

OBEZITA – STÁLE PODCEŇOVANÁ NEMOC

MUDr. Pavla Kalousková, doc. MUDr. Marie Kunešová, CSc.

Endokrinologický ústav Praha

Obezita je onemocnění s výrazně vzrůstající prevalencí a incidencí, a to nejen v rozvinutých zemích, ale i v mnohých zemích rozvojových. V Evropě dosahuje prevalence obezity 10–40 % a Česká republika se řadí na přední místa evropského žebříčku. Hlavní rizika obezity představují s ní sdružené zdravotní komplikace. Obezita zvyšuje morbiditu a mortalitu, a to především na kardiovaskulární onemocnění (hypertenze, ICHS, CMP), metabolická onemocnění (DM 2. typu) a některé nádory (ca prsu, dělohy, tračníku). Je tak po kouření druhou nejčastější a zároveň ovlivnitelnou příčinou smrti. Nejnížší celková úmrtnost u mužů je v rozmezí BMI 23–24,9 a u žen při BMI 19–22,9. Vysoké riziko z hlediska obezity představuje zejména těžká obezita v mládí a ve středním věku. Obezita výrazně zhoršuje kvalitu života postižených jedinců, a to jak po stránce fyzické, tak i psychické. Ovlivnění kvality života je závislé na stupni nadváhy, věku a pohlaví. **Klíčová slova:** obezita, komplikace obezity, rizikové faktory, léčba obezity.

Med. Pro Praxi 2008; 5(1): 6–8

Příčiny vzniku rozvoje obezity

Obezita je multifaktoriálně podmíněné onemocnění vznikající v důsledku pozitivní energetické bilance, charakterizované zmožením tukové tkáně v organismu. U obézních mužů je obsah tukové tkáně v těle vyšší než 25 %, u žen vyšší než 30 % (u starších 35 %) tělesné váhy. Dědičnost obezity má zpravidla polygenní charakter a podílí se na vzniku a rozvoji obezity přibližně z 50 procent. Vždy je však přítomen nepoměr mezi příjmem a výdejem energie. Monogenní obezity způsobené mutací jednoho genu patří mezi vzácná onemocnění. Predisponujícími faktory pro vznik obezity jsou i nižší socioekonomické postavení a psychické alterace (deprese, úzkost, stres). V anamnéze obézního pacienta také často nacházíme jo-jo fenomén (opakované kolísání hmotnosti). S rozvojem obezity často úzce souvisí období, která jsou spojena se změnou jídelních a pohybových návyků; např. ukončení studia a nástup do zaměstnání nebo změna zaměstnání, založení rodiny, pracovní či rodinné problémy, zanechání sportu, stop kouření, chronická onemocnění, úrazy a odchod do důchodu.

Diagnostika obezity

Vyšetření obézního začínáme podrobnou anamnézou. Zajímá nás výskyt obezity v rodině, vývoj hmotnosti během života, váhové výkyvy, změny hmotnosti. Dále se zaměřujeme na onemocnění obezitu komplikující, posouzení jídelních zvyklostí, míru a druh pohybové aktivity, kuřácké návyky, poruchy spánku a léky, které mohou rozvoj obezity podporovat. Objektívni vyšetření zahrnuje běžné interní vyšetření, s důrazem na některé zvláštnosti. Hodnotíme psychomotorické tempo, typ obezity (androidní, gynoidní), změny na kůži (plethora obličej, hirsutismus, striae, intertrigo, mykózy), vyšetřujeme štítnou žlázu, pátráme po herniích, známkách artrózy, chronické žilní insuficienci, varixech a lymfédému.

Stanovujeme výšku, váhu, u dospělých provedeme výpočet BMI. U dětí se orientujeme dle percentilových grafů výšky a váhy, kdy za nadváhu je považováno BMI nad 90 percentil a za obezitu BMI nad 97 percentil percentilových grafů z roku 1991.

