

## EDICE SOUČASNÁ DIABETOLOGIE

# EDICE SOUČASNÁ DIABETOLOGIE

Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Generální sponzoři edice *Současná diabetologie*



Bristol-Myers Squibb

AstraZeneca 



novo nordisk®



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

DIABETES MELLITUS A INZULINOVÁ REZISTENCE,  
DYSLIPIDEMIE, HYPERTENZE, DNA

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností



SOUČASNÁ DIABETOLOGIE / sv. 7

**Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.**

**MUDr. Klára Owen, Ph.D.**

**Doc. MUDr. Petr Němec, Ph.D.**

**DIABETES MELLITUS**  
**a inzulinová rezistence, dyslipidemie,**  
**hypertenze, dna**

---

## AUTOŘI

- Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc., Interní klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha
- MUDr. Klára Owen, Ph.D.
- Doc. MUDr. Petr Němec, Ph.D., II. interní kliniky FN u sv. Anny v Brně, LF MU Brno

## DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autorky i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené, týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace, odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

*Ochranné obchodní známky léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.*

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

## Jindřiška Perušičová, Klára Owen, Petr Němec DIABETES MELLITUS A INZULINOVÁ REZISTENCE, DYSLIPIDEMIE, HYPERTENZE, DNA

© Jindřiška Perušičová, Klára Owen, Petr Němec, 2013

© Maxdorf, 2013

Illustrations © Maxdorf, 2013

Cover layout © Maxdorf, 2013

Cover photo © Oleg Myrmin | iStockphoto.com

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4;  
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz; **Jessenius®** je chráněná značka  
[No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Současná diabetologie, svazek 7

**Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.**

Redakční zpracování: **Ing. Veronika Pátková**

Grafické řešení, návrh obálky: **Dr. Jan Hugo**

Sazba: **Blanka Filounková**

Ilustrace: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

**ISBN 978-80-7345-353-4**

---

# OBSAH

<b>Předmluva</b> .....	10
<b>1 Inzulínová rezistence</b> .....	13
1.1 Úvod .....	13
1.2 Inzulínová rezistence jako příčina kardiovaskulárních onemocnění .....	14
1.3 Role lipotoxicity .....	23
1.4 Novinky v chápání inzulínové rezistence .....	26
1.5 Terapeutické možnosti ovlivnění syndromu inzulínové rezistence .....	30
<b>2 Diabetes mellitus a dyslipidemie</b> .....	38
2.1 Úvod .....	38
2.2 Lipotoxicita .....	45
2.3 Dyslipidemie a DM1 .....	47
2.4 Dyslipidemie a diabetické děti .....	48
2.5 Dyslipidemie a prediabetes .....	50
2.6 Dyslipidemie a mikroangiopatické komplikace .....	51
2.7 Léčba .....	52
2.8 Bariatrická léčba .....	64
2.9 Různé zajímavosti .....	65
2.10 Závěr .....	67
Přílohy .....	73
<b>3 Diabetes mellitus a hypertenze</b> .....	82
3.1 Úvod .....	82
3.2 Krevní tlak a hypertenze .....	83
3.3 Krevní tlak u dětí a dospívajících s DM .....	87
3.4 Krevní tlak a mikroangiopatické komplikace .....	88
3.5 Léčba hypertenze dietou .....	91
3.6 Léčba antihypertonyky .....	93
3.7 Antidiabetika a hypertenze .....	96
3.8 Glukometabolický stav .....	96
3.9 Krevní tlak a obezita i inzulínová rezistence .....	97
3.10 Krevní tlak a kardiovaskulární komplikace .....	98
3.11 Krevní tlak a metabolický syndrom .....	100
3.12 Krevní tlak a ledviny .....	101
3.13 Krevní tlak a mozek .....	102

