksbury, N. N. Williams, and K. R. Dumon, 'Endoscopic treatments of obesity: a comprehensive review', *Surgery for Obesity and Related Diseases*, vol. 12, no. 5, pp. 1108–1115, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.soard.2016.02.006.
- [77] B. J. Sandler *et al.*, 'One-year human experience with a novel endoluminal, endoscopic gastric bypass sleeve for morbid obesity', *Surg Endosc*, vol. 29, no. 11, pp. 3298–3303, Nov. 2015, doi: 10.1007/S00464-015-4081-5/METRICS.
- [78] S. Sullivan, R. Stein, S. Jonnalagadda, D. Mullady, and S. Edmundowicz, 'Aspiration therapy leads to weight loss in obese subjects: a pilot study', *Gastroenterology*, vol. 145, no. 6, 2013, doi: 10.1053/J.GASTRO.2013.08.056.

- [79] E. Norén and H. Forssell, 'Aspiration therapy for obesity; A safe and effective treatment', *BMC Obes*, vol. 3, no. 1, pp. 1–8, Dec. 2016, doi: 10.1186/S40608-016-0134-0/FIGURES/4.
- [80] R. Cha, J. Marescaux, and M. Diana, 'Updates on gastric electrical stimulation to treat obesity: Systematic review and future perspectives.', *World J Gastrointest Endosc*, vol. 6, no. 9, pp. 419–31, Sep. 2014, doi: 10.4253/wjge.v6.i9.419.
- [81] D. Gniuli *et al.*, 'High-fat feeding stimulates endocrine, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)-expressing cell hyperplasia in the duodenum of Wistar rats', *Diabetologia*, vol. 53, no. 10, pp. 2233–2240, Oct. 2010, doi: 10.1007/S00125-010-1830-9.
- [82] H. Rajagopalan *et al.*, 'Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing for the Treatment of Type 2 Diabetes: 6-Month Interim Analysis From the First-in-Human Proof-of-Concept Study', *Diabetes Care*, vol. 39, no. 12, pp. 2254–2261, Dec. 2016, doi: 10.2337/DC16-0383.
- [83] A. C. G. Van Baar *et al.*, 'Endoscopic duodenal mucosal resurfacing for the treatment of type 2 diabetes mellitus: one year results from the first international, open-label, prospective, multicentre study', *Gut*, vol. 69, no. 2, pp. 295–303, Feb. 2020, doi: 10.1136/GUTJNL-2019-318349.
- [84] B. Hu and L.-S. Ye, 'Endoscopic applications of magnets for the treatment of gastrointestinal diseases', *World J Gastrointest Endosc*, vol. 11, no. 12, pp. 548–560, Dec. 2019, doi: 10.4253/WJGE.V11.I12.548.
- [85] E. Machytka *et al.*, 'Partial jejunal diversion using an incisionless magnetic anastomosis system: 1-year interim results in patients with obesity and diabetes', *Gastrointest Endosc*, vol. 86, no. 5, pp. 904–912, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.gie.2017.07.009.
- [86] C. S. Bang *et al.*, 'Effect of intragastric injection of botulinum toxin A for the treatment of obesity: A meta-analysis and meta-regression', *Gastrointest Endosc*, vol. 81, no. 5, pp. 1141–1149.e7, May 2015, doi: 10.1016/j.gie.2014.12.025.
- [87] Z. Svagera *et al.*, 'Nutritional consequences of endoluminal gastroplasty in the treatment of morbidly obese patients', *Biomedical Papers*, vol. 165, no. 3, 2021, doi: 10.5507/bp.2021.032.
- [88] Y. Kwon, H. J. Kim, E. Lo Menzo, S. Park, S. Szomstein, and R. J. Rosenthal, 'Anemia, iron and vitamin B12 deficiencies after sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass: A meta-analysis', *Surgery for Obesity and Related Diseases*, vol. 10, no. 4, pp. 589–597, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.soard.2013.12.005.