Z hlediska rizika vzniku komplikací je důležité stanovení distribuce tuku. Obvod pasu je jednoduchý antropometrický ukazatel, který nejlépe koreluje s intraabdominálním obsahem tukové tkáně a se vznikem komplikací obezity. Obvod pasu měříme v polovině vzdálenosti mezi spodním okrajem dolního žebra a crista iliaca v horizontální rovině. Hraniční hodnoty obvodu pasu uvádí tabulka 2. Nižší hodnoty jsou hranicí, používanou pro diagnostiku metabolického syndromu podle Mezinárodní diabetické federace (IDF), a měly by být důvodem ke změně životního stylu, zatímco vyšší hodnoty by měly být považovány za indikaci k zahájení léčby obezity. Obvod boků měříme ve výši maximálního vyklenutí hýždí v horizontální rovině. Hraniční hodnoty poměru pas/boky jsou 1,0 u mužů a 0,85 u žen.

Ke stanovení obsahu tuku můžeme použít měření kožních řas. Orientačně měříme 2 kožní řasy – subskapulární a řasu nad tricepsem. Podrobné vyšetření pak zahrnuje měření 10 resp. 4 kožních řas. Bioelektrické impedance (BIA) měří složení těla na principu stanovení odporu těla při průchodu proudu o nízké intenzitě a vysoké frekvenci. Dostupné přístroje se liší podle lokalizace elektrod – mohou být umístěny po dvou na zápěstí a nad hlezenným kloubem pravostranných končetin (Bodystat). Další možností je lokalizace elektrod na ploškách nohou nášlapné váhy (bipedální umístění, Tanita) nebo na madlech pro uchopení rukama (Omron). Nevýhodou této metody je závislost na hydrataci organismu a na anatomických poměrech (vliv lokalizace tukové tkáně u žen při umístění elektrod pouze na horních nebo dolních končetinách, rozdíly v délce jednotlivých segmentů těla). Nejpresnější výsledky při měření složení těla poskytuje hydrodenzitometrie (vážení pod vo-

dou) a duální rentgenová absorpciometrie (DEXA). Tyto metody jsou používány ve specializovaných centrech, a to zpravidla k výzkumným účelům.

Z laboratorních vyšetření provádíme glykémii nalačno, celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL cholesterol, triglyceridy, kyselinu močovou, aminotransferázy, ALP, GMT, bilirubin, ureu, kreatinin, moč a sedimentaci, KO, TSH. Z dalších vyšetření provádíme měření TK (u obézních používáme širší dostatečně dlouhou manžetu), EKG, event. i spirometrické a ergometrické vyšetření. V případě patologických výsledků doplníme podrobnější interní, endokrinologické nebo jiné specializované vyšetření.

Provádíme i zhodnocení příjmu a výdeje energie. Stanovujeme energetický obsah potravy, zastoupení jednotlivých živin a mikronutrientů a provádíme rozbor jídelních zvyklostí. Používáme vyhodnocení 3 až 7denního jídelníčku nebo rekapitulaci přijatých potravin za posledních 24 hodin. Je možno hodnotit i frekvenci příjmu potravin v posledním týdnu. Tento dotazník je pro pacienty méně známý a podhodnocování je méně vyjádřeno. Všechny tyto záznamy mohou být vyhodnoceny pomocí počítačových programů.

Tabulka 1. Klasifikace obezity (podle WHO, 1997) a riziko komplikací obezity

Klasifikace	BMI	riziko komplikací obezity
podváha	< 18,5	nízké riziko jiných chorob
normální váha	18,5–24,9	průměrné
nadváha	25–29,9	mírně zvýšené
obezita I. stupně	30,0–34,9	středně zvýšené
obezita II. stupně	35,0–39,9	velmi zvýšené
obezita III. stupně	≥ 40	vysoké
Hmotnostní index BMI = hmotnost (kg)/(výška (m)) ²		

Tabulka 2. Riziko vzniku metabolických a oběhových komplikací spojených s obezitou podle obvodu pasu (podle WHO, 1997)

	zvýšené riziko (cm)	vysoké riziko (cm)
Muži	≥ 94	≥ 102
Ženy	≥ 80	≥ 88

Přesné zhodnocení výdeje energie je dosti obtížné. Klidový energetický výdej stanovujeme měřením nepřímou kalorimetrií v klidu po celonočním hladovění. Klidový energetický výdej představuje kolem 65 procent celkového energetického výdeje. Na termický efekt potravy připadá cca 10 procent a zbytek tvoří výdej při fyzické aktivitě, který dosahuje při sedavém způsobu zaměstnání kolem 25 procent. Stanovujeme respirační kvocient (RQ), což představuje poměr objemu vydechaného CO_2 ku vdechovanému O_2 . Pokud se respirační kvocient blíží k 1, jsou oxidovány převážně sacharidy a pokud se blíží 0,70, jsou preferenčně oxidovány tuky. Při smíšené stravě je RQ kolem 0,85.

