



Univerzita Karlova v Praze



3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav tělovýchovného lékařství

Jindřiška Martínková

Vztah proteinů produkovaných v tukové tkáni (adiponectin a leptin) k celotělové utilizaci makronutrientů za bezálmích podmínek a po stimulaci vysokotukovým pokrmem. (studie NUGENOB, www.nugenob.org)

Relation of adipokines to whole body nutrient utilisation during fasting and after oral high-fat meal stimulation (NUGENOB study, www.nugenob.org)

Diplomová práce

Praha, červen 2008

Autor práce: Jindřiška Martínková

Studijní program: Všeobecné lékařství

Magisterský studijní obor: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: doc. MUDr. Vladimír Štich, PhD.

Pracoviště vedoucího práce: Ústav tělovýchovného lékařství 3.LF

Datum a rok obhajoby: 25.6.2008

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 13.června 2008

Jindřiška Martínková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala MUDr. Janu Polákovi za to, že mi nabídl toto téma práce a za jeho pomoc a trpělivost.

Obsah

ÚVOD	6
1. OBEZITA	6
1.1 Definice obezity.....	6
1.2 Definice obezity podle charakteru rozložení tuku.....	7
1.3 Prevalence obezity.....	8
1.4 Etiopatogeneze obezity.....	8
1.5 Energetický příjem.....	9
1.6 Psychosociální faktory.....	11
1.7 Jídelní zvyklosti.....	11
1.8 Energetický výdej.....	12
1.8.1 Pohybová aktivita.....	12
1.8.2 Kouření.....	12
1.8.3 Káva a energetický výdej.....	13
1.9 Vliv dědičnosti na vznik obezity.....	13
1.9.1 Vzácné formy geneticky podmíněné obezity.....	13
1.10 Léky, které mohou vyvolat nárůst hmotnosti.....	14
1.11 Obezita a endokrinní systém.....	14
2. ADIPONEKTIN	15
2.1 Historie výzkumu.....	15
2.2 Struktura a funkce.....	15
2.3 Efekt na metabolismus.....	16
2.4 Farmakologická léčba.....	17
3. LEPTIN	17
3.1 Faktory ovlivňující expresi leptinového genu.....	17
3.2 Receptory pro leptin.....	18

3.3	Vazebné proteiny pro leptin.....	18
3.4	Výsledky experimentálních pokusů na myších.....	19
3.5	Fyziologická sekrece leptinu u lidí.....	19
3.6	Hlavní účinky leptinu v lidském organismu.....	20
3.6.1	<i>Vliv leptinu na bazální metabolismus.....</i>	<i>21</i>
3.6.2	<i>Význam leptinu v těhotenství, u plodu a novorozence</i>	<i>21</i>
3.6.3	<i>Funkce leptinu v dětství a pubertě.....</i>	<i>21</i>
3.6.4	<i>Hematopoéza a leptin.....</i>	<i>21</i>
3.6.5	<i>Vztah leptinu k arteriální hypertenzi.....</i>	<i>22</i>
3.7	Metody měření sérové koncentrace leptinu.....	22
4.	BIOIMPEDANCE.....	22
5.	RESPIRAČNÍ KVOCIENT.....	23
6.	METODA NEPŘÍMÉ KALORIMETRIE.....	24
	METODY.....	25
	Studie NUGENOB.....	25
	Kritéria pro výběr účastníků.....	25
	Průběh studie.....	26
	Užité vyšetřovací metody.....	27
	Podání vysokotučného pokrmu.....	27
	Měření energetického výdeje a respiračního kvocientu.....	27
	Odběr krevních vzorků.....	28
	VÝSLEDKY.....	28
	DISKUSE.....	38
	ZÁVĚR.....	39
	SOUHRN.....	39
	SUMMARY.....	41
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	44

Úvod

1. Obezita

1.1 Definice obezity

Obezita neboli otýlost je definována množením tuku v organismu. Podíl tuku v organismu závisí na věku, pohlaví a příslušnosti k etnické skupině. U žen je větší podíl tuku než u mužů. U žen tedy představuje tuk 28-30 % tělesné hmotnosti, zatímco u mužů je to pouze 23-25 %. Podíl tuku v těle stoupá také s věkem. K hodnocení stupně nadváhy se používají tabulky, které udávají pro danou výšku a pohlaví přípustné rozmezí hmotnosti. Nejčastěji používané jsou tabulky americké Metropolitní pojišťovací společnosti. Mnohem větší význam v hodnocení nadváhy a obezity ovšem má index tělesné hmotnosti BMI (body mass index). BMI se vypočte tak, že hmotnost v kilogramech se dělí druhou mocninou výšky vyjádřené v metrech.