- [89] M. Coupaye *et al.*, 'Nutritional consequences of adjustable gastric banding and gastric bypass: A 1-year prospective study', *Obes Surg*, vol. 19, no. 1, pp. 56–65, Jan. 2009, doi: 10.1007/S11695-008-9571-2/METRICS.
- [90] P. Shankar, M. Boylan, and K. Sriram, 'Micronutrient deficiencies after bariatric surgery', *Nutrition*, vol. 26, no. 11–12, pp. 1031–1037, Nov. 2010, doi: 10.1016/J.NUT.2009.12.003.
- [91] E. O. Aarts, I. M. C. Janssen, and F. J. Berends, 'The gastric sleeve: Losing weight as fast as micronutrients?', *Obes Surg*, vol. 21, no. 2, pp. 207–211, Feb. 2011, doi: 10.1007/S11695-010-0316-7/TABLES/3.
- [92] K. E. Behrns, C. D. Smith, and M. G. Sarr, 'Prospective evaluation of gastric acid secretion and cobalamin absorption following gastric bypass for clinically severe obesity', *Dig Dis Sci*, vol. 39, no. 2, pp. 315–320, Feb. 1994, doi: 10.1007/BF02090203/METRICS.

- [93] C. W. Compher, K. O. Badellino, and J. I. Boullata, 'Vitamin D and the bariatric surgical patient: a review', *Obes Surg*, vol. 18, no. 2, pp. 220–224, Feb. 2008, doi: 10.1007/S11695-007-9289-6.
- [94] J. Wortsman, L. Y. Matsuoka, T. C. Chen, Z. Lu, and M. F. Holick, 'Decreased bioavailability of vitamin D in obesity', *Am J Clin Nutr*, vol. 72, no. 3, pp. 690–693, Sep. 2000, doi: 10.1093/AJCN/72.3.690.
- [95] A. E. Roth, C. J. Thornley, and R. P. Blackstone, 'Outcomes in Bariatric and Metabolic Surgery: an Updated 5-Year Review', *Curr Obes Rep*, vol. 9, no. 3, pp. 380–389, Sep. 2020, doi: 10.1007/S13679-020-00389-8.
- [96] W. J. English and D. B. Williams, 'Metabolic and Bariatric Surgery: An Effective Treatment Option for Obesity and Cardiovascular Disease', *Prog Cardiovasc Dis*, vol. 61, no. 2, pp. 253–269, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.PCAD.2018.06.003.
- [97] Y. Dai, B. Luo, and W. Li, 'Incidence and risk factors for cholelithiasis after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis', *Lipids Health Dis*, vol. 22, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1186/S12944-023-01774-7.
- [98] A. V. S. de Lucena *et al.*, 'Cholecystectomy Concomitant with Bariatric Surgery: Safety and Metabolic Effects', *Obes Surg*, vol. 32, no. 4, pp. 1093–1102, Apr. 2022, doi: 10.1007/S11695-022-05889-1.
- [99] H. Elgohary, M. El Azawy, M. Elbanna, H. Elhossainy, and W. Omar, 'Concomitant versus Delayed Cholecystectomy in Bariatric Surgery', *J Obes*, vol. 2021, 2021, doi: 10.1155/2021/9957834.
- [100] J. M. Santos, M. S. Mathew, N. Shah, R. Pajuelo-Vasquez, A. M. Mistry, and S. E. Heindl, 'Pre and Post-Operative Alterations of the Gastrointestinal Microbiome Following Bariatric Surgery', *Cureus*, vol. 13, no. 2, Feb. 2021, doi: 10.7759/CUREUS.13057.
- [101] K. Georgiou, N. A. Belev, T. Koutouratsas, H. Katifelis, and M. Gazouli, 'Gut microbiome: Linking together obesity, bariatric surgery and associated clinical outcomes under a single focus', *World J Gastrointest Pathophysiol*, vol. 13, no. 3, pp. 59–72, May 2022, doi: 10.4291/WJGP.V13.I3.59.