V diferenciální diagnostice zvažujeme i možnost sekundární obezity, ta je však relativně vzácná a tvoří pouze 3–5% všech obezit. Obezita patří do obrazu některých onemocnění podmíněných postižením v hypothalamo-hypofyzární oblasti jako je Fröhlichův syndrom, prolaktinom. Příčinou hypothalamické obezity může být trauma, tumor nebo zánětlivý proces. Obezita může být projevem i některých dalších endokrinopatií, nejčastěji Cushingova syndromu a syndromu polycystických ovarií. Z vzácnějších příčin se může vyskytnout hypothyreóza, inzulinom, hypogonadismus u mužů, pseudohypoparathyreóza. Obezita, zejména vyšších stupňů však nepatří mezi typické projevy hypothyreózy. K vzestupu hmotnosti mohou přispět i některé běžně podávané léky, např. β -blokátory, inzulin, PAD typu sulfonylurey, antiparkinsonní léky jako metoclopramid, některá psychofarmaka a antiepileptika, kortikoidy, estrogeny, vitaminy skupiny B aj. Znám je především rozvoj charakteristické centrální obezity i s metabolickými projevy při dlouhodobé terapii glukokortikoidy.

Obezita je i součástí některých monogenně podmíněných syndromů (např. syndrom Prader-Willi, Bardet-Biedlův syndrom, Alströmuův syndrom, Cohenův syndrom), které bývají obvykle diagnostikovány již v dětství. Velmi vzácně se vyskytují monogenně podmíněné velmi těžké obezity v důsledku mutace genu pro leptin, receptor leptinu, proopiomelanokortin a další. Nejčastěji se vyskytuje mutace genu pro receptor MC4R (receptor pro melanokortin typu 4), která se vyskytuje až u 6% obézní populace.

Komplikace obezity

Nadváha a obezita zvyšují riziko vzniku řady onemocnění. Zejména akumulace viscerálního tuku hraje podstatnou roli v rozvoji metabolických a kardiovaskulárních komplikací obezity.

Léčba obezity

Cílem léčby obezity je především redukce rizika zdravotních komplikací s obezitou spojených. Dlouhodobá redukce již o 5–10% původní hmotnosti

Tabulka 3. Přehled komplikací obezity

1. Metabolické komplikace	Inzulinorezistence – hyperinzulinemie – porucha glukózové tolerance – diabetes mellitus Poruchy metabolismu lipidů Hyperurikemie Zvýšená koncentrace fibrinogenu a PAI-1 (zejména u androidní obezity)
2. Kardiovaskulární komplikace	Ischemická choroba srdeční ve všech svých projevech Hypertenze Snížená kontraktilita myokardu – systolicko-diastolická dysfunkce – srdeční selhání Arytmie a náhlá smrt Cévní mozkové příhody Tromboembolická nemoc Varixy
3. Respirační poruchy	Pikwickův syndrom Syndrom spánkové apnoe
4. Endokrinní poruchy	Hyperestrinismus (při zvýšené aromatizaci androgenů na estrogeny v tukové tkáni) Hyperandrogenismus u žen Hypogonadismus u mužů s těžkou obezitou Hyperkortizolismus s poruchou supresibility sekrece kortizonu Snížená sekrece růstového hormonu Změněná aktivita sympatoadrenálního systému
5. Gynekologické komplikace	Poruchy menstruačního cyklu a infertilita Zvýšený výskyt karcinomu ovaria, cervixu dělohy, endometria a prsu (vliv hyperestrinismu) Komplikace v těhotenství a při porodu Záněty
6. Gastrointestinální komplikace	Hiátová hernie a gastroesofageální reflux Steatóza jater, cholelitiáza, cholecystitida, pankreatitida
7. Chirurgické a ortopedické komplikace	Horší hojení ran, kýly, úrazy Degenerativní onemocnění kloubů a páteře, zejm. gonartróza a coxartróza
8. Kožní komplikace	Ekzémy, mykózy, strie, celulitida Hypertrichóza, hirsutismus
9. Psychosociální komplikace	Společenská diskriminace Deprese, úzkost, poruchy příjmu potravy

vede u obézních k významnému snížení zdravotních rizik i k poklesu mortality. Základním předpokladem úspěšné léčby obezity je dostatečná motivace pacienta. Pacient bývá zpravidla motivován ze zdravotních, společenských a estetických důvodů.