Př. Dospělá žena měřící 165cm a vážící 58kg má BMI:

$$\text{BMI} = 58(\text{kg})/1,65^2(\text{m}^2) = 21,30$$

Nevýhodou BMI je, že přesně neodráží podíl tuku a beztukové hmoty v těle. Při stejném BMI mají ženy větší podíl tuku než muži, totéž platí u starších osob, které mají větší množství tělesného tuku než mladší jedinci se stejným BMI. Významné rozdíly jsou také patrné u různých etnických skupin. Například Polynézané mají oproti bělochům menší podíl tělesného tuku při stejném BMI. Typickým příkladem jsou sportovci- kulturisté, vzpěrači, atd. U nich může BMI stoupnout nad 25, přitom hodnota BMI zde představuje výrazně zvýšený podíl svaloviny. Hodnota BMI větší než 30 již ovšem vypovídá o nadměrných tukových zásobách. Normální hodnoty BMI se pohybují v rozmezí 18,5 – 24,9. Hodnoty v intervalu 25 – 29,9 se již považují za nadváhu. Ta nepředstavuje pro jedince vážnější zdravotní riziko. V různých epidemiologických studiích však

bylo dokázáno, že vzestup BMI nad 27 již vede k jistému nárůstu mortality. BMI 30 – 34,9 se označuje jako obezita 1.stupně, BMI 35 - 39,9 se nazývá obezitou 2.stupně a při BMI nad 40 hovoříme již o tzv.morbidní obezitě (obezita 3.stupně). 1. a 2. stupeň obezity představují vysoké riziko zdravotních komplikací, 3. stupeň znamená pro jedince velmi vysoké riziko.

1.2 Definice obezity podle charakteru rozložení tuku

Rozložení tuku v těle se u žen a mužů liší. Pro muže je charakteristické zmnožení tukové tkáně uvnitř břicha, tzv. viscerální tuk. Tento typ obezity se nazývá androidní, viscerální nebo obezita mužského typu. Tvarem připomíná jablko. Odtud pochází název obezita tvaru jablka. U žen se zmnožuje podkožní tuk, který se ukládá zejména na hýždích a stehnech. Tento typ obezity se označuje jako gynoidní, ženského typu nebo obezita tvaru hrušky. Gynoidní obezita nebývá spojena s větším výskytem kardiovaskulárních a metabolických onemocnění. Charakter rozložení tuku se určuje antropometricky. Dříve se používal k hodnocení typu obezity poměr pas/boky WHR (waist to hip ratio). Obvod pasu měříme v horizontální rovině uprostřed vzdálenosti mezi hřebenem kosti kyčelní a spodním okrajem posledního žebra. Obvod boků se měří v úrovni maximálního vyklenutí hýždí. Riziko představuje poměr pas/boky větší než 0,85 u žen a 1,0 u mužů. Na základě řady studií se rozhodlo, že lepším ukazatelem metabolických a kardiovaskulárních rizik je obvod pasu. Ovšem ani tento ukazatel není uniformní pro obyvatelstvo celé planety, neboť u různých populací stejný obvod pasu představuje odlišné zdravotní riziko. Stejný obvod pasu je spojen se stejnými riziky u mužů a u žen. Ovšem riziko je závislé na pohlaví, proto u žen již podstatně nižší obvod pasu představuje větší ohrožení zdravotními komplikacemi. Hraniční hodnoty jsou uvedené v tabulce.

	Zvýšené riziko	Vysoké riziko
Ženy	> 80cm	> 88 cm
Muži	> 94 cm	>102 cm

Dalším významným ukazatelem viscerálního tuku je sagitální rozměr měřený ve výši meziobratlového prostoru mezi 4. a 5. lumbálním obratlem. V praxi se ovšem tento ukazatel nepoužívá, protože je třeba ke změření užít pelvimetr a u obézních není snadné určit výši meziobratlového prostoru $L_4 - L_5$.

Při posuzování zdravotních rizik je třeba vzít v úvahu kromě BMI a obvodu pasu také anamnestické údaje pacienta a výsledky laboratorních vyšetření.