---

3.14	Krevní tlak a ostatní nozologické jednotky, stavy nebo vlivy .....	103
3.15	Závěr .....	105
	Přílohy .....	111
<b>4</b>	<b>Diabetes mellitus a dna .....</b>	<b>117</b>
4.1	Hyperurikemie a dna .....	117
4.2	Diabetes mellitus a hyperurikemie/dna .....	127
	<b>Přehled použitých zkratk .....</b>	<b>134</b>
	<b>Medailonky autorů .....</b>	<b>136</b>
	<b>Rejstřík .....</b>	<b>140</b>



---

# 1 INZULINOVÁ REZISTENCE

Klára Owen

## 1.1 ÚVOD

Inzulínová rezistence (IR) stojí v popředí zájmu internistů, kardiologů a diabetologů od chvíle, kdy ji Gerald Reaven označil za původce syndromu X (Reaven GM), dnes známého jako metabolický syndrom. Jako podklad onemocnění, které dnes známe jako diabetes mellitus 2. typu (DM2), byla poprvé popsána už v roce 1939 sirem Haroldem Himsworthem (Himsworth HP).

Pochopení podstaty inzulínové rezistence, jejího rozsahu, působení a důsledků se od té doby rychle vyvíjelo a tento vývoj stále pokračuje. Dnes víme, že inzulínová rezistence se projevuje v různých tkáních různě, s různou intenzitou, a tudíž rozdílně mezi jednotlivými nositeli.

*Inzulínová rezistence* je základním kamenem DM2 a je spojena se skupinou metabolických a kardiovaskulárních onemocnění – viscerální obezitou, poruchami glukózového a lipidového metabolismu, hypertenzí a endoteliální dysfunkcí. Všechny tyto stavy jsou nezávislými rizikovými faktory a prediktory kardiovaskulárních (KV) onemocnění. Právě vědomí těchto důsledků vystupňované inzulínové rezistence, způsobené především obezitou a z ní plynoucí zvýšenou nabídkou lipidů tkáním, nás vede k podrobnému studiu tohoto fenoménu.

Porozumění příčinám inzulínové rezistence například přispívá k porozumění podstatě esenciální hypertenze. *Hypertenze* je nezpochybnitelným rizikovým faktorem rozvoje aterosklerózy. Množství studií prokázalo přítomnost inzulínové rezistence u hypertoniků a intervence zaměřené na snížení stupně inzulínové rezistence vedou často ke zlepšení hypertenze. Společným jmenovatelem inzulínové rezistence se zdá být inzulínovou rezistencí indukovaná endoteliální dysfunkce projevující se nejen poruchou syntézy oxidu dusnatého (NO), ale i dalšími fenomény.

*Aterogenní dyslipidemie* je dalším klasickým rizikovým faktorem KV onemocnění. Je to především hypertriglyceridemie, která má společné kořeny s inzulínovou rezistencí v poruše funkce inzulínu v glykogensyntetické kaskádě. Vlastní hypercholesterolemie je způsobena jinými faktory, pokud se však vyskytne současně, působí synergisticky s ostatními riziky a rozvoj aterosklerózy dále zrychluje.

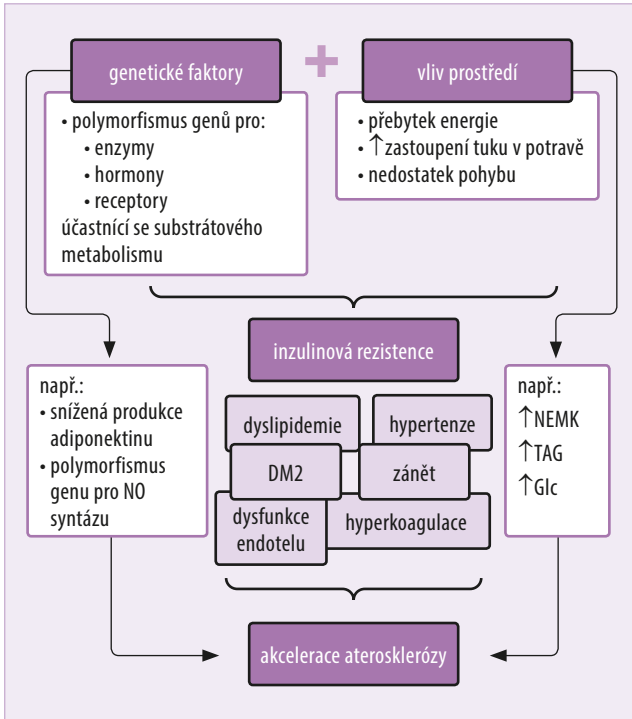
Poruchy glukózové homeostázy, buď předstupně DM2, nebo plně rozvinutý diabetes, jsou také nepochybně projevem inzulínové rezistence. Ta je však detegovatelná už před rozvojem porušené glukózové tolerance (PGT) nebo hraniční glykemie nalačno (HGL) a je velmi pravděpodobně základem všech metabolických odchylek, které pozorujeme.

