

Centrum preventivního lékařství
3.Lékařská fakulta UK

Vliv množství viscerální tukové tkáně na energetický výdej

*(Influence of visceral adipose tissue mass
on energy expenditure)*

Zadal: doc.MUDr.**Vladimír Štich**,PhD. Oddělení tělovýchovného lékařství CPL

Vypracovala: **Pavla Alexandrová**, 6.ročník

OBSAH

TEORETICKÝ ÚVOD	3
DO PROBLEMATIKY OBEZITOLOGIE	3
OBEZITA	3
DEFINICE	3
CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ	3
KLASIFIKACE OBEZITY	4
EPIDEMIOLOGIE OBEZITY	6
ETIOPATOGENEZE OBEZITY	12
METABOLICKÝ SYNDROM A INZULÍNOVÁ REZISTENCE	24
VISCERÁLNÍ TUKOVÁ TKÁŇ A ENERGETICKÝ METABOLISMUS	32
ENERGETICKÝ METABOLISMUS	32
METODA NEPŘÍMÉ KALORIMETRIE	35
VLASTNÍ PRÁCE	38
ÚVOD	38
VYŠETŘOVANÝ SOUBOR A METODIKA STUDIE	39
VÝSLEDKY	41
DISKUSE	47
ZÁVĚR	48
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	49
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	50

TEORETICKÝ ÚVOD

DO PROBLEMATIKY OBEZITOLOGIE

Obezita

Definice

Obezita je definována uložením nadměrného množství tuku v organismu. Podíl tukové tkáně v organismu je normálně u žen do 25 až 30 %, u mužů do 20 až 25 % [34].

Charakteristika onemocnění

Obezita představuje závažné chronické metabolické onemocnění, které je charakterizováno zvýšeným podílem tuku na tělesném složení se současným vzestupem tělesné hmotnosti nad normální rozmezí. Obezitu je nutno chápat jako nemoc a současně důležitý rizikový faktor podílející se na vzniku řady dalších onemocnění.

Androidní (abdominální, viscerální) obezita charakterizovaná zmnožením viscerálního tuku hraje důležitou roli v etiopatogenezi nepřenosných nemocí hromadného výskytu, které jsou řazeny pod pojem metabolický syndrom – inzulinorezistence, diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, iktus, dna, dyslipidemie, v širším smyslu rovněž hyperurikemie, poruchy hemokoagulace a další.

Gynoidní (gluteofemorální) obezita je z hlediska vzniku metabolických komplikací méně riziková.

K dalším komorbiditám, na jejichž vzniku se nadměrná tělesná hmotnost podílí, lze zařadit poruchy pohybového aparátu, zvýšené riziko vzniku některých

nádorů (např. kolorektálního karcinomu, karcinomu endometria nebo mammy), cholelitiázu a gynekologické choroby u žen. Nadváha a obezita v žádném případě nepředstavují pouhý kosmetický problém.

Výsledky rozsáhlých multicentrických studií zaměřených na hodnocení výživového stavu ve vztahu k riziku vzniku metabolických onemocnění, prováděných koncem 20. století, jednoznačně dokumentují alarmující nárůst počtu osob postižených obezitou nebo nadváhou v celosvětovém měřítku. Kvůli vzestupu prevalence a incidence nadváhy i obezity v dětské i dospělé populaci a také i na základě výsledků multicentrické studie MONICA (MONItoring of trends and determinants in CARDiovascular diseases), která byla realizována v řadě států světa včetně České republiky, vyhlásila Světová zdravotnická organizace (WHO) v roce 1997 obezitu celosvětovou epidemií.

Nadváhu a obezitu je nutno chápat jako závažné chronické onemocnění, které vyžaduje komplexní diagnostický a terapeutický, dlouhodobě kontrolovaný postup zaměřený na konkrétního jedince. Onemocnění se podílí i na zhoršování socioekonomické situace obézního jedince a vede k vzestupu nákladů na zdravotní péči i nákladů mimo zdravotnictví.[30]

Klasifikace obezity

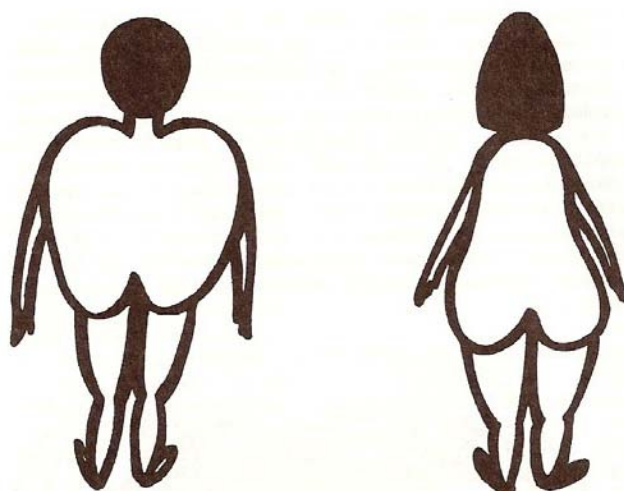
Podle charakteru distribuce tuku

Metabolická a kardiovaskulární rizika obezity souvisí nejen s celkovým umístěním tuku v těle, ale i s množstvím tuku akumulovaného uvnitř břicha, který je označován jako tuk viscerální neboli útrobní. Je uložen kolem nitrobřišních orgánů a na peritoneu. „Viscerální tuk charakterizuje zvýšený obrat volných mastných kyselin a jejich zvýšený tok do jater, kde se jejich zvýšení podílí na rozvoji metabolického syndromu“ [36].

Obezita androidní (mužského typu, horního typu, viscerální, tvaru jablka – apple shaped) – je charakteristická množením tuku v břiše a uvnitř břicha, jedná se zejména o tuk vicerální. Pojí se s ní zvýšená kardiovaskulární a metabolická rizika.

Obezita gynoidní (ženského typu, dolního typu, tvaru hrušky – pear shaped) – tuk je akumulován na hýždích a stehnech v podkoží.

Obr. 1 Typy otylosti podle charakteru rozložení tuku. *Vlevo* – otylost „tvaru jablka“ neboli mužského typu (androidní) s hromaděním tuku v oblasti hrudníku a břicha. *Vpravo* – otylost „tvaru hrušky“ neboli ženského typu (gynoidní) s hromaděním tuku v oblasti hýždí a steh.



Podle stupně obezity (BMI)

V současnosti je pro klasifikaci tělesné hmotnosti a pro stanovení velikosti relativního rizika poškození zdraví používán index tělesné hmoty (BMI – Body Mass Index)(dříve nazývaný Quetelův index)[1]. BMI se vypočte jako podíl tělesné hmotnosti udané v kg a druhé mocniny tělesné výšky udané v metrech

$$\text{BMI} = \frac{\text{váha (kg)}}{\text{výška (m}^2\text{)}}$$

Klasifikace tělesné hmotnosti a stanovení velikosti relativního rizika poškození zdraví je uvedena v **tabulce 1**.

Pro hodnocení BMI indexu *u dětí* se užívají percentilové grafy výšky a váhy.

- nadváha – BMI nad 90. percentil
- obezita – BMI nad 97. percentil

Tab. 1: Klasifikace tělesné hmotnosti s udáním zdravotních rizik podle International Obesity Task Force a SZO:

<i>Klasifikace</i>	<i>BMI</i>	<i>Riziko komplikací obezity</i>
Podváha	< 18,5	nízké (<i>riziko jiných chorob!</i>)
Normální váha	18,5 - 24,9	průměrné
Zvýšená váha	≥ 25	
Preobézní stav (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

Epidemiologie obezity

Zvyšování prevalence obezity v rozvinutých i rozvojových státech světa je opakovaně dokumentováno epidemiologickými studii, prováděnými v jednotlivých státech i v celosvětovém měřítku. Vzestupný trend je pozorován nejen u dospělé populace, ale zvláště rizikový je z celospolečenského pohledu

nárůst počtu obézních dětí. WHO označila v roce 2002 problém nadváhy za šesté nejdůležitější riziko ohrožující lidské zdraví.

Ve světě pak k „nejobéznějším“ národům patří Američané. Ve Spojených státech byla obezita a nemoci způsobené špatnou výživou a nedostatečnou fyzickou aktivitou označeny za druhou nejčastější preventabilní příčinu smrti hned za kouřením. Nárůst tělesné hmotnosti obyvatel USA za posledních 10 let dosáhl v průměru 12 kg. Recentní data ze studie NHANES III ukazují, že 33,6% populace v USA je obézní.

Analýza výskytu obezity a nadváhy (International Obesity Task Force z roku 2000) za posledních deset let prokázala ve většině evropských zemí vzestup prevalence o 10 – 40%. Recentní data z národních studií prokazují průměrný výskyt obezity u 10 – 20% mužů a 10 – 25% žen v Evropě.

V roce 2000 byly publikovány výsledky sledování změn výskytu obezity v populaci České republiky. Mezi roky 1985 až 2000 došlo ke statisticky významnému zvýšení BMI u mužů. V ČR se obezita vyskytuje u 20-25% populace.

Tabulka 2. Prevalence nadváhy a obezity v ČR v letech 1988 a 1997 ve věkové skupině 25 až 64 let v %

	Muži		Ženy	
	1988	1997	1988	1997
Nadváha	---	48,8	---	30,9
Obezita	18,0	22,6	22,7	25,6

Trendy v prevalenci obezity ve světě

S přejímáním západního životního stylu se obezita dnes stává problémem v zemích, kde se dříve téměř nevyskytovala. K vysokému nárůstu výskytu obezity dochází i v Latinské Americe, jihovýchodní Asii a zejména v pacifické

oblasti. Přesto je ve většině asijských zemí doposud velmi nízká prevalence obezity. V Číně a Japonsku se pohybuje prevalence obezity mezi 2 - 3 %. Nicméně i zde s „westernizací“ životního stylu dochází k nárůstu hmotnosti. U japonských dětí školního věku dosahuje prevalence obezity až 10 %. Navíc u asijské populace bylo prokázáno, že i při nižším BMI tam dochází k vyšší akumulaci viscerálního tuku než u bělošské populace. U populací, u nichž v minulosti přežili období hladu jedinci s úsporným metabolismem a byl tak vyselektován „úsporný“ neboli „thrifty“ gen, můžeme očekávat v odpověď na dostatek stravy a omezení pohybu rychlý nárůst prevalence obezity.[31]

Faktory ovlivňující nárůst prevalence obezity

Rozdíly v prevalenci obezity v různých zemích mohou být způsobeny jak rozdílnou náchylností ke vzniku obezity, která je podmíněna genetickými faktory, tak rozdíly ve vnějších podmínkách, které jsou dány energetickým příjmem a energetickým výdejem. Vliv prostředí na změnu prevalence obezity dokazují studie u Pima indiánů. Pima indiáni žijící v Arizoně v USA jsou v průměru o 25 kg těžší než Pima indiáni žijící v Mexiku. Ve výskytu obezity v USA lze pozorovat výrazné etnické difference: 22 % bělošek je obézních, zatímco mezi Afroameričankami je 30 % obézních a obezita u Američanek mexického původu se vyskytuje dokonce ve 34 %.

Vzdělání a výše příjmu ovlivňují rozdílně prevalenci obezity v rozvinutých a rozvojových zemích. Zatímco u nás a v ostatních rozvinutých zemích je obezita častější u osob s nižším vzděláním a nižším příjmem a u venkovské populace, v rozvojových zemích se obezita častěji vyskytuje u vyšších socioekonomických vrstev a u městské populace.

Obezita – zdravotní rizika a kvalita života

Obezita zhoršuje kvalitu života jak s ohledem na fyzické, tak s ohledem na mentální charakteristiky. Ovlivnění kvality Života závisí na stupni nadváhy, věku a pohlaví. U mladších jedinců ovlivňuje obezita z hlediska kvality života více charakteristiky fyzického zdraví než charakteristiky mentálního zdraví. U obézních žen ve věku 35-64 let jsou obezitou významně ovlivněny jak ukazatelé fyzického, tak psychického zdraví. U žen je na rozdíl od mužů percepce obezity ovlivněna estetickými hledisky. Obézní žena ve světě západní kultury na rozdíl od obézního muže pociťuje diskriminaci v zaměstnání a v partnerských vztazích. U mužů v této věkové kategorii obezita ovlivňuje významně pouze fyzické funkce a pocit celkového zdraví. Morbidní obezita ($BM1 > 40$) však významně negativně ovlivňuje všechny ukazatele kvality života, a to jak u mužů, tak u žen.

Obezita a obzvláště centrální obezita, zvyšuje riziko rozvoje celé řady chorobných stavů [1] včetně diabetu, hypertenze, osteoartrózy, pankreatitidy a mnoha dalších, zmiňovaných v **tabulce č. 3**

Mechanismy zodpovědné za vztahy obezity s těmito chorobnými jednotkami jsou složité. Obezita je například spojena s inzulínovou rezistencí a hyperinzulínemií, tedy významnými rysy non-inzulín-dependentního diabetu neboli diabetu II. typu a redukce hmotnosti je spojena s jejich zlepšením. Existuje úvaha, zdali by nadbytek inzulínu mohl dále hrát roli při retenci sodíku, expanzi objemu cirkulující krve, produkci nadbytku noradrenalinu a proliferaci hladké svaloviny, které jsou všechny charakteristickými rysy hypertenze. Bez ohledu na případnou platnost těchto zvažovaných patogenetických mechanismů, *riziko rozvoje hypertenze u původně normotenzních osob stoupá proporcionálně s hmotností*. Obezita je také spojena s tzv. metabolickým syndromem X, [2] který je charakterizován níže.