- [102] M. M. Smits and E. J. M. Van Geenen, 'The clinical significance of pancreatic steatosis', *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 8, no. 3, pp. 169–177, Mar. 2011, doi: 10.1038/NRGASTRO.2011.4.
- [103] C. E. Stuart *et al.*, 'Implications of Tobacco Smoking and Alcohol Consumption on Ectopic Fat Deposition in Individuals after Pancreatitis', *Pancreas*, vol. 49, no. 7, pp. 924–934, Aug. 2020, doi: 10.1097/MPA.0000000000001600.
- [104] A. C. Lilly, I. Astsaturov, and E. A. Golemis, 'Intrapancreatic fat, pancreatitis, and pancreatic cancer', *Cell Mol Life Sci*, vol. 80, no. 8, Aug. 2023, doi: 10.1007/S00018-023-04855-Z.
- [105] K. S. Sodhi, B. R. Thapa, S. Khandelwal, and S. Suri, 'Pancreatic lipomatosis in an infant with cystic fibrosis', *Pediatr Radiol*, vol. 35, no. 11, pp. 1157–1158, Nov. 2005, doi: 10.1007/S00247-005-1520-9.
- [106] H. Ræder *et al.*, 'Pancreatic lipomatosis is a structural marker in nondiabetic children with mutations in carboxyl-ester lipase', *Diabetes*, vol. 56, no. 2, pp. 444–449, Feb. 2007, doi: 10.2337/DB06-0859.

- [107] O. Makay *et al.*, 'Fat replacement of the malignant pancreatic tissue after neoadjuvant therapy', *Int J Clin Oncol*, vol. 15, no. 1, pp. 88–92, Feb. 2010, doi: 10.1007/S10147-009-0001-9.
- [108] Blaho Martin, Dítě Petr, Novotný Ivo, and Martínek Arnošt, 'Metabolický syndrom a nealkoholická steatóza pankreatu', *Gastroenterológia pre prax*, vol. 18, no. 3, pp. 120–122, 2019.
- [109] T. Y. Yu and C. Y. Wang, 'Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism', *J Diabetes Investig*, vol. 8, no. 6, pp. 735–747, Nov. 2017, doi: 10.1111/JDI.12665.
- [110] S. Weng, J. Zhou, X. Chen, Y. Sun, Z. Mao, and K. Chai, 'Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China', *Medicine (United States)*, vol. 97, no. 26, Jun. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000011293.
- [111] Y. H. Pham *et al.*, 'Prevalence of pancreatic steatosis at a pediatric tertiary care center', *South Med J*, vol. 109, no. 3, pp. 196–198, Mar. 2016, doi: 10.14423/SMJ.0000000000000432.
- [112] C. Chiyanka *et al.*, 'The relationship between pancreas steatosis and the risk of metabolic syndrome and insulin resistance in Chinese adolescents with concurrent obesity and non-alcoholic fatty liver disease', *Pediatr Obes*, vol. 15, no. 9, p. e12653, Sep. 2020, doi: 10.1111/IJPO.12653.
- [113] M. Elhady, A. A. A. M. Elazab, K. A. Bahagat, N. A. Abdallah, and G. E. S. Ibrahim, 'Fatty pancreas in relation to insulin resistance and metabolic syndrome in children with obesity', *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 32, no. 1, pp. 19–26, Jan. 2019, doi: 10.1515/JPEM-2018-0315/MACHINEREADABLECITATION/RIS.
- [114] V. W. S. Wong *et al.*, 'Fatty pancreas, insulin resistance, and β -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging', *Am J Gastroenterol*, vol. 109, no. 4, pp. 589–597, 2014, doi: 10.1038/AJG.2014.1.
- [115] R. G. Singh, H. D. Yoon, L. M. Wu, J. Lu, L. D. Plank, and M. S. Petrov, 'Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression', *Metabolism*, vol. 69, pp. 1–13, Apr. 2017, doi: 10.1016/J.METABOL.2016.12.012.