1.3 Prevalence obezity

Prevalence obezity stoupá závratným tempem ve vyspělých, ale dnes už i rozvojových zemích. Růst výskytu obezity v rozvojových zemích souvisí s tím, že obyvatelstvo těchto zemí přebírá životní návyky vyspělého světa. Sem řadíme nevhodné stravování, omezení pohybu vlivem rozvoje dopravy, masové sledování televize, atd. Výrazně vzrostla prevalence obezity na ostrovech v Tichomoří. Na ostrově Nauru je 64,8 % obézních mužů a 70,3 % obézních žen. Naopak nízkou prevalenci obezity můžeme pozorovat v Japonsku a Číně.

V Evropě dosahuje prevalence obezity 10 – 20 % u mužů a 10 – 25 % u žen. Nejvyšší výskyt obezity pozorujeme ve střední a východní Evropě. V České republice je obézních 20 % žen a 16 % mužů. V roce 1996 byla v benešovském okrese provedena studie MONICA, podle níž je u populace ve věku 34 – 74 let obezita u 40 % žen a u 30 % mužů. Přitom větší výskyt obezity pozorujeme u nás, stejně tak jako v ostatních evropských státech, na venkově.

1.4 Etiopatogeneze obezity

Hlavní příčinou prosté obezity je pozitivní energetická bilance. Vzniká jako důsledek nepoměru mezi energetickým příjmem a výdejem. Endokrinní, geneticky podmíněné či medikamentózně navozené obezity tvoří jen nepatrný zlomek všech obezit. Nový pohled na obezitu bere v úvahu kromě pozitivní energetické bilance i individuální geneticky podmíněnou náchylnost k hromadění tuku. Obezita není způsobena pouze nekázní v jídle a nedostatkem pohybu. U zdravých osob obvykle krátkodobě působící energetická bilance navodí regulační

děje, které zamezí nárůstu hmotnosti. Osoby, které jsou náchylné ke vzniku obezity, mají tyto regulační mechanismy narušeny. Jedná se o vztah k regulaci příjmu potravy, tak energetickému výdeji a spalování živin.

1.5 Energetický příjem

Energetická bilance je rozdíl mezi energetickým příjmem a výdejem. Aby se zachovala hmotnost jedince, musí energetický příjem odpovídat energetickému výdeji. Celkový příjem závisí na složení potravy, tzn. na obsahu bílkovin, tuků, sacharidů, alkoholu a vlákniny. Energetický výdej závisí na věku – s věkem klesá, pohlaví – muži mají větší energetický výdej než ženy a na stupni fyzické aktivity.

V České republice jsou doporučené denní dávky překračovány o 20 – 25 %. Zvýšený energetický výdej se projeví vzrůstem hmotnosti. Tuto fázi jídelníčku obézních osob nazýváme dynamickou fází obezity. Období, kdy je hmotnost stabilizována, označujeme jako statickou fází obezity. Pro tuto etapu je charakteristické, že se ustálí rovnováha mezi energetickým příjmem a výdejem. Z toho vyplývá, že dochází ke zvýšení energetického výdeje. Důvodem je zmnožení tukové i beztukové tkáně obézního jedince. Při sestavování jídelníčku pacienta často zjistíme i nižší energetický příjem, to však může být důsledek častého podhodnocování energetického příjmu zejména obézními osobami.

Pro rozvoj obezity má největší význam obsah tuků v potravě. Tuky totiž mají vysokou energetickou denzitu – 38 kJ/g a malou sytící schopnost. Obézní jedinec není schopen adekvátně spalovat tuk při jeho nadměrném příjmu a tuk se pak ukládá ve formě tukových zásob. Kapacita tukových zásob není v podstatě omezená. Dále je typické, že tento jedinec má porušenou toleranci tuku, která vede k vyšší a déle přetrvávající triacylglycerolémii. Obézní osoby preferují tuk v potravě, protože dodává jídlu plnost. Podle výživových doporučení se tuky mají podílet na celkovém příjmu max. 30 %.

Sacharidy se v organismu ukládají pouze do glykogenu. Při nadměrném příjmu se na rozdíl od tuků jejich oxidace zvyšuje a to až na dvojnásobek. Teprve při dlouhodobé konzumaci sacharidů dochází k jejich přeměně na tuk.

Energeticky není tato přeměna příliš účinná, přemění se pouze 75 % sacharidů. Z těchto zjištění vyplývá, že cukry nehrají stěžejní roli při nárůstu obezity. U obézních jedinců však je častým problémem, že dávají přednost sladkostem s vysokým obsahem tuků.