V terapii obezity se uplatňuje **nízkoenergetická dieta** s omezením příjmu tuků, zvýšená pohybová aktivita, behaviorální modifikace životního stylu, farmakoterapie a chirurgická léčba. Základem redukčního režimu je vždy nízkonoenergetická dieta s vyváženým složením jednotlivých základních živin. Optimální redukční dieta by měla mít snížené množství nasycených tuků, vyšší obsah mononenasycených a polyneenasycených tuků, zvýšené množství zeleniny, luštěnin a sacharidů s nízkým glykemickým indexem, snížený obsah soli a omezené množství alkoholu. Energetický obsah diety by měl být cca o 2000 až 2500 kJ denně nižší než je energetický výdej pacienta. Doporučení závisí i na příjmu energie před zahájením redukce hmotnosti. U osob s úvodně vyšším obsahem energie začínáme s dietou s vyšším energetickým obsahem. Redukční dieta by měla obsahovat 15% bílkovin, 20–30% tuků a 55–60% sacharidů. Už při dietě o energetickém obsahu 6000 kJ může být nedostatek některých minerálních látek (zejm. Ca a Fe) a vitamínů, které je pak nutno doplňovat.

Velmi přísné nízkonoenergetické diety (VLCD) mají definovaný obsah energie (1600 až 3500 kJ),

bílkovin, sacharidů a nízký obsah tuku, převážně ve formě polynenasycených mastných kyselin. Obvykle zajišťují přísun doporučené denní dávky minerálů a vitamínů. Vzhledem k tomu, že jsou většinou na bázi mléčných bílkovin či bílkovin vaječného bílku, dodají organizmu i vysoce biologicky hodnotné bílkoviny. Zvýšená tvorba ketolátů v průběhu těchto diet pomáhá tlumit pocit hladu. Při VLCD je nutný dostatečný přísun tekutin, alespoň 2–3 l denně a je zakázáno požívání alkoholu. Tento druh diety je indikován zejména k léčbě pacientů s těžší obezitou, s BMI nad 35, u kterých je nutný rychlejší hmotnostní pokles, tzn. zejména u pacientů před chirurgickými výkony, u pacientů s diabetem na vysokých dávkách inzulinu či u osob se závažnými kardiovaskulárními komplikacemi. Jsou-li VLCD jediným zdrojem výživy, mají být podávány pod lékařským dohledem, zpravidla za hospitalizace. Jejich nevýhodou je skutečnost, že nenaučí pacienta správným jídelním návykům. VLCD jsou kontraindikovány u pacientů s vředovou chorobou, anémií, tyreotoxikózou, vážnějším onemocněním srdce (krátce po infarktu myokardu, u nestabilní anginy pectoris, při výskytu arytmií), u ledvinových a jaterních onemocnění, tumorů, v graviditě a laktaci, u pacientů s vážnějšími psychickými poruchami.

VLCD je možno použít i jako náhradu 1–2 porcí jídla denně. Výhodou je snadnější dodržování re-

dukčního režimu a doplnění deficitu minerálů a vitamínů, které mohou dietoterapii obezity provázet.

Nedílnou součástí každého redukčního režimu je **pohybová aktivita**. Omezuje vytváření tukové tkáně a přispívá k redukci jejího množství. Zvyšuje celkový energetický výdej. Toto zvýšení závisí na objemu, trvání a intenzitě pohybové aktivity. Pohybová aktivita by v ideálním případě měla být provozována 3–4x týdně 45 min. na úrovni 50–70 % aerobní kapacity. Takto lze dosáhnout týdenního energetického deficitu kolem 7000 kJ. Pohybová aktivita hraje stěžejní roli při udržení dosaženého váhového úbytku, příznivě ovlivňuje řadu metabolických komplikací, snižuje u obézních osob inzulinovou rezistenci a hyperinzulinemii, přispívá ke snížení hypertenze, hladiny triacylglycerolů a zvýšení hladiny HDL-cholesterolu, což se projeví ve snížení celkové mortality i mortality z kardiovaskulárních příčin.