## 1.2 INZULINOVÁ REZISTENCE JAKO PŘÍČINA KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Akcelerace aterosklerózy u nositelů inzulínové rezistence má několik příčin, které jsou v různém poměru vyjádřeny u jednotlivých nositelů (obr. 1.1). Nejsou to tedy jen různě vyjádřené pleiotropní důsledky inzulínové rezistence v intracelulárním metabolismu inzulín-senzitivních buněk, ale také přítomnost a stupeň hyperglykemie a hyperinzulinemie, které rozhodnou, zda a kdy se syndrom inzulínové rezistence projeví jako kardiovaskulární onemocnění.

### 1.2.1 Role hyperglykemie

DM2 je komplexní metabolické onemocnění vedoucí k mikrovaskulárním a makrovaskulárním komplikacím. Mikrovaskulární komplikace jsou funkcí hyperglykemie, a proto také s dosaženým poklesem HbA<sub>1c</sub> u diabetiků dosahujeme poklesu jejich výskytu, a to jak u diabetu 1. typu (Diabetes Control and Complications Trial Research Group), tak 2. typu (4). Přestože jsou mikrovaskulární komplikace významnou příčinou morbidity diabetiků, primární příčinou úmrtí je rozvoj komplikací makrovaskulárních. Zvýšená incidence infarktu myokardu u diabetiků v porovnání s nediabetickou populací, větší frekvence recidiv a zkrácená doba mezi jednotlivými infarkty vedla



Obr.1.1 Centrální postavení IR

k poznání, že pouhá přítomnost diabetu je vlastně ekvivalentem už prodělaného infarktu myokardu.

Je ovšem otázkou, do jaké míry je přítomnost makrovasikulárních komplikací ovlivněna také stupněm hyperglykemie. UKPDS (Stratton LM) prokázala zvýšené riziko s rostoucím  $HbA_{1c}$ , ale toto zvýšení bylo mírné, a v intenzivně léčené skupině (sulfonylureou a inzulinem) nebyl prokázán pokles incidence KV příhod reflektující snížení  $HbA_{1c}$ . Také další velké populační studie jako ACCORD (Gerstein HC) a ADVANCE (Patel A) neprokázaly jasné snížení frekvence KV příhod v závislosti na dosaženém snížení stupně hyperglykemie měřené snížením  $HbA_{1c}$ .

Je známo, že v porovnání s ostatními rizikovými faktory rozvoje aterosklerózy (dyslipidemie, hypertenze) je hyperglykemie relativně méně závažná.

Pokud silnější rizikové faktory kontrolujeme medikamentózně, jako tomu v těchto studiích bylo, samotná hyperglykemie nebude riziko KV příhody příliš zvyšovat. Proto také snížení hyperglykemie nemohlo mít zásadní efekt na frekvenci KV příhod.

Důležitý je také fakt, že snížení hyperglykemie bylo dosaženo velmi často pomocí inzulínu nebo sulfonylurey, která také v podstatě vede k akcentaci již přítomné hyperinzulinemie. Je možné, že tato hyperinzulinemie svým působením na nárůst hmotnosti a indukci inzulinové rezistence v metabolické cestě napomohla k akceleraci aterosklerózy maskující benefit dosažený snížením hyperglykemie. Málokdy se diskutuje o tom, že např. ve studii ACCORD přibralo 28 % sledovaných během studie více než 10 kg. Je také nezpochybnitelné, že přes velké množství pacientů ve studii ACCORD a ADVANCE byla pozorována příliš nízká roční incidence KV příhod na to, aby se efekt snížení glykemie mohl na této frekvenci projevit.