- [116] B. H. Stamm, 'Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: A systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease', *Hum Pathol*, vol. 15, no. 7, pp. 677–683, Jul. 1984, doi: 10.1016/S0046-8177(84)80294-4.
- [117] T. S. Olsen, 'Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight', *Acta Pathol Microbiol Scand A*, vol. 86A, no. 5, pp. 367–373, 1978, doi: 10.1111/J.1699-0463.1978.TB02058.X.
- [118] H. Oh *et al.*, 'Hyperechoic pancreas on ultrasonography: an analysis of its severity and clinical implications', *Ultrasonography*, vol. 41, no. 2, pp. 335–343, Apr. 2022, doi: 10.14366/USG.21099.
- [119] A. A. Muftah *et al.*, 'Pancreatic parenchymal changes seen on endoscopic ultrasound are dynamic in the setting of fatty pancreas: A short-term follow-up study', *Pancreatology*, vol. 22, no. 8, pp. 1187–1194, Dec. 2022, doi: 10.1016/J.PAN.2022.10.006.

- [120] M. Al-Haddad *et al.*, 'Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study', *Pancreas*, vol. 38, no. 6, pp. 672–675, Aug. 2009, doi: 10.1097/MPA.0B013E3181A9D5AF.
- [121] P. Ambesh and H. Lal, 'Pancreatic Lipomatosis: Complete Replacement of Pancreas by Fat', *J Clin Diagn Res*, vol. 9, no. 10, p. 1, Oct. 2015, doi: 10.7860/JCDR/2015/15085.6653.
- [122] H. H. Hu, H. W. Kim, K. S. Nayak, and M. I. Goran, 'Comparison of fat-water MRI and single-voxel MRS in the assessment of hepatic and pancreatic fat fractions in humans', *Obesity (Silver Spring)*, vol. 18, no. 4, pp. 841–847, Apr. 2010, doi: 10.1038/OBY.2009.352.
- [123] J. H. Schaefer, 'The normal weight of the pancreas in the adult human being: A biometric study', *Anat Rec*, vol. 32, no. 2, pp. 119–132, Feb. 1926, doi: 10.1002/ar.1090320204.
- [124] R. F. Ogilvie, 'The islands of langerhans in 19 cases of obesity', *J Pathol Bacteriol*, vol. 37, no. 3, pp. 473–481, Jan. 1933, doi: 10.1002/PATH.1700370314.
- [125] P. Dite, M. Blaho, M. Bojkova, P. Jabandziev, and L. Kunovsky, 'Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Clinical Consequences', *Digestive Diseases*, vol. 38, no. 2, pp. 143–149, Jan. 2020, doi: 10.1159/000505366.
- [126] C. Y. Wang, H. Y. Ou, M. F. Chen, T. C. Chang, and C. J. Chang, 'Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population', *J Am Heart Assoc*, vol. 3, no. 1, 2014, doi: 10.1161/JAHA.113.000297.
- [127] M. E. Tushuizen *et al.*, 'Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes', *Diabetes Care*, vol. 30, no. 11, pp. 2916–2921, Nov. 2007, doi: 10.2337/DC07-0326.
- [128] N. J. Van Der Zijl *et al.*, 'Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on β -cell function in individuals with impaired glucose metabolism', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 96, no. 2, pp. 459–467, Feb. 2011, doi: 10.1210/JC.2010-1722.
- [129] H. Y. Ou, C. Y. Wang, Y. C. Yang, M. F. Chen, and C. J. Chang, 'The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes', *PLoS One*, vol. 8, no. 5, May 2013, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0062561.
- [130] X. Zhang, Y. Cui, L. Fang, and F. Li, 'Chronic high-fat diets induce oxide injuries and fibrogenesis of pancreatic cells in rats', *Pancreas*, vol. 37, no. 3, Oct. 2008, doi: 10.1097/MPA.0B013E3181744B50.
- [131] Bojková Martina and Dítě Petr, 'Obezita ve vztahu k onemocnění pankreatu', *Interní medicína pro praxi*, vol. 18, no. 4, pp. 176–178, 2016.