Tab. 3: Zdravotní komplikace asociované s obezitou

<i>Gastrointestinální</i>	Žlučové kameny, pankreatitida, abdominální hernie, NAFLD (steatóza, steatohepatitida a cirhóza), pravděpodobně též refluxní choroba jícnu
<i>Endokrinní/metabolické</i>	Metabolický syndrom, inzulínová rezistence, porušená glukózová tolerance, DM II typu, dyslipidémie, syndrom polycystických ovarií
<i>Kardiovaskulární</i>	Hypertenze, ICHS, srdeční selhání, arytmie, plicní hypertenze, ischemická CMP, chronická žilní insuficience DKK, hluboká žilní trombóza, plicní embolie
<i>Respirační</i>	Abnormální plicní funkce, syndrom obstrukční spánkové apnoe, „obesity hypoventilation syndrome“
<i>Muskuloskeletální</i>	Osteoartritis, dna, bolesti v zádech
<i>Gynekologické</i>	Poruchy menstruace a cyklu, infertilita
<i>Genito-urinární</i>	Močová stresová inkontinence
<i>Oftalmologické</i>	Katarakta
<i>Neurologické</i>	Idiopatická intrakraniální hypertenze
<i>Malignity</i>	Jícen, kolon, žlučník, prostata, prs, endometrium, cervix, ledviny
<i>Postoperační komplikace</i>	Plicní atelektáza, pneumonie, hluboká žilní trombóza a plicní embolie

Obézní osoby jsou náchylnější k hypertriglyceridémii a nízkým hodnotám HDL cholestelou a tyto faktory mohou zvyšovat riziko *ischemické choroby*

srdeční. Spojitost obezity s onemocněním srdce není přímočará a vztah může být zapříčiněn asociovaným diabetem a hypertenzí, spíše než přímo hmotností. AHA (American Heart Association) nicméně nedávno přidala obezitu na svůj seznam hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění.

Nonalkoholická steatohepatitida se vyskytuje u dospívajících a dospělých, kteří trpí obezitou a diabetem II. typu. Steatóza, doprovázená poškozením jaterních buněk a zánětem, může přecházet až do *fibrózy* nebo naopak následkem snížení nadváhy regredovat.

Cholelithiáza je u obézních jedinců až 6krát častější než u štíhlých. Mechanismem je hlavně vzestup celkového tělesného cholesterolu, jeho zvýšený obrat a zvýšené vylučování do žluči, které následně predisponuje k formování na cholesterol bohatých konkrementů.

Hypoventilační syndrom představuje soubor respiračních abnormalit u silně obézních osob. Bývá nazýván také *Pickwickův syndrom*, podle hrdiny Charlese Dickense. Charakteristickým znakem je hypersomnolence, jak v noci, tak během dne. Dále je často spojen s apnoickými pauzami během spánku, polycytémií a výsledným pravostranným srdečním selháním.

Značná obezita predisponuje k rozvoji degenerativního onemocnění kloubů, *osteoartrózy*. Tato forma artrózy, která typicky postihuje starší jedince, je z velké části připisována kumulujícímu se opotřeбенí kloubů. Lze předpokládat, že čím větší je břemeno tělesného tuku, tím větší bude kloubní traumatizace s přibývajícím časem.

Obezita zvyšuje pravděpodobnost cévní mozkové příhody. Abdominální obezita je spojená s vyšším rizikem žilní trombózy.

Poněkud kontroverzní se zdá spojitost mezi obezitou a malignitami. Současná rozsáhlá retrospektivní studie odhalila asociaci mezi stoupající hodnotou BMI a mortalitou na celou řadu forem maligních nádorů, včetně karcinomu jícnu, jater, kolorektálního karcinomu a non-Hodgkinských lymfomů [3]. Podklady pro tyto spojitosti jsou těžko odhalitelné. V případě hormonálně

dependentních nádorů, jako jsou nádory vycházející z endometria, lze obviňovat hormonální imbalance, neboť u obezity je známou skutečností vzestup hladiny estrogenů, avšak v dalších případech spíše tápeme ve tmě. [33]

Prevalence viscerální obezity

Vzhledem k závažnosti akumulace útrobního tuku při rozvoji metabolických a kardiovaskulárních komplikací v rámci metabolického syndromu, byla v poslední době sledována prevalence rizikového zmnožení útrobního tuku podle velikosti obvodu pasu. Za ukazatel zmnožení viscerálního tuku, které je spojeno s vysokými zdravotními riziky, je považován obvod pasu > 88 cm u žen a > 102 cm u mužů.[35]

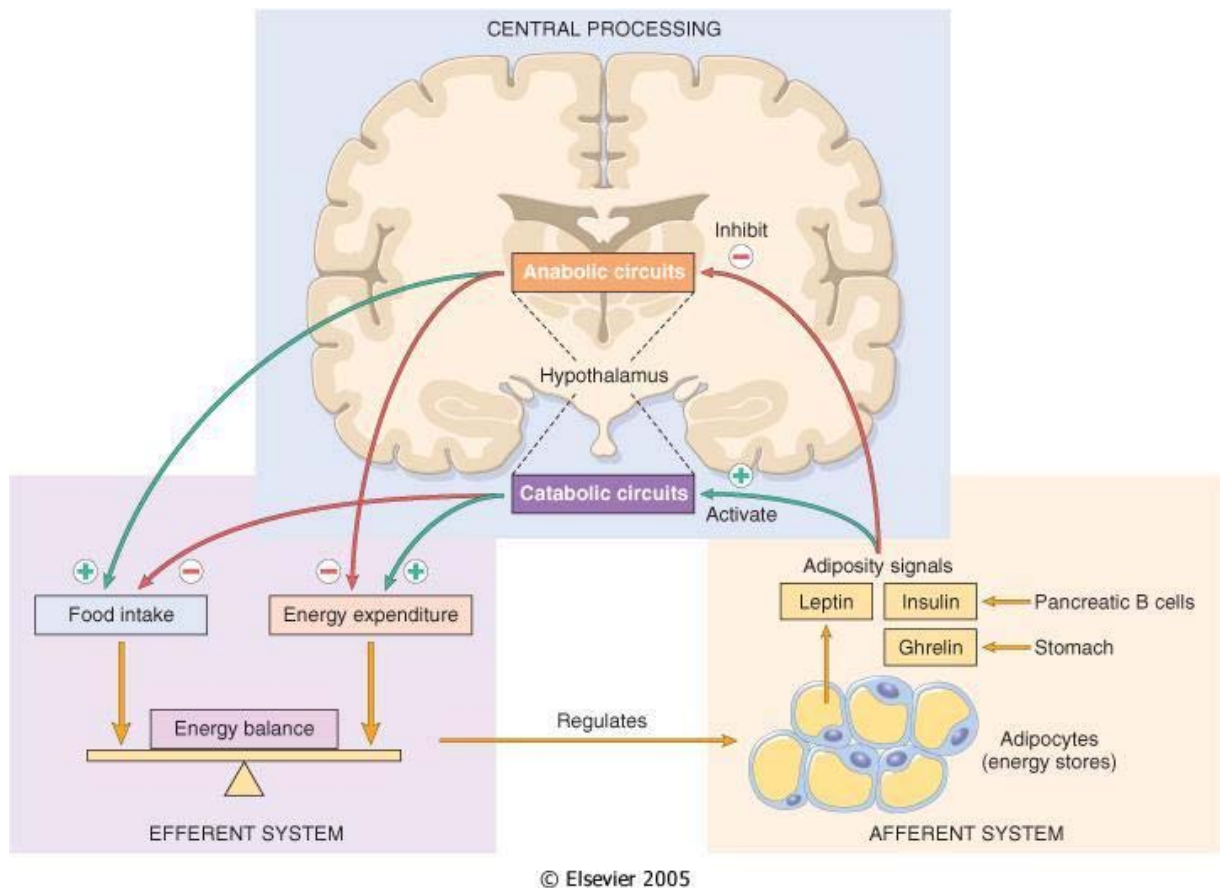
Ekonomický dopad obezity

Obezita se podílí na přímých nákladech ve zdravotnictví 2-6 %, podle některých údajů až 8 %. Současné propočty přímých nákladů však nezohledňují veškerá zdravotní rizika spojená s obezitou, takže skutečné přímé náklady budou bezpochyby ještě vyšší. Poslední italské studie kalkulují podíl přímých nákladů v souvislosti s obezitou dokonce na 10 %. Podstatně vyšší jsou nepřímé ekonomické náklady související s obezitou a zohledňující nemocnost, invaliditu a úmrtnost obézních jedinců. [36]

Etiopatogeneze obezity

Etiopatogeneze obezity je komplexní a pouze částečně pochopená. Zapojeny jsou faktory genetické, vlivy zevního prostředí i psychologické. Avšak zjednodušeně řečeno, obezita je poruchou energetické rovnováhy. Pokud energie získaná z potravy chronicky převyšuje energetický výdej, je nadbytek kalorií

skladován jako triglyceridy v tukové tkáni. Obě dvě strany energetické rovnice, příjem a výdej, jsou jemně regulovány nervovými a hormonálními řídicími mechanismy (**Obr. 2**).

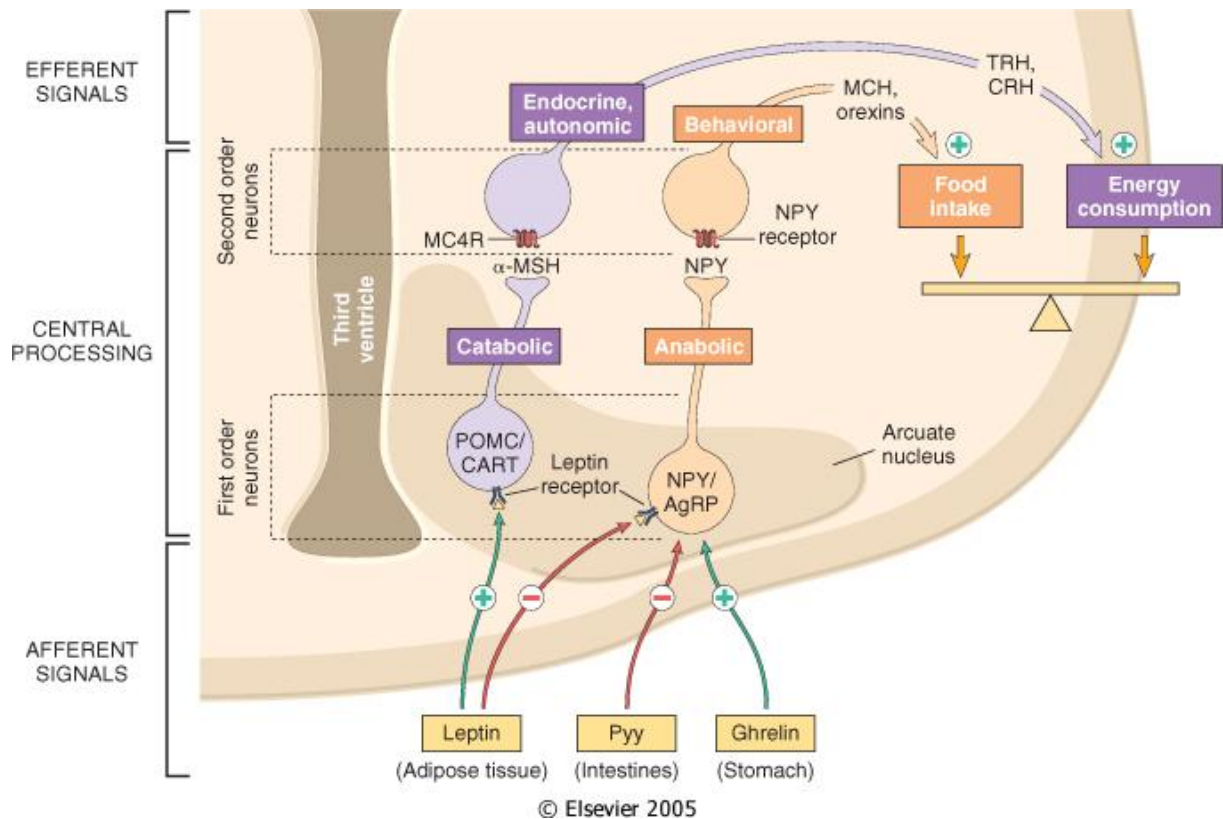


Obr. 2. Zjednodušené schéma okruhů regulujících energetickou rovnováhu.
(Zdroj: [28])

U většiny jedinců, pokud vzroste příjem potravy, stoupne zároveň spotřeba kalorií a naopak. Proto je tělesná hmotnost udržována v úzkém rozmezí po mnoho let. Zdá se, že tato jemná rovnováha je udržována vnitřním regulačním mechanismem (set point) nebo „lipostatem,“ který dokáže sledovat množství vnitřních energetických zásob (tukové tkáně) a odpovídajícím způsobem regulovat příjem potravy, stejně jako výdej energie. Molekulární

povaha tohoto lipostatu zůstávala neznámou po mnoho let, ale po identifikaci leptinu v roce 1994, změnila pohled na problematiku série úžasných objevů.[31]

Zjednodušené schéma současného chápání neurohumorálních mechanismů, které regulují energetickou rovnováhu organismu je na **obr. č. 3**



Obr. 3. Neurohumorální okruhy v hypothalamu, regulující energetickou rovnováhu. (Zdroj: [28])

V podstatě existují 3 složky tohoto systému [4]:

- 1) **Aferentní systém**, který zahrnuje humorální signály z tukové tkáně (leptin), pankreatu (inzulín) a žaludku (ghrelin).