### 1.2.2 Role hyperinzulinemie

Mnoho pozorování prokázalo, že hyperinzulinemie sama o sobě může urychlovat aterogenezi, především následujícími cestami (DeFronzo RA):

- zrychlením transportu LDL (low density lipoprotein) částic do hladké svalové buňky arterií
- svým růstovým působením zvyšuje syntézu kolagenu
- stimuluje proliferaci buněk hladkého svalů
- „zapíná“ transkripci genů účastnících se zánětlivé kaskády, a tím dále zhoršuje stupeň inzulinové rezistence

Tato *in vitro* pozorování byla také potvrzena *in vivo*. Infuzí lokálně navozená hyperinzulinemie vede k lokálnímu rozvoji aterosklerózy v exponované arterii, ale ne jinde v těle pokusných psů (Cruz AB). Vysokocholesterolová dieta u kuřat vedla ke zvýšené přítomnosti aterosklerotických plátů, které regredovaly po návratu zvířat k dietě s nízkým obsahem cho-

lesterolu. Pokud však byla tato dieta provázena podáváním inzulínu, k regresi po změně diety již nedošlo (Stamler J).

V diskusi o syndromu inzulínové rezistence je třeba si uvědomit, že hyperinzulinemie je vesměs kompenzatorní odpovědí organismu na přítomnou inzulínovou rezistenci.

### 1.2.3 Role inzulínové rezistence na intracelulární úrovni

Podle DeFronza zahrnuje současné chápání syndromu inzulínové rezistence:

- viscerální obezitu
- poruchy glukózového metabolismu
- hypertenzi
- dyslipidemii – vysoké TAG (triacylglyceroly), nízká koncentrace HDL (high density lipoprotein) a malé denzní LDL (low density lipoprotein)
- endoteliální dysfunkci
- KV onemocnění způsobená aterosklerózou
- hyperinzulinemii
- inzulínovou rezistenci

Jmenované komponenty jsou zařazeny do této „definice“, protože je alespoň částečně známa jejich patofyziologie – všechny jsou nějakým způsobem spojeny s inzulínovou rezistencí.

V literatuře však existují ještě šířeji pojaté definice, které vycházejí spíše pouze z empirických pozorování a epidemiologických dat, která však stále mají vysokou klinickou hodnotu. Lékaře v praxi v zásadě upozorňují na možnost současného výskytu různých kombinací jednotlivých odchylek, onemocnění a nálezů a měly by vést k trvalé snaze o odhalení či vyloučení všech těchto složek metabolického syndromu.

Jedna taková definice byla publikována v roce 2005 také DeFronzovou skupinou (Miranda PJ). Zvýrazněny jsou ty složky, které jsou považovány za základ syndromu inzulínové rezistence:

1. *inzulínová rezistence*
2. *hyperinzulinemie*
3. *obezita: hlavně viscerální (centrální), ale také povšechná*

4. *dyslipidemie: vysoké TAG, nízká koncentrace HDL a zvýšené malé denzní LDL*
5. dysfunkce adipocytů
6. *PGT nebo DM2*
7. steatóza jater (nealkoholická steatóza, steatohepatitida)
8. *esenciální hypertenze: systolická i diastolická*
9. endoteliální dysfunkce
10. porušená funkce ledvin: mikro- i makroalbuminurie
11. syndrom polycystických ovarii
12. zánět: zvýšení CRP a dalších zánětlivých markerů
13. hyperkoagulace: zvýšený fibrinogen a PAI-1
14. *ateroskleróza způsobující zvýšenou KV morbiditu a mortalitu*

Je určitě možno diskutovat o základech, na kterých je takto široce pojatá „definice“ postavena, z klinického a praktického hlediska však elegantně zdůrazňuje všechny komponenty, které mají roli nejen v rozvoji předčasné aterosklerózy, ale také ve frekvenci a tíži vzniku a recidiv jejích projevů.