- [132] O. Sadr-Azodi, N. Orsini, Å. Andrén-Sandberg, and A. Wolk, 'Abdominal and total adiposity and the risk of acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study', *Am J Gastroenterol*, vol. 108, no. 1, pp. 133–139, Jan. 2013, doi: 10.1038/AJG.2012.381.
- [133] C. Acharya, S. Navina, and V. P. Singh, 'Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis', *Pancreatology*, vol. 14, no. 5, pp. 403–408, Sep. 2014, doi: 10.1016/J.PAN.2014.06.004.
- [134] J. A. Oben *et al.*, 'Maternal obesity programmes offspring development of non-alcoholic fatty pancreas disease', *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 394, no. 1, pp. 24–28, Mar. 2010, doi: 10.1016/J.BBRC.2010.02.057.

- [135] E. Nuñez-Durán *et al.*, 'Protein kinase STK25 aggravates the severity of non-alcoholic fatty pancreas disease in mice', *J Endocrinol*, vol. 234, no. 1, pp. 15–27, Jul. 2017, doi: 10.1530/JOE-17-0018.
- [136] A. Aubert *et al.*, '[Diffuse primary fat replacement of the pancreas: an unusual cause of steatorrhea]', *Gastroenterol Clin Biol*, vol. 31, no. 3, pp. 303–306, 2007, doi: 10.1016/S0399-8320(07)89379-1.
- [137] V. Rebours *et al.*, 'Obesity and fatty pancreatic infiltration are risk factors for pancreatic precancerous lesions (PanIN)', *Clinical Cancer Research*, vol. 21, no. 15, pp. 3522–3528, Aug. 2015, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2385.
- [138] Y. Tomita *et al.*, 'Pancreatic fatty degeneration and fibrosis as predisposing factors for the development of pancreatic ductal adenocarcinoma', *Pancreas*, vol. 43, no. 7, pp. 1032–1041, 2014, doi: 10.1097/MPA.000000000000159.
- [139] M. Hori *et al.*, 'Association of pancreatic Fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma', *Clin Transl Gastroenterol*, vol. 5, no. 3, Mar. 2014, doi: 10.1038/CTG.2014.5.
- [140] M. Takahashi, M. Hori, R. Ishigamori, M. Mutoh, T. Imai, and H. Nakagama, 'Fatty pancreas: A possible risk factor for pancreatic cancer in animals and humans', *Cancer Sci*, vol. 109, no. 10, pp. 3013–3023, Oct. 2018, doi: 10.1111/CAS.13766.
- [141] C. R. A. Lesmana, R. A. Gani, and L. A. Lesmana, 'Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: A single-center experience', *JGH Open*, vol. 2, no. 1, pp. 4–7, Feb. 2017, doi: 10.1002/JGH3.12032.
- [142] H. Tranchart *et al.*, 'Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy', *Ann Surg*, vol. 256, no. 1, pp. 139–145, Jul. 2012, doi: 10.1097/SLA.0B013E318256C32C.
- [143] S. Gaujoux *et al.*, 'Impact of obesity and body fat distribution on survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma', *Ann Surg Oncol*, vol. 19, no. 9, pp. 2908–2916, Sep. 2012, doi: 10.1245/S10434-012-2301-Y.
- [144] W. C. Wu and C. Y. Wang, 'Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (nafpd) and the metabolic syndrome: Case-control retrospective study', *Cardiovasc Diabetol*, vol. 12, no. 1, May 2013, doi: 10.1186/1475-2840-12-77.
- [145] Y. Bi, J. L. Wang, M. L. Li, J. Zhou, and X. L. Sun, 'The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis', *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 35, no. 5, Jul. 2019, doi: 10.1002/DMRR.3142.
- [146] X. Shuai, K. Tao, M. Mori, and T. Kanda, 'Bariatric surgery for metabolic syndrome in obesity', *Metab Syndr Relat Disord*, vol. 13, no. 4, pp. 149–160, May 2015, doi: 10.1089/MET.2014.0115.