- 2) **Centrum**, lokalizované primárně v hypothalamu, které integruje aferentní signalizaci.
- 3) **Efektorový systém**, který realizuje pokyny z hypothalamických jader v podobě potravního chování a energetického výdeje.

V **obrázku č. 2** není znázorněno, že výdej energie, se odehrává prostřednictvím řady hormonálních (např. TRH – troponin-releasing hormon) a vegetativních regulačních signálů.

Mezi aferentními signály, *inzulín a leptin* vytvářejí dlouhodobou kontrolu energetického cyklu aktivací katabolických drah a inhibicí anabolických. Oproti tomu, *ghrelin* je převážně krátkodobě působící mediátor. Ghrelin vzniká v žaludku a jeho hladina před každým jídlem strmě stoupá a s plným žaludkem opět rychle klesá. Předpokládá se, že úspěch gastrického bypassu při chirurgické terapii těžce obézních jedinců, může mít větší vztah k současné supresi hladin ghrelinu, než k anatomické redukci kapacity žaludku.

Zatímco jak inzulín, tak leptin ovlivňují energetický metabolismus, dostupná data naznačují, že leptin hraje v CNS při kontrole energetické homeostázy významnější roli než inzulín [5].

Dnes se uznává, že adipocyty komunikují s centry v hypothalamu, která kontrolují chuť k jídlu a energetický výdej, prostřednictvím sekrece *leptinu*, příslušníka rodiny cytokinů. Pokud existuje nadbytek skladované energie ve formě tukové tkáně, výsledné vysoké hladiny leptinu po přestupu přes hematoencefalickou bariéru a vážou se na leptinové receptory. Signalizace přes leptinový receptor má 2 účinky: a) inhibují anabolické dráhy, které normálně podporují příjem potravy a inhibují výdej energie; a b) cestou určitých skupin neuronů, leptin spouští katabolické okruhy (**obr č. 2**). Výsledný efekt leptinu je

proto redukce příjmu potravy a podpora výdeje energie. Proto po určité době dojde k redukci zásob energetických zásob (adipocytů) a ke snížení hmotnosti. To následně vede k redukci cirkulující hladiny leptinu a je dosaženo nové rovnováhy. Tento cyklus se obrací, pokud je tuková tkáň ztracena a hladina leptinu klesá pod určitou úroveň. Neboť s nízkou hladinou leptinu, dojde k odstranění inhibice anabolických drah a katabolické pochody nejsou aktivovány a s výsledným vzestupem hmotnosti je dosažena nová rovnováha.

Molekulární základy účinků leptinu jsou velice složité a dosud ne zcela objasněné. Z největší části, leptin vykonává své funkce skrze sérii integrovaných neuronálních drah, nazývaných *leptin-melanokortinový okruh*, popsany níže a znázorněný v **obr. č. 3**.

Porucha energetické rovnováhy

Vznik obezity je výsledkem metabolické poruchy, resp. výsledkem porušené rovnováhy mezi lipogenezí a lipolýzou. Za podmínek rovnováhy mezi energetickým příjmem a výdejem je v tukové buňce lipogeneze v dynamické rovnováze s lipolýzou. V případě, že je energetický příjem vyšší než výdej čili je-li energetická bilance pozitivní, dochází na úrovni tukové buňky k převaze lipogeneze nad lipolýzou a tuková tkáň se zmnožuje.

Hlavní příčinou prosté obezity je pozitivní energetická bilance, která je důsledkem nepoměru mezi energetickým příjmem a výdejem. Základní princip energetických bilancí vyjadřuje rovnice:

$$\text{[Energ. bilance = energ. příjem – energ. výdej]}$$

Obezita vzniká v důsledku pozitivní energetické bilance, když dojde k porušení energetické rovnováhy a energetický příjem převyší energetický výdej.

Energetický příjem

Energetický příjem ovlivňuje zastoupení základních živin, popř. alkoholu v příjmu potravy. Ukazuje se, že jak navození pocitu sytosti, tak preference potravin jsou významně geneticky determinovány. To znamená, že energetický příjem je vedle socioekonomických a kulturních faktorů významně ovlivňován faktory hereditárními.

Tuky

Na zvýšeném energetickém příjmu se podílí především zvýšená konzumace tuků. Tuky by se měly na celkovém energetickém příjmu podílet 30 %. Ve skutečnosti však představují 36-38 % energetického příjmu, přičemž u venkovské populace a u starších osob podíl tuku na energetickém příjmu často přesahuje 40 %. Tuky mají přes svou vysokou energetickou denzitu (38 kJ/g oproti 17 kJ/g u bílkovin a sacharidů) malou sytící schopnost. To znamená, že nasycení si vyžádá konzumaci většího množství tuků než bílkovin či sacharidů.

Zvýšený podíl tuků v potravě nevede k okamžitému vzestupu jeho oxidace, a tak je veškerý nadbytečný příjem energie ve formě tuků inkorporován do tukových zásob. Tuk je zabudován do tukových zásob s vysokou účinností, která přesahuje 95 %. Kapacita tvorby tukových zásob je v podstatě neomezená. Oxidace tuků stoupá nikoliv úměrně jejich příjmu, ale až jako odpověď na zvýšení tukových zásob v důsledku pozitivní energetické bilance. Až po zvýšení tukových zásob se ustaví nová rovnováha, při níž odpovídá spalování tuků jejich příjmu. Inzulinorezistence spojená se zmnožením tukových zásob je považována za adaptační mechanismus, který zabraňuje dalšímu inzulinem zprostředkovanému hromadění triacylglycerolů v tukových buňkách.

Sacharidy

Sacharidy oproti tukům nesehrávají podstatnou úlohu při rozvoji obezity. Na rozdíl od tuků dochází při zvýšeném příjmu sacharidů k adaptačnímu zvýšení jejich spalování, které může stoupnout až na dvojnásobek. Až teprve při dlouhodobém nadměrném příjmu sacharidů je začne organismus přeměňovat na zásobní tuk. Přeměna sacharidů na tuk je málo účinná, pouze ze 3/4 se přijatá energie uloží do tukových zásob. Kapacita ukládat sacharidy jako takové do zásob je omezena množstvím jaterního a svalového glykogenu. Na rozdíl od tuků mají sacharidy nižší energetickou denzitu (17 kJ/g) a dobrou sytící schopnost. Útlum energetického příjmu po konzumaci sladkého může tudíž odvrátit vznik pozitivní energetické bilance. Náhrada tuků sacharidy ve stravě vyvolává pokles hmotnosti, pozitivně ovlivní lipidové spektrum a zvýší citlivost k inzulínu.

Z hlediska vzniku obezity se můžou rozdílně uplatňovat sacharidy v závislosti na výši glykemického indexu. Potraviny s nízkým glykemickým indexem vedou k menšímu postprandiálnímu vzestupu glykemie a inzulinemie a k protražovanému pocitu nasycení.

Bílkoviny

Nadbytečný příjem bílkovin nesehrává podstatnou úlohu při vzniku obezity v dospělosti. Bílkoviny mají nízkou energetickou denzitu (17 kJ/g) a nejvyšší sytící schopnost ze všech živin. Jako odpověď na zvýšený příjem bílkovin dochází k promptnímu zvýšení jejich oxidace. Po požití bílkovin se nejvíce ze všech základních živin zvyšuje postprandiální termogeneze. Tlumivý vliv bílkovin na příjem potravy je dán jak stimulací sekrece cholecystokininu a glukagonu, tak i přímým ovlivněním regulace příjmu potravy v hypotalamu některými aminokyselinami (např. tryptofanem jako prekurzorem serotoninu)

Vláknina snižuje energetickou denzitu potravy a navíc díky své bobtnavosti navozuje dilataci horních partií zažívacího traktu a tím navozuje pocit sytosti. Navíc rozpustná vláknina obsažená v zelenině a ovoci (např. pektin) vlivem na resorbci živin příznivě ovlivňuje jak lipidové spektrum, tak metabolismus sacharidů. Nedostatečný příjem vlákniny u naší populace se může podílet na rozvoji obezity a jejích komplikací.

Alkohol

Zvýšená konzumace alkoholu se může podílet na vzniku obezity a zejména na akumulaci rizikového viscerálního tuku. Alkohol má vysoký energetický obsah (29 kJ/g) a je bezprostředně po požití oxidován. Využití alkoholu jako energetického substrátu vede k potlačení oxidace ostatních energetických zdrojů, což má za následek jejich hromadění.

Vitamíny, minerály, stopové prvky

Většina těchto nutričních faktorů nesehrává zásadní roli při vzniku obezity

Frekvence příjmu potravy a obezita

Většina obézních pacientů vynechává ranní a polední jídlo a podstatnou část denního příjmu pak konzumuje během 4-6 hodin v pozdním odpoledni a večer. U jedinců s nízkou frekvencí příjmu potravy se objevuje energetická úspornost (metabolic efficiency), která pak predisponuje k rozvoji obezity.

Energetický výdej

Celkový energetický výdej zahrnuje:

- a) Klidový energetický výdej
- b) Postprandiální termogenezu
- c) Energetický výdej při pohybové aktivitě

ad a) **Klidový energetický výdej** (Resting Energy Expenditure – **REE**) představuje 55 – 70 % celkového energetického výdeje, slouží k zajištění základních vitálních funkcí a udržuje tělesnou teplotu. Závisí na genetických faktorech, věku, pohlaví, hmotnosti, aktivitě sympatiku, zevní teplotě.

ad b) *Postprandiální termogeneze* je také označována jako dietou navozená termogeneze (Diet Induced Thermogenesis – **DIT**). Na celkovém energetickém výdeji se podílí 8 – 12 %. Tento výdej energie je spojený s trávením, vstřebáváním a metabolismem živin, souvisí s aktivací sympatického systému po jídle.

ad c) **Energetický výdej při pohybové aktivitě** (Energy Expenditure due to Physical Activity – **EE PA**) se na celkovém energetické výdeji podílí 20 – 40 %. Stupeň pohybové aktivity je výrazně ovlivněn sociokulturními vlivy, poklesem dochází k nárůstu prevalence obezity.

K vzestupu prevalence obezity dochází také poklesem fyzické aktivity v pracovním procesu (automatizace a využívání počítačové techniky), při domácí práci a v dopravě (automobilová doprava i ve volném čase). U dětí stoupá prevalence trávením volného času u televizorů a u počítačů.

Fakultativní složku v energetickém výdeji představuje jeho vzestup navozený kouřením či konzumací nápojů s obsahem kofeinu.

Genetické faktory

Obezita je onemocnění s multifaktoriální etiologií. Pouze velice zřídka vzniká na podkladě poruchy jednoho genu. Důkazy, podporující důležitost genů v kontrole hmotnosti, zahrnují familiární výskyt obezity a vyšší konkordanci BMI (body mass index) mezi monozygotními dvojčaty (74%) oproti dvojvaječným dvojčatům (32%), žijícími ve stejném prostředí. Ačkoli jsou monogenní formy obezity u člověka vzácné, studie těchto genetických forem obezity a jejich modelů na myších značně zlepšilo naše poznání molekulárních základů tohoto onemocnění. Vzhledem k značnému rozsahu problematiky se pokouším pouze o stručný výtah.

V posledních letech bylo identifikováno mnoho „genů pro obezitu.“ Jak lze předpokládat, kódují molekulární složky neuroendokrinního systému, který reguluje energetickou rovnováhu. **Leptin**, klíčový hráč v energetické homeostáze, je produktem *OB* genu. Jeho role antiobezitního faktoru je podporována pozorováním, že myši homozygotní pro mutaci v leptinovém genu (*OB/OB*) a nesecernující leptin, jsou těžce obézní a jsou „léčitelné“ podáváním exogenního leptinu. Myši s mutací v genu pro leptinový receptor (*db/db*) jsou také obézní, ale jejich obezita nemůže být zmírněna podáváním leptinu. U těchto myší vzniká obezita, neboť leptinem zprostředkovaná aferentní signalizace přicházející do hypothalamu, selhává v regulaci příjmu potravy a výdeje energie.