Při léčbě obezity doporučujeme převážně aktivitu aerobního typu, u obézních jsou nevhodnější plavání, jízda na kole a rotopedu, kde je sníženo zatížení nosných kloubů. Důležité je zvýšení pohybu v rámci běžných denních aktivit (chůze do práce, chůze do schodů).

K úspěšnému dlouhodobému udržení tělesné váhy je třeba pohybová aktivita odpovídající 6300 až 8400 kJ/týden, což odpovídá každodenní pohybové aktivitě střední intenzity 30 minut.

Kognitivně behaviorální psychoterapie ve smyslu modifikace jídelních a pohybových návyků se provádí buď individuálně nebo častěji skupinově v redukčních klubech. K dodržování dietního režimu pomáhají i záznamy jídelníčku s udáním druhu a množství snědené potravy.

Farmakoterapie obezity je indikována u obézních pacientů s BMI nad 30 a u pacientů s BMI 25–29,9, jsou-li přítomná kardiovaskulární a metabolická rizika s obezitou spojená. A to při selhání komplexní nefarmakologické léčby, kdy během 3 měsíců nebylo dosaženo váhového úbytku alespoň 5 % původní hmotnosti, za účelem zvýšení compliance pacienta nebo s cílem dlouhodobého udržení hmotnostního úbytku. K dlouhodobé léčbě jsou indikovány sibutramin, orlistat a nově i rimonabant.

Sibutramin (Meridia, Lindaxa) působí v CNS v centru sytosti, kde inhibuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu, navozuje pocit sytosti a ovlivňuje energetický výdej. Podává se v jedné denní dávce ráno 10 nebo 15 mg. Sibutramin je kontraindikován u pacientů s ICHS, neléčenou hypertenzí, po CMP, při těžších poruchách jater a ledvin, psychických onemocnění a u vážnějších poruch příjmu potravy, při léčbě inhibitory monoaminooxidázy a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. Opatrnosti je třeba u pacientů s epilepsií a glaukomem. Nežádoucí účinky nejsou časté a mají obvykle

přechodný charakter. Zahrnují sucho v ústech, zácpu, nespavost, závratě, nauzeu, tachykardii a mírný vzestup krevního tlaku.

Orlistat (Xenical) inhibuje střevní lipázy v zažívacím traktu a tím snižuje cca o 30 % vstřebávání tuku z trávicí trubice. Nevstřebaný tuk odchází stolicí. Orlistat by měl být podáván zejména u pacientů, u kterých je podíl tuku na energetickém obsahu diety okolo 30 %. Podává se 3x denně 1 tobolka á 120 mg před či společně s jídlem. Pokud pokrm obsahuje tuku málo (zeleninová jídla), nemá smysl s takovým jídlem orlistat podávat. Orlistat je kontraindikován u pacientů s chronickým malabsorpčním syndromem a u pacientů s cholestázou. Mezi nežádoucí účinky patří steatorhea, častější nucení na stolicí, plynatost, inkontinence stolice. Přidání vlákniny k orlistatu může tyto nežádoucí účinky zmírnit. Rimonabant (Acomplia tbl. á 20 mg) je nové antiobezitikum, které by mělo přijít v blízké době na český trh. Rimonabant je selektivní blokátor kanabinoidního CB 1 receptoru. Podle experimentálních údajů je nadměrná stimulace endokanabinoidního systému spojena s vyšším příjmem potravy a ukládáním tuku, poruchou glukózového a lipidového metabolismu. Přípravek je kontraindikován u pacientů se závažným psychickým onemocněním, nedoporučuje se jeho podání společně s antidepresivy. Opatrnosti je třeba u pacientů s epilepsií, při současné medikaci inhibitory CYP 3A4 (ketokonazol, klarytromycin). Z nežádoucích účinků se mohou vyskytnout depresivní poruchy, úzkost, závratě, nauzea. Podává se 1 tbl. á 20 mg ráno nalačno. Krátkodobě, tzn. k léčbě nepřesahující 3 měsíce, lze použít léky zvyšující energetický výdej, což představuje kombinace kofeinu a efedrinu, tzv. Elsinsorské prášky. Vždy je nutno zvážit kardioexcitační a psychostimulační účinky.