- [147] J. Pieńkowska, B. Brzeska, M. Kaszubowski, O. Kozak, A. Jankowska, and E. Szurowska, 'MRI assessment of ectopic fat accumulation in pancreas, liver and skeletal muscle in patients with obesity, overweight and normal BMI in correlation with the presence of central obesity and metabolic syndrome', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, vol. 12, pp. 623–636, 2019, doi: 10.2147/DMSO.S194690.

- [148] B. Gaborit *et al.*, 'Ectopic fat storage in the pancreas using 1 H-MRS: Importance of diabetic status and modulation with bariatric surgery-induced weight loss', *Int J Obes*, vol. 39, no. 3, pp. 480–487, Mar. 2015, doi: 10.1038/IJO.2014.126.
- [149] B. J. Park *et al.*, 'Visceral adipose tissue area is an independent risk factor for hepatic steatosis', *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 23, no. 6, pp. 900–907, 2008, doi: 10.1111/J.1440-1746.2007.05212.X.
- [150] J. S. Lee *et al.*, 'Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome', *World J Gastroenterol*, vol. 15, no. 15, pp. 1869–1875, Apr. 2009, doi: 10.3748/WJG.15.1869.
- [151] P. S. Sepe *et al.*, 'A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS', *Gastrointest Endosc*, vol. 73, no. 5, pp. 987–993, May 2011, doi: 10.1016/J.GIE.2011.01.015.
- [152] A. Uygun *et al.*, 'The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis', *Eur J Intern Med*, vol. 26, no. 1, pp. 37–41, Jan. 2015, doi: 10.1016/J.EJIM.2014.11.007.
- [153] J. Zhou *et al.*, 'The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population', *Pancreatology*, vol. 16, no. 4, pp. 578–583, Jul. 2016, doi: 10.1016/J.PAN.2016.03.008.
- [154] A. P. Rossi *et al.*, 'Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women', *Obesity (Silver Spring)*, vol. 19, no. 9, pp. 1747–1754, Sep. 2011, doi: 10.1038/OBY.2011.114.
- [155] A. E. Mirrakhimov, 'Nonalcoholic fatty pancreatic disease and cardio-metabolic risk: is there is a place for obstructive sleep apnea?', *Cardiovasc Diabetol*, vol. 13, no. 1, Jan. 2014, doi: 10.1186/1475-2840-13-29.
- [156] S. Sahin and A. Karadeniz, 'Pancretic Fat Accumulation is Associated with Subclinical Atherosclerosis', *Angiology*, vol. 73, no. 6, pp. 508–513, Jul. 2022, doi: 10.1177/00033197211038334.
- [157] B. S. Romana, H. Chela, F. E. Dailey, F. Nassir, and V. Tahan, 'Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD): A Silent Spectator or the Fifth Component of Metabolic Syndrome? A Literature Review', *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, vol. 18, no. 6, pp. 547–554, Mar. 2018, doi: 10.2174/1871530318666180328111302.
- [158] P. A. Yushkevich *et al.*, 'User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability', *Neuroimage*, vol. 31, no. 3, pp. 1116–1128, Jul. 2006, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.01.015.
- [159] J. H. Yoon *et al.*, 'Pancreatic Steatosis and Fibrosis: Quantitative Assessment with Preoperative Multiparametric MR Imaging', *Radiology*, vol. 279, no. 1, pp. 140–150, Apr. 2016, doi: 10.1148/RADIOL.2015142254.
- [160] S. Kato *et al.*, 'Three-dimensional analysis of pancreatic fat by fat-water magnetic resonance imaging provides detailed characterization of pancreatic steatosis with improved reproducibility', *PLoS One*, vol. 14, no. 12, Dec. 2019, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0224921.

- [161] A. Al-Mrabeh, K. G. Hollingsworth, S. Steven, D. Tiniakos, and R. Taylor, 'Quantification of intrapancreatic fat in type 2 diabetes by MRI', *PLoS One*, vol. 12, no. 4, Mar. 2017, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0174660.