Co to tedy je inzulínová rezistence?

Pro pochopení devastujících důsledků, které má inzulínová rezistence pro svého nositele, je zásadní jedno slovo:

selektivní

Inzulínová rezistence je selektivní porucha některých signalizačních kaskád nitrobuňčných dějů, které by měly být spuštěny navázáním inzulínu na jeho receptor. Tato porucha je však přítomna jen v některých tkáních, kde má inzulín fyziologicky působit.

Koncept selektivního účinku inzulínu na různé metabolické pochody není nový. Už i do učebnic pro lékařské fakulty se dostala pozorování, že různé koncentrace cirkulujícího inzulínu jsou nutné k dosažení jednotlivých účinků inzulínu. Inhibice lipolýzy je mnohem citlivější na inzulín než fosforylace glukózy. Tato situace je ovšem fyziologická a má svůj smysl.

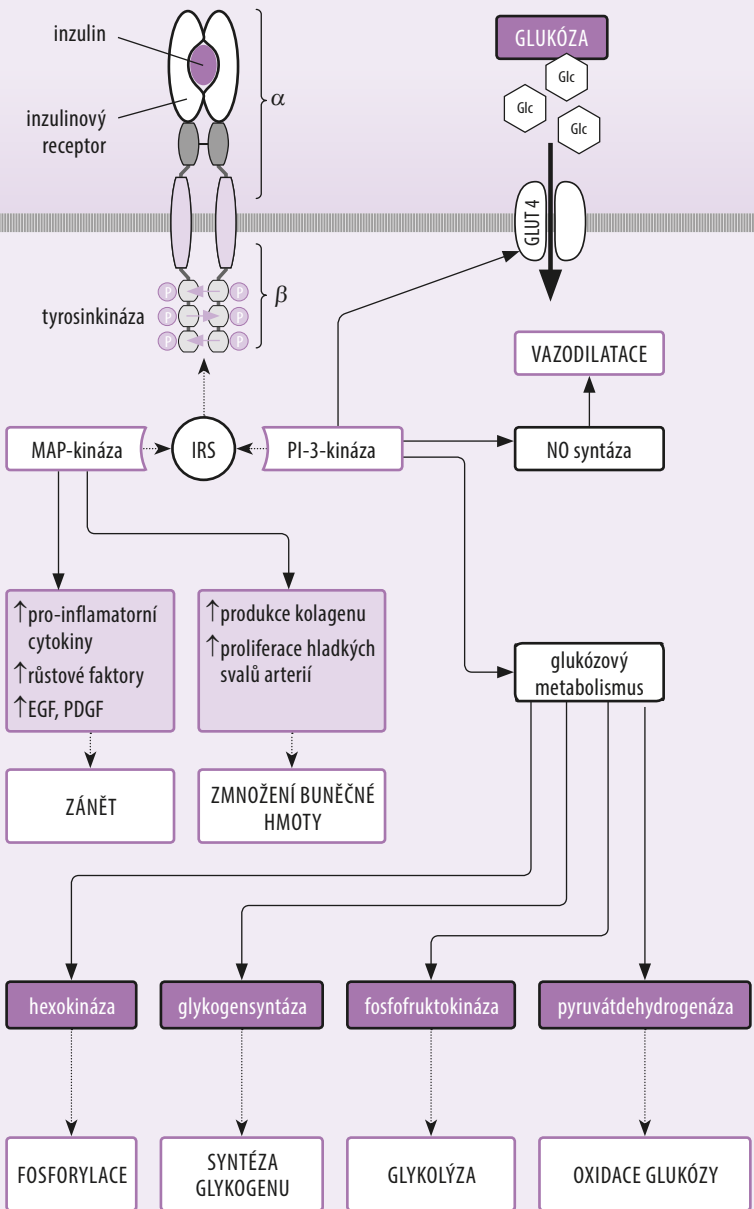
Selektivní inzulínová rezistence na nitrobuňčné úrovni je však jednoznačně patologickým stavem, který má samostatný a zásadní vliv na rozvoj KV onemocnění.