Ačkoli jsou receptory pro leptin exprimovány v různých oblastech CNS, nejdůležitějším místem regulaci leptin-melanokortinového okruhu je oblast *nc. arcuatus* v hypothalamu. V této lokalizaci existují dva hlavní typy neuronů, které nesou leptinové receptory: jedna skupina (*orexigenní*) produkuje appetit-

stimulující neurotransmitery, zvané NPY (neuropeptid Y) AgRP (agouti-related peptide). Tyto jsou přiléhavě nazývány NPY/AgRP neurony (**obr. č. 3**). Jak lze předpokládat z předchozího textu, leptin redukuje expresi NPY a AgRP. Další skupina leptin-senzitivních neuronů, tzv. POMC/CART neurony, transkribují dva *anorexigenní neuropeptidy*: alfa-melanocyty stimulující hormon α -melanocyty stimulující hormon (α -MSH) a CART (cocaine and amphetamine-related transcript). Oba tyto peptidy jsou produkty pro-opiomelanocortinu (POMC). Pokud jsou POMC/CART neurony aktivovány leptinovými signály, vyvolají katabolické účinky, hlavně skrze sekreci α -MSH. Jak ukazuje **obr. č. 3** NPY/AgRP a POMC/CART neurony jsou nazývány neurony prvního řádu leptin-melanokortinového okruhu, neboť jsou prvním cílem účinku leptinu. Neurotransmitery jimi produkovány (NPY, AgRP a α -MSH) potom působí na neurony druhého řádu, které spouštějí eferentní systémy s periferními účinky.

V anabolické dráze, neurony prvního řádu NPY/AgRP systému vytvářejí monosynaptické spojení na neurony druhého řádu, které exprimují orexigenní peptidy MCH (melanin-concentrating hormone) a orexiny A a B. Jak ukazuje **obr. č. 3**, NPY uvolňovaný z neuronů prvního řádu se váže na neurony druhého řádu a tak přenáší signál pro příjem potravy. Takové signály jsou oslabeny, pokud je leptin v nadbytku a jsou aktivovány jeho nízkými hladinami. AgRP, stejně jako NPY, vyvolává anabolické účinky, ale poněkud odlišným mechanismem.

α -MSH vytvářený v POMC/CART neuronech působí katabolicky, pomocí vazby na skupiny neuronů druhého řádu (v nucleus paraventricularis), které exprimují MC4R (melanocortin 4 receptor). Katabolické účinky MC4R neuronů jsou dále na periférii přenášeny cestou endokrinního a autonomního nervového systému. To redukuje příjem potravy a zvyšuje energetický výdej. energii spotřebující účinky MC4R neuronů je částečně zprostředkována prostřednictvím TRH (thyrotropin-releasing hormon), který aktivuje thyroxinovou osu v předním laloku hypofýzy. TRH nejen zvyšuje termogenezi cestou sekrece tyroxinu, ale

také potlačuje chuť k jídlu. CRH (corticotropin-releasing hormone) je dalším produktem MC4R neuronů. Indukuje anorexii a také aktivuje sympatický nervový systém. Podskupina MC4R neuronů má eferentaci do motorických oblastí autonomního nervového systému. Nervová vlákna z těchto oblastí inervují hnědou tukovou tkáň, bohatou na β_3 -adrenergní receptory. Pokud jsou tyto neurony stimulovány, vyvolají hydrolýzu mastných kyselin a také termogenezi prostřednictvím uncoupling proteinů. Takto jsou tuky doslova spáleny a vyprodukovaná energie rozptýlena v podobě tepla.

Pozoruhodné je, že každý z šesti monogenetických defektů, které vedou k obezitě u lidí, postihuje proteiny v leptin-melanokortinové signální dráze. Čtyři z nich jsou autozomálně recesivně dědičné a postihují leptinový receptor, POMC a PC1 (Posledně zmiňovaný je prohormon konvertáza, která štěpí POMC). Ve všech těchto případech je přítomna intenzivní hyperfagie a těžká obezita počínající v dětství. Zatímco tyto čtyři formy monogenní obezity jsou docela vzácné, formy způsobené mutací v melanokortinovém receptoru MC4R jsou, v porovnání s tím, docela časté. V jedné současné studii mělo funkčně významnou mutaci v MC4R genu 5 až 8% ze skupiny 500 obézních jedinců [6]. U těchto pacientů, navzdory objemným zásobám tuku a působení leptinu, nemůže být stimulována spotřeba energie. Šestá monogenní forma lidské obezity vzniká na podkladě mutace transkripčního faktoru (SIM1), který je zásadní pro vznik leptinových neuronů druhého řádu.

Navzdory značným pokrokům v našem porozumění genetické kontroly drah, které regulují energetickou rovnováhu, genetický podklad nejčastějších forem lidské obezity zůstává záhadou. Jako u multifaktoriální poruchy, lze předpokládat mutace nebo polymorfizmy v několika genech malého účinku, které vedou k rozvoji obezity v souhře s faktory zevního prostředí. Zajímavou skutečností je, že u většiny obézních osob jsou plazmatické hladiny leptinu zvýšené. Vysoké hladiny leptinu nejsou schopny down-regulovat anabolické dráhy nebo aktivovat katabolické. Podklady této leptinové rezistence nejsou

jasné, ale mohou být přisouzeny snížení schopnosti leptinu přestupovat hematoencefalickou bariérou, možná kvůli defektnímu transportu přes endotelie. Skutečnost, že u některých obézních jedinců jsou hladiny leptinu v mozkomíšním moku nižší než v plazmě, podporuje tuto hypotézu. [31]

Metabolický syndrom a inzulínová rezistence

Definice metabolického syndromu

Termín *metabolický syndrom X* použil poprvé *Reaven*, který později (1993) revidoval definici takto: Jde o syndrom zahrnující:

- insulínorezistenci (jako primární projev)
- arteriální hypertenzi, hypertriacylglycerolemii a diabetes (jako poměrně pevně sdružený nález),
- mikrovaskulární anginu pectoris, poruchy koagulace a fibrinolýzy (jako volně sdružený nález),
- ischemickou chorobu srdeční a androidní obezitu (jako ještě volněji sdružený nález).

V roce 1999 byla uvedena *definice WHO*:

- 1) Základní podmínkou je nález jedné ze 3 základních komponent:
 - diabetes typu 2 nebo
 - snížená tolerance glukosy nebo
 - prokazatelná rezistence na insulin (měřeno „clampovou“ technikou nebo podle insulinemie na lačno)

2) Nález alespoň 2 ze 4 následujících stavů:

- abdominální obezita (poměr pas/boky [WHR]: nad 0,85 u žen a nad 0,90 u mužů nebo BMI nad 30 kg/m²)
- arteriální hypertenze nad 160/90 mmHg
- mikroalbuminurie nad 20 g/min (30 mg/g kreatininu)
- dyslipidemie: triacylglyceroly nad 1,7 mmol/l a HDL-cholesterol pod 0,9 mmol/l u mužů a pod 1,0 mmol/l u žen.

Podle dnes více užívané a praktičtější ale přísnější *definice ATP III Amerického národního cholesterolového programu* má pacient splňovat alespoň 3 z následujících 5 kritérií:

- obvod pasu u žen nad 88 cm, u mužů nad 102 cm
- krevní tlak nad 130/85 mmHg
- glykémie na lačno nad 6,0 mmol/l
- triacylglyceroly nad 1,7 mmol/l
- HDL-cholesterol pod 1,25 mmol/l u žen a pod 1,0 mmol/l u mužů

Metabolický syndrom ovlivňuje řadu metabolických drah, signálních transdukcí i patofyziologických systémů a jeho klinické projevy jsou mnohotvárné.

U konkrétního jedince se mohou jednotlivé složky vyskytovat v různé intenzitě, některé mohou zcela chybět; s postupujícím věkem jich obvykle přibývá.[37]

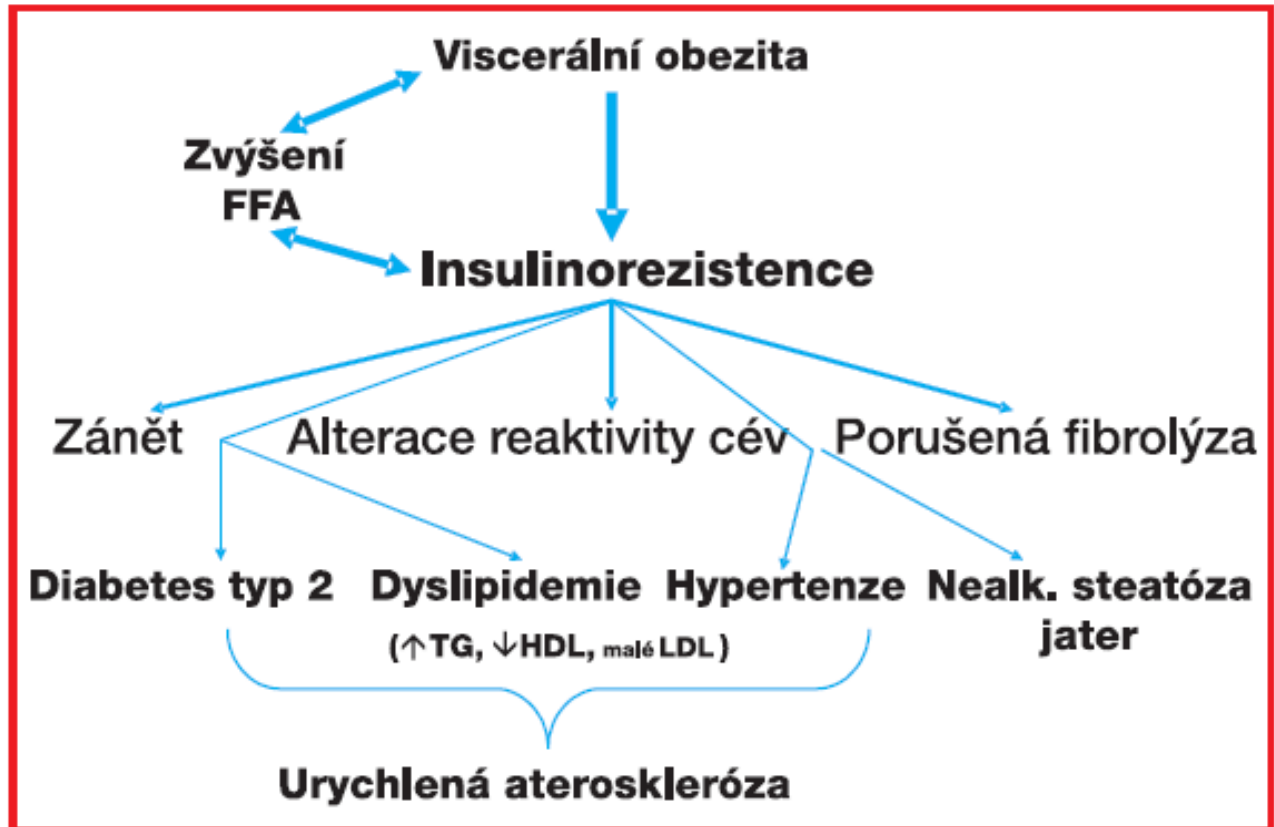
Patobiochemie insulinové rezistence

Viscerální tuk (také zvaný centrální nebo abdominální) je metabolicky odlišný od tuku podkožního. Je totiž rezistentní vůči antilipolytickému účinku

insulinu, což umožňuje, aby z něho bylo uvolňováno za určité situace velké množství volných mastných kyselin, jejichž zvýšená hladina v krevní cirkulaci pak způsobuje insulinorezistenci též v játrech a kosterním svalstvu. V játrech dochází dále ke zvýšené glukoneogeneze a ve svalech pak ke sníženému vychytávání glukosy z cirkulace zprostředkované insulinem. Nadbytek tuku sám o sobě se podílí na vzniku insulinové rezistence v adipocytech. Když se tukové buňky příliš zvětší, nejsou schopny dále ukládat triacylglyceroly, které se ve větší míře ukládají v kosterním svalstvu, játrech a beta-buňkách pankreatických ostrůvků. To přispívá k rozvoji insulinové rezistence v těchto orgánech. „Obezitogenní“ prostředí (nadbytek příjmu kalorií a nedostatek pohybu s dalšími škodlivými civilizačními faktory) navozuje chronický stres, na který odpovídá přirozený imunitní systém chronickou zánětlivou reakcí, která přeroste z původních opravných mechanismů do účinků organismu škodlivých a působících v bludném kruhu. Stupeň a závažnost následků podmiňuje genetická predispozice.

Centrální adipozitě tj. hromadění viscerálního tuku je přisuzována lipotoxicita. Zvýšený přísun neesterifikovaných mastných kyselin do svalové tkáně navozuje pokles utilizace glukosy pro inhibici klíčového enzymu glykolýzy – fruktokinázy - následkem zvýšené koncentrace citrátu. Zároveň je potlačena aktivita pyruvátdehydrogenasového komplexu zvýšenou koncentrací acetyl-CoA. Úloha mastných kyselin a poruchy metabolismu lipidů (ukládání ve formě triacylglycerolů v beta-buňkách, v kosterním svalstvu, v játrech) se považují v patogenezi insulinové rezistence za zásadní. Viscerální tuk také produkuje nadbytek 11beta-hydroxysteroiddehydrogenasy 1 (11b-HSD1), což je enzym, který katalyzuje přeměnu inaktivního kortisonu na aktivní kortisol. Glukokortikoidy, jak známo, regulují distribuci a metabolismus tuku v těle a intracelulární regenerace kortisonu ve viscerálním tuku vytváří cyklický proces, podporující centrální adipozitu a zvyšující insulinorezistenci.

Schéma (obr. 5) shrnuje vztah insulinové rezistence k metabolickému syndromu.



Obr. 5 Účast insulinorezistence v metabolickém syndromu.