- [162] A. Y. S. Lee, P. M. Cassar, A. M. Johnston, and S. Adelstein, 'Clinical use and interpretation of serum protein electrophoresis and adjunct assays', *Br J Hosp Med (Lond)*, vol. 78, no. 2, pp. C18–C20, Feb. 2017, doi: 10.12968/HMED.2017.78.2.C18.
- [163] J. P. Kühn *et al.*, 'Pancreatic steatosis demonstrated at MR imaging in the general population: Clinical relevance', *Radiology*, vol. 276, no. 1, pp. 129–136, Jul. 2015, doi: 10.1148/RADIOL.15140446.
- [164] J. Pieńkowska, B. Brzeska, M. Kaszubowski, O. Kozak, A. Jankowska, and E. Szurowska, 'The correlation between the MRI-evaluated ectopic fat accumulation and the incidence of diabetes mellitus and hypertension depends on body mass index and waist circumference ratio', *PLoS One*, vol. 15, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0226889.
- [165] L. Tene *et al.*, 'The effect of long-term weight-loss intervention strategies on the dynamics of pancreatic-fat and morphology: An MRI RCT study', *Clin Nutr ESPEN*, vol. 24, pp. 82–89, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.CLNESP.2018.01.008.
- [166] S. B. Reeder, H. H. Hu, and C. B. Sirlin, 'Proton density fat-fraction: a standardized MR-based biomarker of tissue fat concentration', *J Magn Reson Imaging*, vol. 36, no. 5, pp. 1011–1014, Nov. 2012, doi: 10.1002/JMRI.23741.
- [167] I. S. Idilman *et al.*, 'Quantification of liver, pancreas, kidney, and vertebral body MRI-PDFF in non-alcoholic fatty liver disease', *Abdom Imaging*, vol. 40, no. 6, pp. 1512–1519, Aug. 2015, doi: 10.1007/S00261-015-0385-0.
- [168] V. Ajmera *et al.*, 'Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction Associates With Progression of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease', *Gastroenterology*, vol. 155, no. 2, pp. 307-310.e2, Aug. 2018, doi: 10.1053/J.GASTRO.2018.04.014.
- [169] Q. Liu *et al.*, 'Evaluating the Histopathology of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by Intravoxel Incoherent Motion-Diffusion Weighted Imaging Comparing With Diffusion-Weighted Imaging', *Front Oncol*, vol. 11, Jun. 2021, doi: 10.3389/FONC.2021.670085.
- [170] M. De Bucourt, F. Streitparth, U. Wonneberger, J. Rump, and U. Teichgräber, 'Obese patients in an open MRI at 1.0 Tesla: Image quality, diagnostic impact and feasibility', *Eur Radiol*, vol. 21, no. 5, pp. 1004–1015, May 2011, doi: 10.1007/S00330-010-2005-2.
- [171] H. Kumar, S. V. DeSouza, and M. S. Petrov, 'Automated pancreas segmentation from computed tomography and magnetic resonance images: A systematic review', *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 178, pp. 319–328, Sep. 2019, doi: 10.1016/J.CMPB.2019.07.002.
- [172] H. Buchwald *et al.*, 'Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis', *Am J Med*, vol. 122, no. 3, Mar. 2009, doi: 10.1016/J.AMJMED.2008.09.041.
- [173] M. Fried *et al.*, 'Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery', *Obes Facts*, vol. 6, no. 5, pp. 449–468, Oct. 2013, doi: 10.1159/000355480.
- [174] Y. Wei, P. Li, and S. Zhang, 'From surgery to endoscopy: the evolution of the bariatric discipline', *Chin Med J (Engl)*, vol. 135, no. 20, pp. 2427–2435, Oct. 2022, doi: 10.1097/CM9.0000000000002409.

[175] 'Seznam zdravotních výkonů MZČZ'. Accessed: Feb. 01, 2024. [Online]. Available: <https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/15050>

[176] 'Seznam zdravotních výkonů MZČZ'. Accessed: Feb. 01, 2024. [Online]. Available: <https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/15052>