Inzulinová rezistence navozuje kompenzatorní hyperinzulinemii, která může být výhodná pro tkáň za fyziologických podmínek normálně citlivé na inzulín, ale postižené inzulinovou rezistencí (hepatocyt, myocyt, adipocyt), a umožňuje jim udržet normoglykemii. V tkáních, kde se inzulinová rezistence nevyskytuje, však způsobuje mnohočetné odchylky způsobené nadměrnou stimulací pochodů na inzulín citlivých.

Nitrobuněčná selektivita inzulinové rezistence má základ ve snížené aktivitě PI-3 (fosfatidylinositol 3) kinázy a vlivem toho je snížena schopnost cirkulujícího inzulinu regulovat glukózovou homeostázu, a to především porušením regulace glykogensyntetické kaskády (Cusi K). Zachován je však účinek inzulinu cestou MAP (mitogenem aktivovaný protein) kinázy, která je zodpovědná za promitotické působení. Většina klinických i laboratorních projevů inzulinové rezistence se dá vysvětlit proměnlivým poměrem stimulace/inhibice těchto dvou metabolických cest, který se mění v závislosti na tkáni, kterou sledujeme.

Inzulín za normálních okolností, po navázání na svůj specifický receptor, aktivuje několik nitrobuněčných metabolických kaskád tzv. druhými posly (second messengers). Ve svalu je tímto druhým poslem inzulin-receptorový substrát 1 (IRS-1), v játrech je to IRS-2. IRS-1 aktivuje PI-3 kinázu a v případě inzulinové rezistence je aktivace PI-3 kinázy významně snížena. U obézních jedinců s normální glukózovou tolerancí je aktivace inzulinového receptoru a IRS tyrosinovou fosforylací snížena oproti fyziologické odpovědi na hyperinzulinemii, u diabetiků 2. typu se dokonce tento typ fosforylace nedá vůbec prokázat (Draznin B). Místo toho převažuje serinová nebo threoninová fosforylace. Tato převaha je způsobena jednak genetickými faktory, jednak významně působí nevhodná skladba stravy – přebytek tuků a sacharidů. Dochází tak k uzavření bludného kruhu, ze kterého lze vystoupit úpravou stravování a dosažením redukce hmotnosti nebo farmakologickým ovlivněním inzulinové rezistence (viz dále).

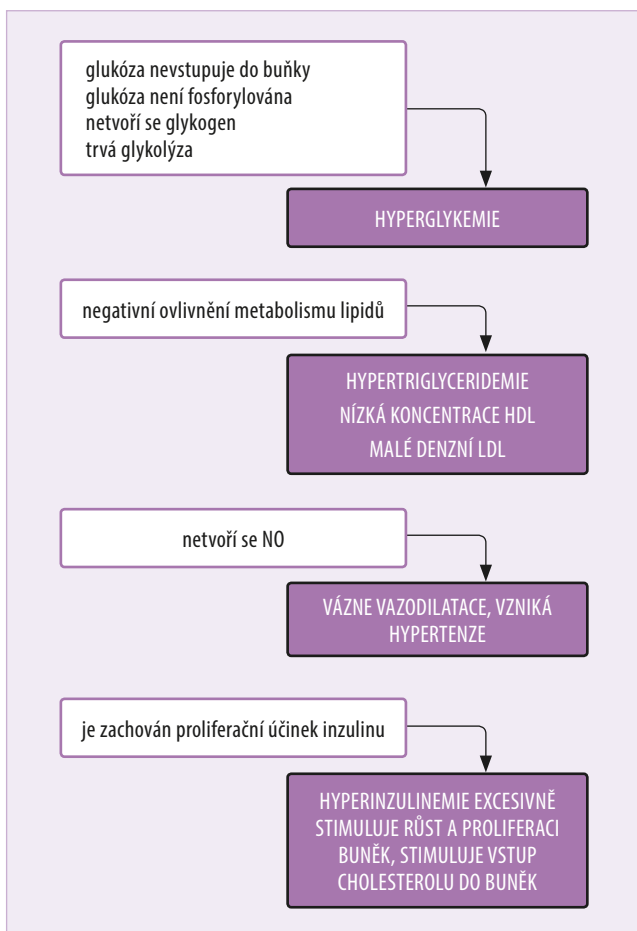
Porucha nebo dokonce absence tyrosinové fosforylace IRS má vliv na klíčové pochody v regulaci glukózového metabolismu (obr. 1.2 a 1.3):