Své nezastupitelné místo v léčbě obezity má i **chirurgická terapie**. Nejčastějším bariatrickým výkonem u nás prováděným je bandáž žaludku. Kromě běžného předoperačního vyšetření se u pacientů před bandáží žaludku provádí i gastrofibroskopie k vyloučení vředové choroby a větší hiátové hernie, sonografické vyšetření břicha ke stanovení velikosti jater a zjištění možné cholecystolitíazy a psychologické vyšetření k posouzení motivace a schopnosti pooperační spolupráce. Principem operace je zaškrcení žaludku do tvaru přesýpacích hodin, vznikne tak malá proximální část žaludku o objemu do 25 ml. Dnes se převážně používá bandáž adjustabilní, což umožňuje

pooperačně regulovat stupeň zaškrcení. Je indikována u vhodných pacientů s BMI 40 a více, pokud jsou přítomny závažné komplikace spojené s obezitou již od BMI 35. V drtivé většině případů se provádí laparoskopicky. Důsledkem této operace je pocit brzkého nasycení. I malé množství potravy naplní a roztáhne malou horní nově vytvořenou část žaludku. Pociť nasycení přetrvává i několik hodin po jídle, než potrava projde zúženou částí. Operací se tedy snižuje celkový energetický příjem, a to bez většího pocitu hladu. Zásadní je však i zde spolupráce pacienta. Je nutné se vyvarovat přísunu tzv. měkkých kalorií, což představují energeticky vydatné tekutiny a kašovitá strava. Dalším restriktivním výkonem je tubulizace žaludku, při kterém se odstraní velké zakřivení žaludku, čímž vznikne žaludek tvaru trubice. Pokud si však pacient po tomto zákroku nehlídá velikost porcí a přejídá se, může dojít k roztažení zbylé části žaludku. Mezi malabsorpční výkony řadíme gastrický bypass, prováděný zejména v USA, kdy se větší část žaludku a duodena vyřadí z pasáže, což vede k omezenému vstřebávání živin, tj. nastává částečná malabsorpce. Po tomto výkonu se doporučuje doživotně hradit některé minerály a vitamíny. Méně invazivní je gastrokopické zavedení silikonového balónu do žaludku. Gastrický balón je dnes indikován převážně u superobézních pacientů, většinou s BMI nad 50, jako příprava před bandáží žaludku. Tento výkon není hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Závěr

Obezita je chronické, často celoživotní onemocnění. Léčba obezity je náročná jak pro pacienta, tak i pro celý zainteresovaný zdravotnický tým. Ačkoliv došlo v posledních letech k rozšíření léčebných možností, výsledky léčby obezity často nejsou příliš uspokojivé. Farmakoterapie hraje důležitou roli v léčbě obezity, vždy by však měla být součástí komplexního přístupu modifikujícího stravovací a pohybové návyky. U těžce obézních je indikována chirurgická léčba nejen pro dosažení redukce, ale i pro dlouhodobé udržení váhového úbytku.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NR 7782–4.

MUDr. Pavla Kalousková
Endokrinologický ústav
Národní 8, 110 00 Praha 1
e-mail: pkalouskova@endo.cz

Literatura

1. Fried M. Gastric banding in morbid obesity. In: Digestive endoscopy and laparoscopic surgery. Prag Publishing: 1996: 269–279.
2. Hainer V a kol. Základy klinické obezitologie. Praha: Grada Publishing, 2004.
3. Hainer V. Farmakoterapie a zdravotní rizika obezity. Klin Farmakol Farm 2006; 20: 103–107.
4. Hradek J. Endokanabinoidní systém – nový léčebný cíl u multirizikových nemocných Remedica 2005; 2: 163–168.
5. Kunešová M. Obezita – etiopatogeneze, diagnostika a léčba. Interní Med. 2004; 9: 435–440.
6. Pařízková J, Hillis AP. Childhood obesity, prevention and treatment. CRC Press, Boca Raton, London, N.Y., Washington 2000.
7. Svačina Š. Nové trendy ve farmakoterapii obezity. Farmakoterapie 2005; 4: 330–331.