Výskyt metabolického syndromu

Metabolický syndrom je velmi rozšířené onemocnění a v našich podmínkách může během života postihnout až přes 50 % populace. Při jeho sledování si musíme uvědomit výraznou závislost vzniku tohoto nového onemocnění na **věku**. Čím je jedinec starší, tím spíše se u něho složky syndromu X objeví.

Genetická možnost rozvoje metabolického syndromu X je pravděpodobná zhruba u 40 % populace. U další části populace převládají vlivy prostředí. Faktory jako je např. absence pohybu, nadměrná výživa či kouření stále přibývají. Velmi zajímavé je zjištění, že pacienti s metabolickým syndromem X prodělali často malnutrici ve vlastním intrauterinním vývoji. Porodní hmotnost těchto pacientů bývá nižší. Metabolický syndrom X bývá také považován za tzv. úsporný či šetrný neboli „thrifty“ genotyp s nízkým bazálním energetickým výdejem.

Klasický pohled na metabolický syndrom je genetický. Přesvědčuje nás o tom zejména rodinná anaméza diabetiků a hypertoniků. Řada autorů se však domnívá, že metabolický syndrom X může být indukován zevním prostředím, zejména stresem. Prokázalo se i to, že nemocní s metabolickým syndromem mají jinou strukturu osobnosti. Je prokazatelná i centrální mozková inzulinorezistence. U diabetů 2. typu je častější i výskyt deprese a schizofrenie.

Přehled složek metabolického syndromu

Jde o jevy *antropometrické* (androidní obezitu, viscerální uložení tuku, nízkou porodní hmotnost), *funkční* (hormonální, metabolické a koagulační) a jevy *morfologické* (ateroskleróza). Někdy jsou za složky pokládány jen určité nemoci, jindy každá biochemická či koagulační odchylka.

Všechny složky metabolického syndromu stoupají ve svém výskytu s věkem. Jednotlivé složky se však mohou objevit ve velmi různém pořadí. U potomků diabetiků a obézních se setkáváme s vyšší triglyceridemií a poklesem HDL cholesterolu, často již v dospívání. Vzhledem k tomu, že dnes neexistuje žádný molekulárně genetický marker metabolického syndromu a

inzulinorezistence, je toto všude dostupné vyšetřování obvyklého spektra lipidů důležitou možností časně detekce metabolického syndromu.

Z *hyperlipoproteinemií* patří do obrazu syndromu X tzv. typ IV, tj. hypertriglyceridemie a vysoké lipoproteiny VLDL. U syndromu X dochází při inzulinorezistenci a při nedostatečném efektu inzulínu k větší utilizaci tuku, stoupají neesterifikované mastné kyseliny, stoupá produkce VLDL, snižuje se konverze VLDL—LDL, je snížena aktivita lipázy, nižší clearance triglyceridů a chylomiker. Typický nemocný se syndromem X tedy nemá hypercholesterolemii. Ojediněle uvádí vyšší cholesterol jako součást metabolického syndromu spíše starší literatura. Pro syndrom X je naopak typické snížení hladiny HDL cholesterolu, které negativně koreluje s inzulinem. K metabolickému syndromu patří i výskyt malých den z nic li lipoproteinů LDL, které jsou významným rizikovým faktorem aterogeneze. Od velikosti LDL částic 28 nm k velikosti 22 nm stoupá aterogenita trojnásobně.

Vazbu k metabolickému syndromu má několik *poruch koagulace* a fibrinolýzy. Nejvíce je uváděno zvýšení PAI-1 (tzv. plasminogen activator inhibitor-1). Výsledkem jeho zvýšení je porucha fibrinolýzy. Zvýšení koreluje s inzulinemií a dynamicky se mění při snížení inzulinorezistence, např. po hmotnostním poklesu. PAI-1 se tvoří zejména v adipocytech, hlavně intraabdominálních, kde je tvorba stimulována inzulinem. Dále se vytváří v játrech a endotelu, kde se na jeho tvorbě podílí i stimulace triglyceridy a VLDL lipoproteiny.

Zvýšení faktoru VII je dnes již pokládáno za součást syndromu X. Byly popsány některé mutace jeho genu, přičemž vyšší je zejména při hypertriglyceridemii a u diabetiků. Pro fenotyp diabetiků i pacientů s metabolickým syndromem je dále často uváděno zvýšení faktoru VIII (von Willebrandova) a tkáňového aktivátoru plazminogenu. Naopak snížené bývají hladiny proteinu C a antitrombinu III.

Do syndromu X patří *zvýšená agregace trombocytů*. Změny destičkových funkcí jsou typické pro esenciální hypertenzi. Destičky jsou mediátorem trombotických komplikací a podílejí se na rozvoji aterosklerózy. Molekulární ukazatele aktivace destiček pocházejí ze zásobních granulí nebo z interakce destiček se stěnou cévní a dají se měřit v plazmě. Hypertonici s vaskulárními komplikacemi mají vyšší koncentraci betatromboglobulinů.

Obezita nebyla původně v definici metabolického syndromu; spíše šlo o vliv doby, kdy v 80. letech nebyla obezita plně pokládána za nemoc. Zvýšení složek metabolického syndromu se vyskytuje již u nadváhy. Zdravotní rizika se však evidentně zvyšují již od BMI 25, přičemž riziko ostře stoupá od hodnoty 27.

Riziko *metabolických komplikací* (přítomnosti složek syndromu X), tedy tendence k androidnímu typu obezity, je úměrné obvodu pasu a obvykle se klasifikuje na mírné a výrazné. Tuková tkáň je významný sekreční orgán vylučující řadu hormonů a působků, které mohou ovlivňovat vyjádření metabolického syndromu .

Je tedy velmi pravděpodobné, že tuková tkáň u obézních i viscerální tuk u nemocných s nadváhou a normální hmotností se podílejí na patogenezi metabolického syndromu a jeho komplikací. Diabetogenní vliv vyšších hladin mastných kyselin je znám; mimo jiné jde o periferní interferenci glukózového a tukového metabolismu. Dále je přítomen lipotoxický vliv na betabuňku. Angiotenzinogen produkovaný tukovou tkání je jedním z mechanismů, který může vysvětlovat vztah obezity k esenciální hypertenzi. Nově popsáným fenoménem je sekrece resistinu. Resistin je hormon sekretovaný bílou tukovou tkání, který periferně vyvolává inzuli-norezistenci. K inhibici sekrece resistinu dochází např. po podání tzv inzulinových senzitivizéru (thiazolidindionu).

Inzulín je zvýšen zejména v důsledku inzulinorezistence. Významnou složkou patogeneze syndromu X je i proinzulin. Jeho hladina je vyšší u populací

s častějším výskytem diabetů 2. typu. Změna poměru proinzulin/inzulin je významná při přechodu od prostého syndromu X k diabetů 2. typu. Vysvětlením hyperproinzulinemie může být i vyšší sekreční stimulace se zapojením nezralých sekrečních granul při inzulinorezistenci. Zvýšení proinzulinu je absolutní, nikoli proporcionální s hyperinzulinemií. Proto je důležité sledování právě poměru proinzulin/inzulin.

Předpokládalo se, že leptin má k syndromu X jen nejistý vztah. Korelace je obvykle s inzulinemií, občas i s glykemií. Vyskytují se i názory, že by leptin mohl mít i určitou protektivní roli v aterogenezi a že k syndromu X patří nižší hladina leptinu. Tyto nálezy vyplývají zřejmě z toho, že typická gynoidní obezita s vysokým obsahem leptinu nemá metabolické komplikace. Nicméně deficit leptinu má vztah k orgánové steatóze a podle nejnovějších studií i k inzulinorezistenci.[30]

Genetika metabolického syndromu

Jak již bylo zmíněno, genetická determinovanost inzulinové rezistence se předpokládá asi u dvou třetin pacientů. Naše poznatky o genetice a molekulární genetice jednotlivých složek metabolického syndromu jsou zatím neúplné. Obecně platí, že u populace, která přešla k civilizovanému životu do měst, se zvýší výskyt diabetů dvojnásob až trojnásobně. Ten, kdo je vybaven geny pro diabetes nebo obezitu, může naopak svým životem projevy i rizika obou onemocnění výrazně zmenšovat nebo oddalovat. V případě obezity, metabolického syndromu a diabetů 2. typu máme před sebou skupinu onemocnění, u kterých od prvního ke třetímu klesá vliv prostředí a stoupá vliv genetiky.

Viscerální tuková tkáň a energetický metabolismus

Viscerální tuk je podle jedné z definic charakterizován jako tuk, který se nachází v oblasti portálního oběhu, zejména v oblasti mesenteria a omenta. Jak již bylo uváděno, tento druh obezity je obecně mnohem rizikovější a dochází zde častěji k úmrtí pacienta. Současné studie demonstrovaly, že regionální distribuce tukové tkáně je kritická v klinickém hodnocení obézních pacientů.

Z energetického hlediska, je intraabdominální tuková tkáň spojena s nárůstem v energetickém příjmu, ale ten není absolutním požadavkem. Pozitivní energetická bilance je silným determinantem trupového abdominálního tuku, jak ukázal Bouchard a kol. [7] v přejídacích experimentech na jednovaječných dvojčatech.

Pozitivní energetická bilance se však nejeví, jako silný určující faktor abdominální viscerální tukové tkáně, jako je tomu v případě jiných tělesných tukových depozit [8]. Někteří autoři [9] dokazují, že pokud pokusní jedinci (obzvláště ženy) ztrácejí nebo naopak zvyšují svoji hmotnost, množství viscerálního tuku klesá nebo naopak stoupá, méně jak podkožní abdominální tuková depozita. Naopak Zamboni et al. [10] prokázali u posmenopauzálních žen, že po redukci hmotnosti během velmi nízkokalorické diety jevíla depozita viscerálního tuku větší pokles než podkožní tuk, což je (podle autorů) důkazem, že viscerální tuk je senzitivnější na redukci hmotnosti, protože omentální a mezenterické adipocyty se ukázaly jako metabolicky aktivnější a senzitivnější k lipolýze.

Energetický metabolismus

Živočišný organismus oxiduje sacharidy, proteiny a tuky (**tab. 4**) a produkuje CO₂, H₂O a energii nezbytnou pro životní pochody. Oxidace živin v organismu

je komplexní, pomalý, postupný proces, jímž se energie uvolňuje v malých použitelných množstvích. Energie je v těle uskladněna v makroergních fosfátech (adenosintrifosfát – ATP), které jsou jediným okamžitým zdrojem energie pro životní děje v buňce. Dostupné množství ATP v organismu je pouze od několika sekund do několika minut. Energie uvolněná oxidací substrátů se používá k udržení tělesných funkcí, štěpení a metabolizování potravy, pro termoregulaci, fyzickou aktivitu a schopnost bránit se infekcím.

Tabulka 4. Utilizace jednotlivých substrátů (%) - norma

Cukry	50 %
Tuky	35 %
Bílkoviny	15 %

Respirační kvocient (RQ)

Informaci o tom, jaké substráty jsou aktuálně metabolizovány, umožňuje stanovení respiračního kvocientu (RQ). Při oxidaci energetických substrátů se spotřebovává kyslík a vylučuje oxid uhličitý. Respirační kvocient je poměr mezi vydaným CO₂ a spotřebovaným O₂. Normální hodnoty RQ pro jednotlivé substráty ukazuje **tabulka č. 5**. Určení RQ při spalování proteinů v těle je složitější, protože při metabolismu bílkovin nevzniká pouze oxid uhličitý a voda, ale i nebílkovinný dusík.[33]

Respirační kvocient se liší v různých podmínkách, např. při hyperventilaci stoupá, protože je vydechován ve zvýšené míře oxid uhličitý. Při intenzivní námaze RQ stoupá, protože kyselina mléčná, která vzniká při intenzivní námaze, se mění na CO₂ a ten je ve zvýšené míře vydechován. Při acidóze RQ stoupá a při alkalóze klesá.

Nebílkovinný RQ (nRQ) zjistíme po odečtení hodnot pro oxidaci bílkovin od celkového respiračního kvocientu. Jeho hodnota se pohybuje od 0,7 do 1,0 a ukazuje, zda jsou aktuálně přednostně metabolizovány tuky nebo cukry.

Nadměrný přívod cukrů může vyvolat lipogenezi, hodnota nRQ je v tomto případě > 1 . Hodnota nRQ $< 0,7$ může být naopak způsobena lipolýzou.

Tabulka 5. Normální hodnoty respiračního kvocientu pro jednotlivé energetické substráty

Norma	Cukry	Tuky	Bílkoviny
Respirační kvocient	1	0,7	0,82

Bazální metabolická potřeba

Bazální metabolická potřeba je energetická potřeba měřená ráno před probuzením nebo bezprostředně po probuzení, před požitím jídla, 12–14 hodin po posledním jídle, v klidu a při příjemné pokojové teplotě – tím jsou vyřazeny faktory ovlivňující rychlost metabolismu a to: svalová práce, tzv. specificko-dynamický účinek potravy (nezbytný výdej energie, který je potřebný pro asimilaci živin v těle) a vnější teplota. Bazální metabolická potřeba odpovídá minimálnímu množství energie potřebnému k udržení homeostázy a je možné ji spočítat dle Harrisovy-Benedictovy rovnice. Bazální metabolismus je vyšší u dětí a s věkem se snižuje.