Obr. 1.2 Fyziologické intracelulární pochody po navázání inzulínu na inzulínový receptor



- špatnou aktivací glukózového transportéru GLUT4 je porušen vstup glukózy do inzulín-senzitivních buněk
- vlivem hexokinázy II vážne fosforylace vstoupivší glukózy a její další metabolismus
- vlivem glykogensyntázy klesá syntéza glykogenu



Obr. 1.4 Kaskáda dějů při inzulínové rezistenci

- zachována je pouze regulace glykolýzy a oxidace glukózy fosfofruktokinázou a pyruvátdehydrogenázou
- vlivem poruchy aktivace NO-syntázy je negativně ovlivněna produkce oxidu dusnatého (NO), účinného vazodilatátoru s antiaterogenním působením

Jak je vidět, inzulinová rezistence postihuje pouze některé signalizační kaskády. Bez poruch se jeví signalizace závislá na MAP-kináze, která nemá žádné metabolické působení, ale zprostředkovává účinky inzulinu jako významného růstového faktoru. Vzniklá nerovnováha mezi pochody závislými na MAP-kináze (např. stimulace proliferační aktivity buněk hladkého svalu středních cév) pochody závislými na PI-3-kináze (porucha vazodilatace, hyperglykemie) tak má přímou roli v akceleraci atherogeneze:

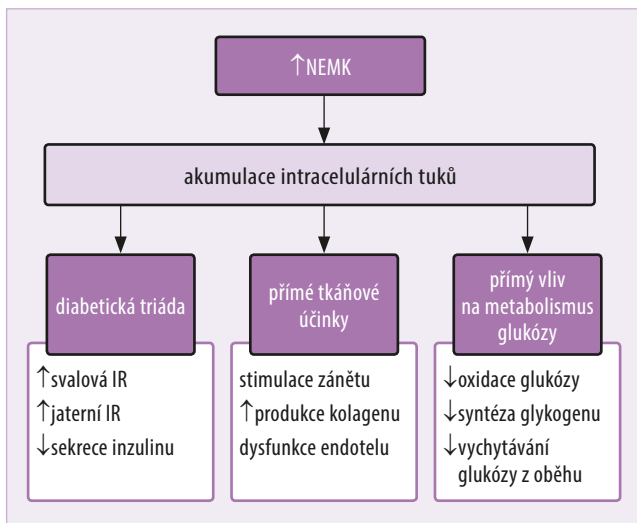
- vlivem aktivace MAP-kinázy se zvyšuje růst buňky, její proliferace a diferenciaci. Také jsou aktivovány mnohé zánětlivé kaskády

Výsledná kombinace je znázorněna na obr. 1.4.

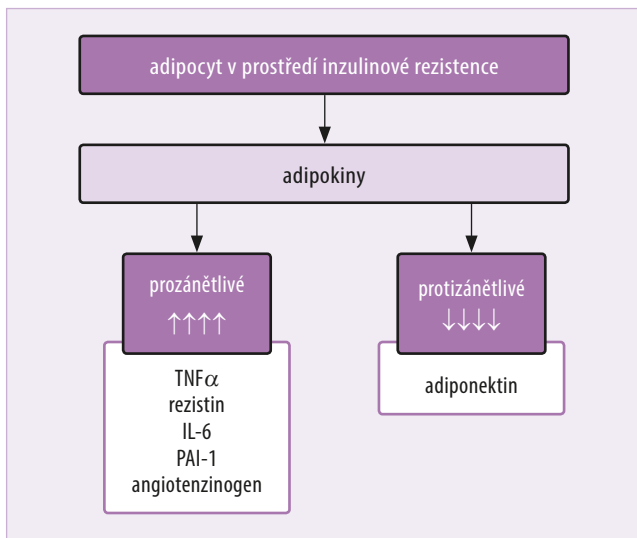
### 1.3 ROLE LIPOTOXICITY

Termín lipotoxicita poprvé použil Unger v roce 2003 (Unger RH). Označoval negativní účinek akumulace tuků na glukózový metabolismus, analogicky ke glukotoxicitě, poruše glykoregulace v důsledku hyperglykemie. Popis byl založen na experimentálních pozorováních, kdy akutní zvýšení hladin neesterifikovaných mastných kyselin (NEMK), a tudíž jejich zvýšený transport intracelulárně, vedl k rozvoji klasické diabetické triády, zvýšení svalové a jaterní inzulinové rezistence a potlačení sekrece inzulinu (Kashyap S) (obr. 1.5).

Zvýšená akumulace triglyceridů intracelulárně, především v jaterních a svalových buňkách, vede ke zvýšené produkci toxických metabolitů NEMK a TAG, jako jsou diacylglyceroly, acetyl-CoA masných kyselin, ceramidy, které dále zhoršují inzulinovou rezistenci negativním vlivem na intracelulární signalizaci a nitrobuněčný metabolismus glukózy (Belfort R, Kim JK). Opět se tak opakuje bludných kruh inzulinové rezistence, která posiluje sebe sama.



Obr. 1.5 Lipotoxicita – důsledky



Obr. 1.6 Nerovnováha mezi produkovánými adipokiny při inzulínové rezistenci

Zvýšené hladiny cirkulujících neesterifikovaných mastných kyselin mají také přímé účinky v jiných tkáních. Přímou aktivací receptorů plasmatické membrány vedou k vystupňování lokálního zánětu. Zvyšují také produkci kolagenu, integrální součásti aterosklerotických plátů, a také mají důležitou roli v potlačení krevního průtoku závislého na endotelu (Steinberg HO).

Hyperlipidemie, ať už chronická, nebo akutní, také kopíruje důsledky vlastní inzulinové rezistence na metabolismus glukózy. Snižuje tedy oxidaci glukózy a syntézu glykogenu (Kashyap S), snižuje transport glukózy do buňky a intracelulární fosforylaci glukózy (Dresner A). Je také možné pozorovat na dávce závislou inhibici tyrosinové fosforylace inzulinového receptoru a IRS, vedoucí ke snížení aktivity PI-3-kinázy se všemi jejími důsledky (Belfort R).

Onemocnění tukové tkáně

Aktuální chápání syndromu inzulinové rezistence musí zahrnout také tuto novou jednotku.

Tuková tkáň už dávno není vnímána jen jako zásobárna energie s téměř nekonečnou kapacitou, event. jako izolační vrstva, ale jako téměř samostatný orgán s plně rozvinutou autoregulací a schopností vysílat signály nervové i hormonální.

Právě hormonální (auto)regulace je předmětem intenzivního bádání. Bylo prokázáno, že inzulinová rezistence vede k nerovnováze v produkci adipokinů, hormonů tukové tkáně (obr. 1.6).

Tato nerovnováha způsobuje, že u osob s inzulinovou rezistencí, obezitou nebo diabetem 2. typu je tuková tkáň infiltrována monocyty a makrofágy a žije v permanentním stavu chronického zánětu (Wellen KE). Tento chronický zánět vede k nadbytku prozánětlivých cytokinů produkovaných jednak samotnými tukovými buňkami, jednak infiltrujícími monocyty a makrofágy, které opět podporují rozvoj aterosklerózy a uzavírají další bludný kruh, tentokrát zánětlivý. Klinicky často pozorujeme zvýšenou sedimentaci a pátrání po infekčním fokusu je přitom neúspěšné – právě proto, že zánět je vlastně celotělový, způsobený obezitou.