Klidová energetická potřeba (REE)

Klidová energetická potřeba je množství energie spotřebované v klidovém stavu pacienta, nejméně tři hodiny po posledním jídle a nejméně hodinovém klidu na lůžku v neutrální okolní teplotě. Tvoří asi 70 % celkové denní energetické potřeby. Při znalosti spotřeby O_2 , výdeje CO_2 a odpadu urey je možno klidovou energetickou potřebu vypočítat dle Weirova vzorce. Důležitým důvodem, proč měřit REE, je odhadnout, v jaké metabolické situaci se nemocný

nachází: hypometabolismus nebo hypermetabolismus. Je to klíčová otázka při energetickém zajištění kriticky nemocných na jednotkách intenzivní péče. Teoreticky potřeba energie u kriticky nemocných stoupá (**tab. 6**), ale nemocní, kteří mají životní funkce zajištěny komplexní resuscitační péčí, mohou mít naopak klidovou energetickou potřebu nižší. [34]

Tab. 6. Změny klidové energetické potřeby (REE) v různých klinických podmínkách.

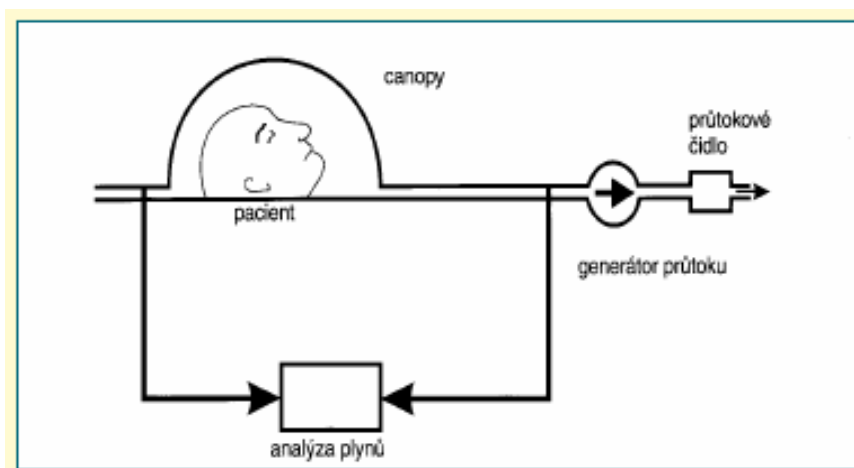
Klinické podmínky	Změny REE v procentech
Podvýživa, hladovění	Minus 10 až 20%
Chirurgický výkon	Plus až 25 %
Horečka (každý 1°C > 37)	Plus 10%
Těžké trauma	Plus 10 až 20%
Těžká infekce	Plus 10 až 30%
Sepse/S IRS	Plus 20 až 60 %
Těžké popáleninové trauma	Plus 50 až 150%

Metoda nepřímé kalorimetrie

Energetickou potřebu organismu můžeme vypočítat buď přímo – pomocí *přímé kalorimetrie*, nebo pomocí tzv. *těžké vody*, kde je místo vodíku deuterium – obě metody mají pro nákladnost a složité přístrojové vybavení význam jen ve výzkumu.

V klinické praxi se užívá měření *metodou nepřímé kalorimetrie*, kdy je spotřeba nutričních substrátů vypočítána ze spotřeby kyslíku (V_{O_2}) a výdeje oxidu uhličitého (V_{CO_2}). Oba plyny jsou vhodné k výpočtu vzhledem k tomu, že spotřeba kyslíku a výdej oxidu uhličitého závisí kvantitativně na utilizaci nutričních substrátů.

Pacient dýchá v plexisklovém stanu (canopy), různě velkém, dle věku pacienta (**obr. 5**). Tam je nasáván vzduch o známém konstantním množství kyslíku. Rozdíl ve frakci kyslíku v tomto vdechovaném vzduchu a frakcí kyslíku ve vydechovaném vzduchu je měřen paramagnetickým senzorem. Vydechovaná frakce oxidu uhličitého je měřena senzorem pracujícím na principu infračerveného záření.



Obr. 5. Způsob měření u spontánně ventilujícího pacienta.
(Zdroj: [29])

Při umělé plicní ventilaci je výdechová hadice spojena s mísicí komorou přístroje. Zde je směs plynů ředěna konstantním proudem plynů z generátoru přístroje. Frakce vdechovaného O_2 a CO_2 jsou měřeny ve vdechové hadici ventilátoru, frakce vydechované O_2 a CO_2 jsou měřeny ve směsi plynů v mísicí komoře proti frakci CO_2 ve směsi vzniklé po smíšení s proudem plynů z generátoru přístroje. Počítač potom stanoví spotřebu kyslíku z Haldanovy rovnice operující s naměřenými frakcemi kyslíku a oxidu uhličitého ve vdechované a vydechované směsi plynů. Výdej oxidu uhličitého je při spontánní i umělé ventilaci počítán pomocí určení frakce CO_2 ve výdechovém proudu ředěném konstantním generovaným proudem plynu o známém složení. Spotřeba kyslíku a výdej oxidu uhličitého slouží k určení aktuální energetické potřeby

(resting energy expenditure, REE) a k výpočtu respiračního kvocientu (RQ). Po zadání odpadu dusíku v moči a základních antropometrických ukazatelů (pohlaví, věk, váha, výška/délka) přístroj vypočítá tělesný povrch a podle Fleischovy rovnice počítá bazální metabolickou potřebu (BMR) na podkladě antropometrických ukazatelů v kcal. Po autokalibraci a měření, které by mělo trvat minimálně 30 minut, přístroj vytiskne protokol, který obsahuje údaj o produkci CO₂ v ml/min, spotřebu O₂ v ml/min, aktuální metabolickou potřebu (REE) v kcal a RQ. Spočítá v procentech rozdíl mezi bazální a aktuální metabolickou potřebou, neproteinový RQ a využití energetických substrátů jak v g/24 hod., tak v procentech celkové potřeby [11, 12].

VLASTNÍ PRÁCE

Úvod

Abdominální obezita je spojována s řadou metabolických poruch. Nadbytek tuku v centrálních (abdominálních) partiích často koreluje se zvýšenou mortalitou a rizikem rozvoje takových onemocnění, jako je diabetes mellitus II. typu, hyperlipidémie, hypertenze a ateroskleróza koronárních, mozkových a periferních cév, než obezita gluteo-femorální.

Při rozvoji obezity je předpokládána úloha nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie. Zdáli je obezita spojena s vyšší efektivitou buněčného metabolismu a tento redukovaný energetický výdej přispívá k pozitivní energetické bilanci a k rozvoji nebo udržování velkých zásob tukové tkáně, je předmětem diskuzí.

Celkový tělesný energetický výdej (TEE) lze rozdělit na tři složky: klidový energetický výdej (REE), postprandiální termogeneze, a energetický výdej při pohybové aktivitě (spontánní a plánované) (AEE). U každého jedince probíhá jemná regulace s výslednou rovnováhou mezi výdejem a příjmem energie, která udržuje homeostázu tělesné hmotnosti.

Klidový energetický výdej (REE) je zodpovědný za 60 -70% celkového energetického výdeje a i jeho malá změna může vést k zásadním rozdílům v denní energetické bilanci a proto se značná pozornost zaměřuje na faktory, které ovlivňují jeho velkou individuální variabilitu.

REE může být ovlivněn věkem, pohlavím, hormonální regulací, autonomním nervovým systémem, a může se lišit mezi jednotlivými rasami i jedinci[13]. Mezi jednotlivci, kteří podstoupili některou redukční dietu, bývá pokles REE vznikající takovýmto zásahem v průběhu času spojen s opětovným vzestupem hmotnosti [14].

Nízký REE se ukázal jako rizikový faktor pro následný přírůstek na váze [15] a může přispívat k vysoké míře opětovného váhového přírůstku u osob dříve obézních [16]. Beztuková hmota (FFM –fat free mass) je uznávaným prediktorem klidového energetického výdeje, vysvětlujícím 60% až 85% rozptylu hodnot denního energetického výdeje. Navíc mohou přispívat k odchylkám v energetickém výdeji (EE) tuková hmota (FM – fat mass), věk nebo pohlaví [13].

Jak bylo vícekrát publikováno, tělesná kompozice sama o sobě silně ovlivňuje rozdíly v REE [13, 15, 16]. Kromě významného vlivu FFM, se FM jeví jako stejně významný faktor ovlivňující REE [17, 18].

Ačkoli tato data ukazují, že FM může mít značný vliv na REE, je třeba věnovat pozornost kvantitativní interpretaci těchto dat, vzhledem ke kovariaci FM a FFM a možnosti, že část příspěvku FM může být způsobeno odchylkami v beztukové tělesné hmotě s odlišnými orgánově-specifickými energetickými výdeji.

Cílem této práce bylo prozkoumat vztahy mezi REE a odlišnou distribucí tukové tkáně, především s ohledem na intraabdominální, vicerální tuková depozita. Zjištěné poznatky by mohly přispět k lepšímu pochopení vztahu energetického metabolismu k rozvoji centrální (viscerální) obezity.

Vyšetřovaný soubor a metodika studie

Stanovení antropometrických a dalších ukazatelů

Do studie bylo zapojeno celkem 64 žen. Jejich průměrný věk byl $43,1 \pm 11,5$ let. U pacientek byla stanovena hmotnost, výška, obvod pasu a BMI.

Hmotnost byla stanovena za standardních podmínek ve spodním prádle, bez obuvi, váha by měla být rozložena na obě nohy a vyšetřovaná osoba stojí v klidu.

Výška byla měřena pomocí výškoměru naboso, ve stoji na ploše kolmé k svislé ose výškoměru.

Obvod pasu byl změřen krejčovským metrem v polovině vzdálenosti mezi spodním okrajem dolního žebra a crista iliaca v horizontální rovině na konci běžného výdechu.

Stanovení tělesného složení s ohledem na zastoupení jednotlivých depozit tukové tkáně

Procento tělesného tuku (FM) a beztukové tělesné hmoty (FFM) bylo měřeno metodou multifrekvenční bioimpedance (QuadScan 4000, Bodystat, Douglas, British Isles).

Plocha viscerální a podkožní tukové tkáně byla určena počítačovou tomografií (CT) na úrovni L 4-5 dle metody [19]. Vyšetření byla provedena na přístroji CT-Pace Plus (General Electric). Podle předozadního topogramu břicha byly u všech pacientek provedeny 3 příčné scany v úrovni ploténky L4/L5, dále pak 10 mm nad a 10 mm pod touto úrovní. Tloušťka vyšetřované vrstvy byla 10 mm, scany byly provedeny při napětí 120 kV a 130 mAs.

Při CT vyšetření odpovídají tukové tkáni densitní hodnoty -150 H.j. až -50 Hounsfieldových jednotek (H. j.). Na provedených scanech byly tedy pomocí softwarové výbavy přístroje změřeny plochy, které v tomto densitním intervalu zaujímá tuk a to jednak v kompartmentu vnitřního (viscerálního) a zevního (podkožního) tuku. Prostým součtem těchto údajů lze stanovit plochu celkového tuku v dané vyšetřované vrstvě. Pro další analýzy jsme použili průměrnou hodnotu ze všech 3 měření.

Parametry energetického metabolismu

REE byl zjištěn za pomoci nepřímé kalorimetrie na přístroji Vmax29, firmy Sensomedics.

Byla stanovována spotřeba O_2 (V_{O_2}), výdej CO_2 (V_{CO_2}), respirační kvocient (RQ) a hodnota klidového energetického výdeje (REE) za 24 hodin.

Statistické zpracování

Byla provedena základní popisná statistika zjištěných hodnot zkoumaných veličin. V analýze byl kvůli snaze o omezení inter-individuálních rozdílů mezi pokusnými subjekty přednostně použit též 24-hodinový klidový energetický výdej přepočítaný na kg tělesné hmotnosti (REE/kg).

Byla studována korelace vyjádřená Pearsonovým korelačním koeficientem r mezi REE, REE/kg a lokální distribucí tukové tkáně, zjištěné jak pomocí bioimpedance, tak plochou podkožní i intraabdominální tukové tkáně získané pomocí CT vyšetření. Tento parametr energetického metabolismu byl porovnáván i ve vztahu k indexu inzulínové rezistence HOMA.

Statistické analýzy byly provedeny pomocí legálně drženého softwaru *Microsoft Office Excel 2003* a *Statistica Cz verze 7*.

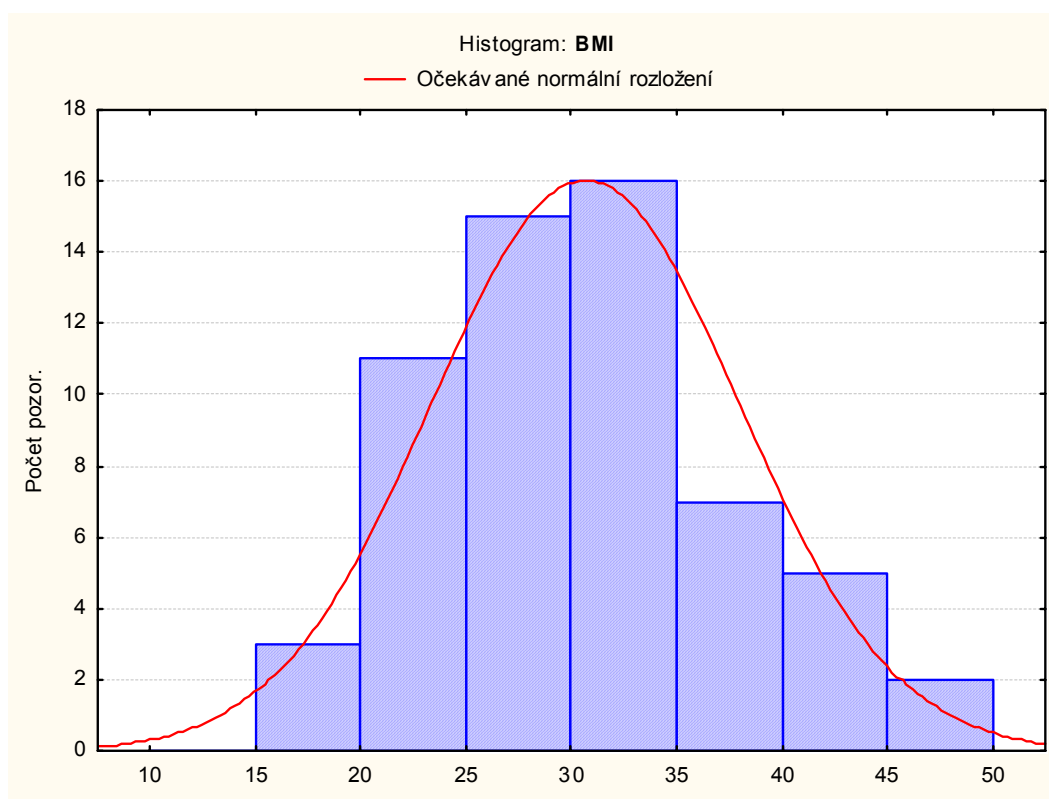
Výsledky

Základní popisné charakteristiky, antropometrické údaje a metabolické charakteristiky souboru (popisované indexem inzulínové rezistence HOMA) jsou uvedeny v tabulce č. 7 a v grafu č. 1.

Tab. 7 Věk, antropometrické a metabolické parametry pokusného souboru

N	59,0
Věk (roky)	43,1 \pm 11,5
Hmotnost (kg)	84,8 \pm 19,0
Obvod pasu (cm)	97,2 \pm 16,2
Poměr pas/boky	0,9 \pm 0,1
BMI– Body Mass index (kg/m ²)	30,7 \pm 7,3
HOMA _{IR}	2,28 \pm 1,78

Data jsou prezentována jako průměry \pm směrodatná odchylka.



Graf 1: Histogram BMI v souboru.

Zastoupení jednotlivých depozit tukové tkáně a beztukové hmoty

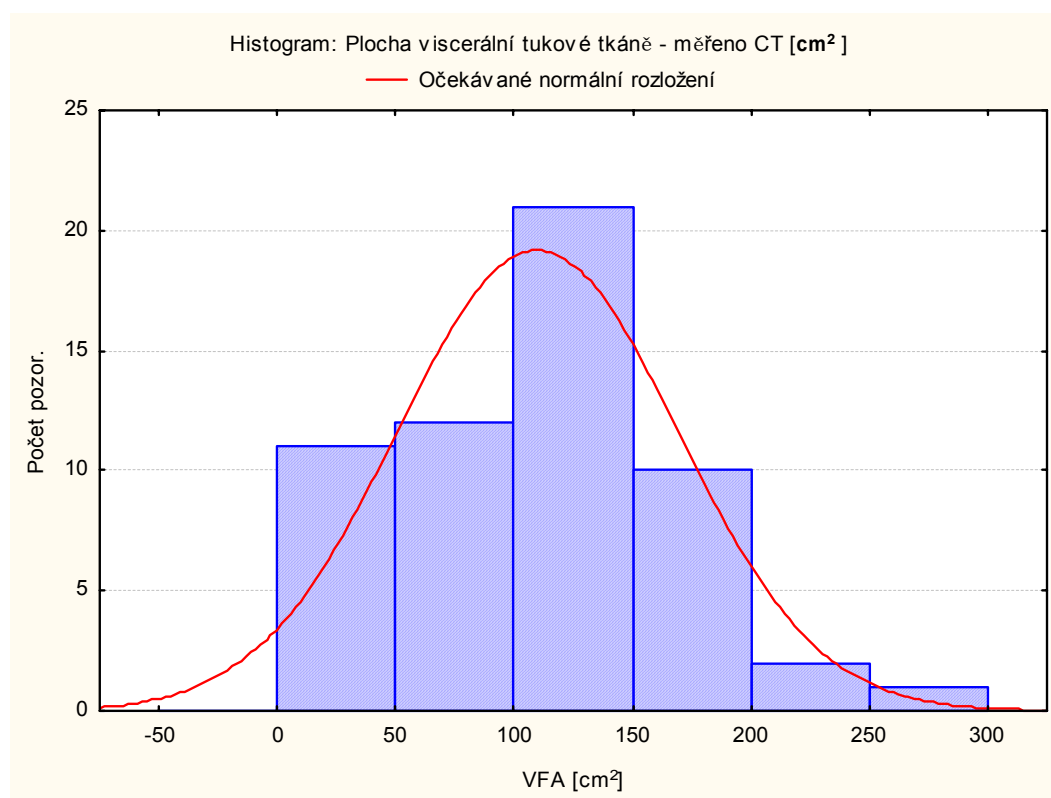
Absolutní i relativní hodnoty rozložení tukové tkáně stanovené výše uváděnými metodami přehledně udává **tabulka č. 8** a **graf č. 2**.

Tab. 8. Tělesné složení s ohledem na jednotlivá depozita tukové tkáně a beztukovou hmotu.

FM (kg)	33,5 ± 14,2
FM (%)	37,7 ± 9,0
FFM (kg)	51,1 ± 6,3
FFM (%)	62,3 ± 9,0
TFA (cm ²)	479,5 ± 208,9
VFA (cm ²)	110,0 ± 58,5
SFA (cm ²)	368,3 ± 165,4
VFA z TFA (%)	22,8 ± 7,4
VFA/FM (cm ² /kg)	3,3 ± 1,4

Vysvětlivky: viz Seznam použitých zkratek.

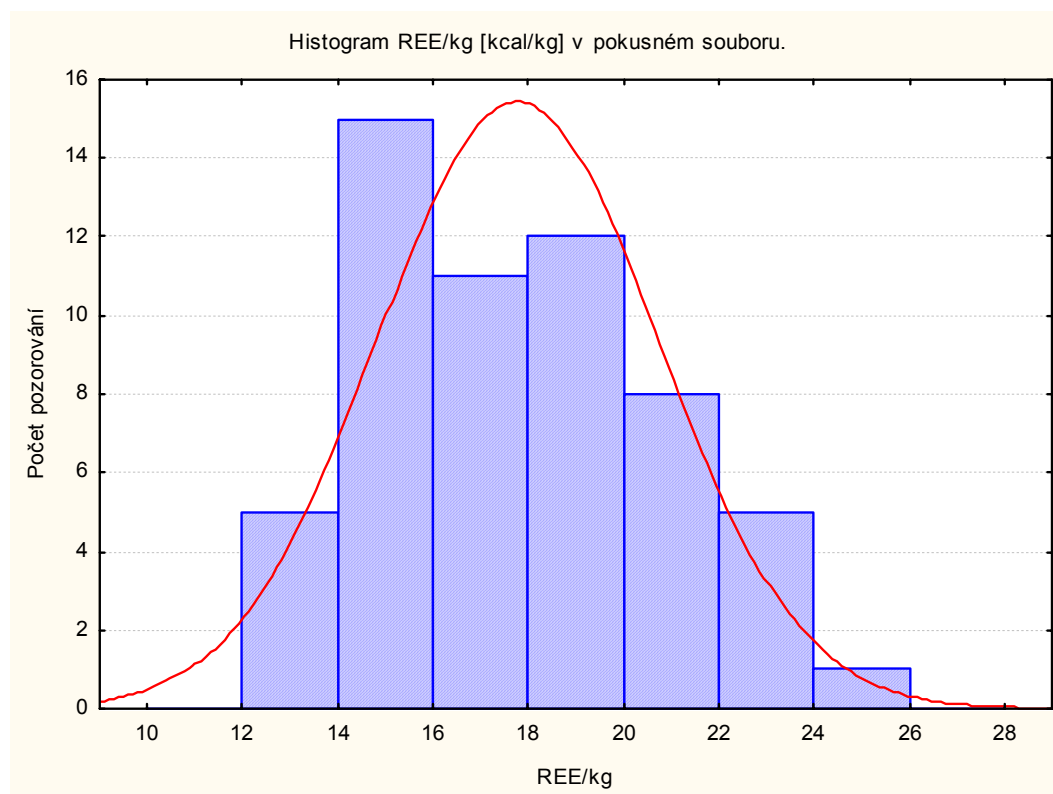
Data jsou prezentována jako průměry ± směrodatná odchylka.



Graf 1: Histogram plochy viscerální tukové tkáně v souboru.

Parametry energetického metabolismu – klidový energetický výdej

Průměrná hodnota REE za 24 hod činila v souboru $1470,09 \pm 250,85$ kcal/24 hod. Do statistické analýzy byl použit též REE přepočítaný na kg tělesné hmotnosti, jehož průměrná hodnota dosahovala $17,33 \pm 13,30$ kcal/kg.



Graf 3: Histogram 24-hodinového klidového energetického výdeje přepočteného na kilogram hmotnosti (REE/kg) v zkoumaném souboru.

Vztah REE a distribuce tukové tkáně s detailním přihlédnutím k tukové tkáni viscerální

Byly zkoumány korelační vztahy zjištěných hodnot klidového energetického výdeje za 24 hodin (REE) a hodnot REE přepočítaných na kg hmotnosti s hodnotami jednotlivých depozit tukové tkáně. Všechny zjištěné korelace byly statisticky signifikantní na hladině $p < 0,05$. REE jevil poměrně silnou pozitivní

korelaci k hodnotám BMI a hodnotám tukové i beztukové hmoty zjištěné pomocí bioimpedance a nepříliš těsný pozitivní korelační vztah s plochou podkožní tukové tkáně a plochou celkové tukové tkáně měřené CT. Ve vztahu plochy viscerálního tuku a REE byla zjištěna také nepříliš těsná pozitivní korelace.

Tab. 9 Hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu r mezi REE a REE/kg ve vztahu k sledovaným parametrům distribuce tukové tkáně a indexu inzulínové rezistence HOMA.

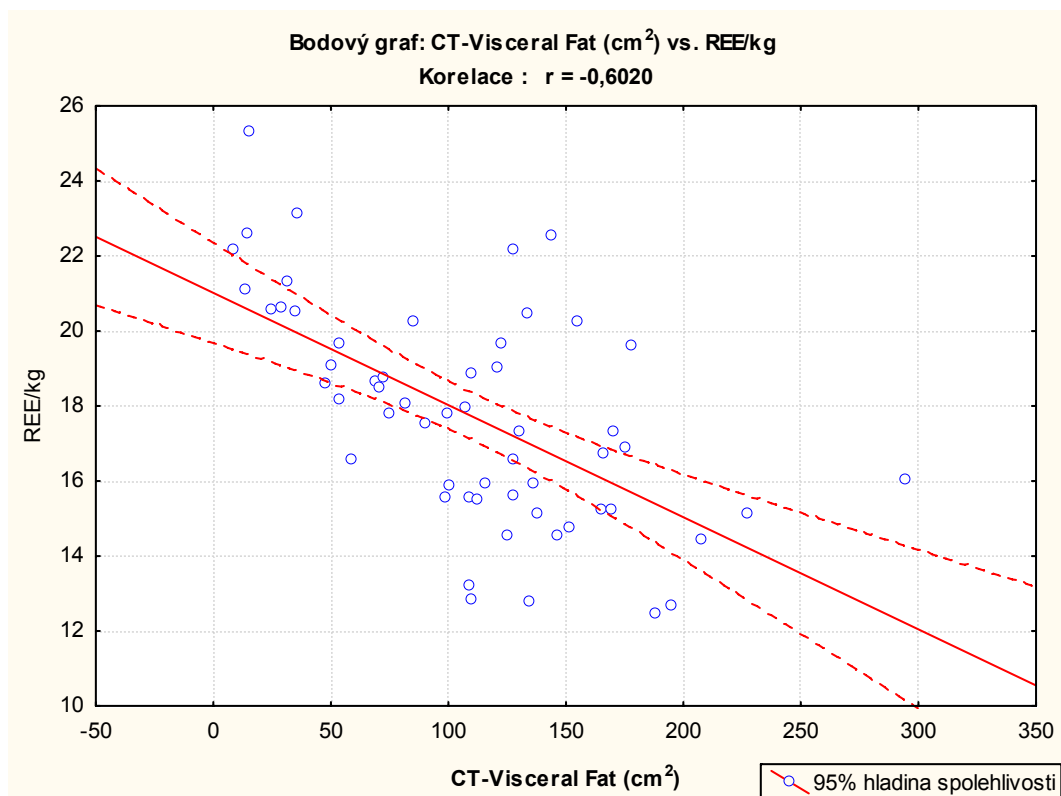
	REE	REE/kg
Proměnná		
BMI	0,59	-0,72*
FM	0,56	-0,75*
FFM	0,75*	-0,34
VFA	0,27	-0,60
SFA	0,43	-0,82*
TFA	0,42	-0,83*
HOMA _{IR}	0,41	-0,29

Všechny zobrazené korelace jsou významné na hladině $p < 0,05$.

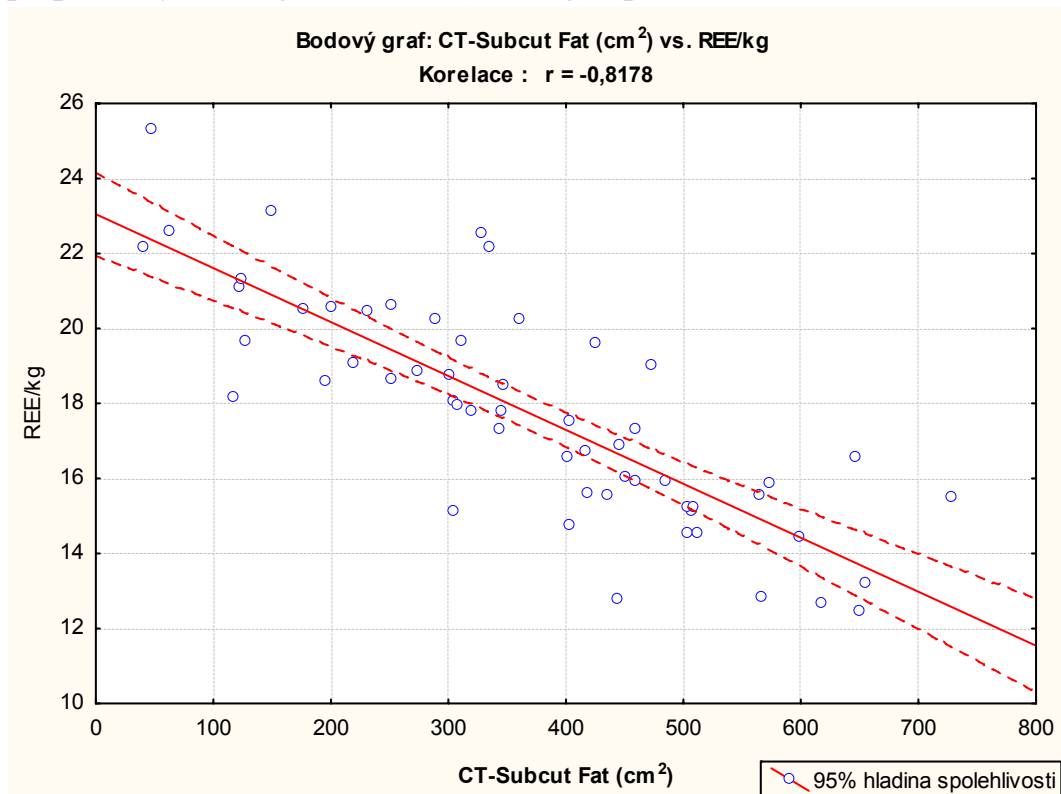
*silné korelace sledovaných veličin (silnější než $\pm 0,7$)

Po přepočítání 24hodinového REE na kg hmotnosti, jevila většina parametrů depotů tukové tkáně s REE/kg silnou negativní korelaci, kromě množství beztukové tkáně zjištěné bioimpedancí. Z hlediska zaměření naší práce lze za zajímavý nálezn považovat velmi těsný negativní korelační vztah REE/kg a plochy viscerálního tuku.

Parametr REE a REE/kg byly dále podrobeny vícenásobné regresní analýze, která však u zkoumaných proměnných rozsahu jednotlivých depotů tukové tkáně a beztukové hmoty nevykazovala signifikantní vztahy.



Graf 4: Korelační vztah mezi klidovým 24-hodinovým energetickým výdejem přepočítaným na kg hmotnosti (REE/kg) a plochou viscerální tukové tkáně.



Graf 5: Korelační vztah mezi klidovým 24-hodinovým energetickým výdejem přepočítaným na kg hmotnosti (REE/kg) a plochou p tukové tkáně.

Diskuse

V řadě prací je uváděna souvislost hodnot REE s distribucí tělesného tuku, ale přesný vztah mezi jednotlivými typy obezity a REE zůstává nejasný. Navíc se liší REE mezi jednotlivými rasami [20]. Například je nižší u Afro-Američanů než u bělošské populace Spojených států. Výzkum v Tanzánii ukázal, že průměrný REE byl vyšší u jedinců z venkova, než u městského obyvatelstva [21].

Různé práce popisují rozdíly mezi obézními a štíhlými jedinci. WHR (poměr pas/boky), FM, FFM a věk bývají zmiňovány jako faktory ovlivňující REE [21, 22].

Je dobře známo, že čím má jedinec vyšší hmotnost, tím vyšší je jeho REE. Avšak pokud zapojíme hmotnost do výpočtů tak, že REE přepočítáme na kg hmotnosti (REE/kg), můžeme pozorovat opačný trend. Tělesný tuk jak určený pomocí bioimpedance, tak viscerální a podkožní tuková tkáň měřená CT byly v těsném vztahu k REE/kg. Oproti tomu vztah beztukové hmoty již s REE/kg vykazoval pouze slabší korelační vztah.

Index $HOMA_{IR}$, ukazatel inzulínové rezistence, byl signifikantně pozitivně asociován s REE v několika studiích, což naznačuje vyšší REE a/nebo 24-hodinový EE v pre-diabetickém stádiu porušené glukózové tolerance [23] nebo u osob s nadváhou či obézních diabetiků 2. typu [23, 24] nezávisle na změnách v jejich tělesné kompozici.

Vztah mezi HOMA indexem inzulínové rezistence a REE může být v souladu s hypotézou předloženou Lansbergem [25], který uvádí, že inzulínová rezistence u obézních osob může být adaptivním mechanismem k obnovení energetické rovnováhy, kdy přítomná (hyper)inzulinémie vede k nárůstu termogeneze, řízené sympatikem.

Tuto postulovanou interakci mezi inzulínem a sympatickým nervovým systémem podoprují studie ukazující, že infúze inzulínu stimuluje jak sympatickou aktivitu [26] a REE [27]. V našem souboru byly zjištěny pouze slabé korelační vztahy (pozitivní s REE a slabá negativní korelace s REE/kg).

Interindividuální rozdíly v REE, které mohou být též zčásti podmíněny geneticky [13]. Faktory, které mohou přispívat k nevysvětlené varianci v REE mohou být též cirkulující termogenní hormony a metabolity. Rozsáhlejší studie věnující se vlivu cirkulujících metabolitů a hormonů na REE jsou vzácné. Zmíněné činitele, které nebyly v naší práci, zaměřené jiným směrem, sledovány, mohou vysvětlit určité rozdíly oproti jinde uváděným datům.

Závěr

Výsledky naší práce naznačují, že nízká úroveň REE/kg může být v těsném vztahu k patogenezi obezity, ať již viscerální abdominální nebo též vzhledem k celkové mase tělesné tukové tkáně. Specifické mechanismy těchto jevů si však zaslouhují další výzkumné úsilí a bude velmi zajímavé sledovat budoucí objevy v této oblasti.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

FM (kg)	Fat mass, celková hmota tukové tkáně, změřená bioimpedancí
FM (%)	Procentuální zastoupení tukové tkáně, zjištěné bioimpedancí
FFM (kg)	Fat free mass, celková hmota beztukové tkáně, změřená bioimpedancí
FFM (%)	Procentuální zastoupení beztukové tkáně, zjištěné bioimpedancí
TFA (cm²)	Celková plocha tukové tkáně, měřená na příčném průřezu abdominální krajinou pomocí počítačové tomografie
VFA (cm²)	Plocha viscerální tukové tkáně, měřená na průřezu abdominální krajinou pomocí počítačové tomografie
SFA (cm²)	Plocha podkožní tukové tkáně, měřená na příčném průřezu abdominální krajinou pomocí počítačové tomografie

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Klein, S., T. Wadden, and H.J. Sugerman, *AGA technical review on obesity*. Gastroenterology, 2002. **123**(3): p. 882-932.
2. Lakka, H.M., et al., *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men*. Jama, 2002. **288**(21): p. 2709-16.
3. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
4. Lustig, R.H., *The neuroendocrinology of obesity*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001. **30**(3): p. 765-85.
5. Cummings, D.E. and M.W. Schwartz, *Genetics and pathophysiology of human obesity*. Annu Rev Med, 2003. **54**: p. 453-71.
6. List, J.F. and J.F. Habener, *Defective melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity*. N Engl J Med, 2003. **348**(12): p. 1160-3.
7. Bouchard, C., et al., *The response to long-term overfeeding in identical twins*. N Engl J Med, 1990. **322**(21): p. 1477-82.
8. Bouchard, C., J.P. Despres, and P. Mauriege, *Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution*. Endocr Rev, 1993. **14**(1): p. 72-93.
9. Mayo-Smith, W., et al., *Body fat distribution measured with CT: correlations in healthy subjects, patients with anorexia nervosa, and patients with Cushing syndrome*. Radiology, 1989. **170**(2): p. 515-8.
10. Zamboni, M., et al., *Effect of weight loss on regional body fat distribution in premenopausal women*. Am J Clin Nutr, 1993. **58**(1): p. 29-34.
11. Novák, I., et al., *Význam nepřímé kalorimetrie při stanovení metabolické situace kriticky nemocných dětí*. Čs. Pediatr, 1999. **54**: p. 137-140.
12. Novák, I., et al., *Nepřímá kalorimetrie u nemocných s mentální anorexií*. Čs. Pediatrie 2000. **55**: p. 103-104.
13. Bogardus, C., et al., *Familial dependence of the resting metabolic rate*. N Engl J Med, 1986. **315**(2): p. 96-100.
14. Pasmán, W.J., W.H. Saris, and M.S. Westerterp-Plantenga, *Predictors of weight maintenance*. Obes Res, 1999. **7**(1): p. 43-50.
15. Ravussin, E., et al., *Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain*. N Engl J Med, 1988. **318**(8): p. 467-72.
16. Astrup, A., et al., *Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects*. Am J Clin Nutr, 1999. **69**(6): p. 1117-22.
17. Astrup, A., et al., *The contribution of body composition, substrates, and hormones to the variability in energy expenditure and substrate utilization in premenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. **74**(2): p. 279-86.
18. Karhunen, L., et al., *Determinants of resting energy expenditure in obese non-diabetic caucasian women*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1997. **21**(3): p. 197-202.
19. Fujioka, S., et al., *Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity*. Metabolism, 1987. **36**(1): p. 54-9.

20. Foster, G.D., et al., *Changes in resting energy expenditure after weight loss in obese African American and white women*. Am J Clin Nutr, 1999. **69**(1): p. 13-7.
21. Njelekela, M., et al., *Prevalence of obesity and dyslipidemia in middle-aged men and women in Tanzania, Africa: relationship with resting energy expenditure and dietary factors*. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2002. **48**(5): p. 352-8.
22. Nielsen, S., et al., *Body composition and resting energy expenditure in humans: role of fat, fat-free mass and extracellular fluid*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24**(9): p. 1153-7.
23. Weyer, C., C. Bogardus, and R.E. Pratley, *Metabolic factors contributing to increased resting metabolic rate and decreased insulin-induced thermogenesis during the development of type 2 diabetes*. Diabetes, 1999. **48**(8): p. 1607-14.
24. Bitz, C., et al., *Increased 24-h energy expenditure in type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27**(10): p. 2416-21.
25. Landsberg, L., *Insulin resistance, energy balance and sympathetic nervous system activity*. Clin Exp Hypertens A, 1990. **12**(5): p. 817-30.
26. Anderson, E.A., et al., *Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans*. J Clin Invest, 1991. **87**(6): p. 2246-52.
27. Ravussin, E., et al., *Thermic effect of infused glucose and insulin in man. Decreased response with increased insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus*. J Clin Invest, 1983. **72**(3): p. 893-902.
28. COTRAN, R. S., et al.: Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders company 1999.
29. GANONG, FW. *Přehled lékařské fyziologie*, Praha H&H 1995.
30. HAINER, V., KUNEŠOVÁ, M., et al.: *Obezita*. Praha, Galén 1997.
31. HAINER, V., et al.: *Základy klinické obezitologie*. Grada, Praha, 2004.
32. JONATHAN C, WELLS K. *Energy Metabolism in Infants and Children*. Nutrition 1998;14:281–289.
33. KLENER, P., et al.: *Vnitřní lékařství*. 2. vyd. Praha, Galén 2001
34. KOPELMAN, P. G., STOCK, M. J.: *Clinical obesity*. Oxford, Blackwell Science 1998.
35. PROVAZNÍK, K., et al.: *Manuál prevence v lékařské praxi. Sv. II*. Praha, Fortuna 1995.
36. SVAČINA, Š. *Obezita a diabetes*. Praha, Maxdorf 2000.
37. SVAČINA, Š. *Syndrom inzulinové rezistence*. Praha, Triton, 2003.