Nadměrný příjem bílkovin nehraje významnou roli při vzniku obezity, protože organismus na něj reaguje zvýšením oxidace proteinů. Pro bílkoviny je charakteristické, že mají největší sytící schopnost. Kapacita ukládání bílkovin v těle je omezena. Prokázalo se však, že u dětí zvýšený příjem bílkovin vede ke vzniku obezity v pozdějším věku.

Hlavní význam vlákniny ve vztahu k obezitě spočívá v tom, že tlumí chuť k jídlu. Je to způsobeno její bobtnavostí, která vede k rozepětí hladkého svalstva trávicího ústrojí. Vlákna také pozitivně ovlivňuje vstřebávání ostatních živin.

Alkohol se po požití ihned oxiduje. V organismu neexistují mechanismy pro ukládání alkoholu. Oxidace alkoholu však potlačí spalování ostatních živin, tím do chází k jejich hromadění. Nadměrný příjem alkoholu koreluje se vznikem viscerálního tuku. Chronický alkoholismus může být provázen hyperplazií kůry nadledvin, což vede k projevům Cushingova syndromu.

Tabulka zobrazuje doporučené výživové hodnoty (Obezita – Vojtěch Hainer , 1997)

Výživový faktor	Ženy 19 – 34 let			Ženy 35 – 54 let			Nepracující ženy	
	práce			práce			55 – 74	nad 75
	lehká	střední	těžká	lehká	střední	těžká	let	let
Energie kJ	8000	10000	11000	8500	9000	10000	8000	7000
Bílkoviny	70	75	80	65	70	75	65	60
Tuky g	65	75	85	60	65	70	55	50
Sacharidy g	321	352	385	308	310	353	289	245

Výživový faktor	Muži 19 – 34 let			Muži 35 – 59 let			Nepracující muži	
	práce			práce			60 – 74	nad 75
	lehká	střední	těžká	lehká	střední	těžká	let	let
Energie kJ	11000	12000	14000	10000	11500	13000	9000	8000
Bílkoviny g	80	85	100	75	85	95	70	65
Tuky g	75	85	105	70	80	100	60	55
Sacharidy g	408	440	499	364	426	457	333	289

1.6 Psychosociální faktory

V rozvinutých zemích se obezita vyskytuje u obyvatel s nižším ekonomickým vzděláním nižším příjmem. V těchto zemích pozorujeme obezitu častěji u venkovského obyvatelstva. Důvod nacházíme v lepší dostupnosti nízkoenergetických potravin ve městě než na venkově a nižším společenském tlaku na štíhlost.

1.7 Jídelní zvyklosti

S obezitou jsou spojeny určité typické zvyklosti při stravování. Obézní jedinci konzumují jednorázově větší kvanta potravy místo, aby si stravu rozložili do více menších porcí. Často vynechávají snídani. Přitom bylo prokázáno, že snídani zejména o vysokém obsahu sacharidů vede ke snížení energetického příjmu během následujících jídel téhož dne. Dalším nebezpečným jevem spojeným s obezitou je uždibování mezi hlavními jídly. Správné stravování má probíhat u jídelního stolu v naprostém klidu. Stres často také způsobuje nadměrný příjem potravy. Se vznikem obezity také spojujeme tzv. syndrom nočního přejídání, který je provázen nepříjemnými nočními pocity hladu. Vyskytuje se častěji u mužů. Binge aeting syndrom neboli nárazové přejídání pozorujeme zejména u těžších stupňů obezity a u mladých jedinců. Obézní jedinec při něm není schopen regulovat svůj příjem potravy. Zvýšená rychlost jídla často bývá

spojena s konzumací nadměrného množství potravy bez adekvátního požitku z jídla.

1.8 Energetický výdej

Klidový energetický výdej je energetický výdej nezbytný k udržení základních životních funkcí a k zajištění tělesné teploty. Klidový energetický metabolismus zabezpečuje všechny základní fyziologické pochody ve tkáni, dále udržuje činnost kardiovaskulárního, respiračního, vylučovacího systému a základních neurohumorálních regulačních mechanismů. Klidový energetický výdej tvoří 55 – 70 % celkového denního energetického výdeje. Závisí na genetických faktorech, věku - klesá s věkem, pohlaví – u žen je nižší než u mužů, hmotnosti – stoupá s narůstajícím objemem aktivní hmoty svalstva, hormonech, aktivitě sympatoadrenálního systému, výši energetického příjmu – klesá při přísných nízkoenergetických dietách.

1.8.1 Pohybová aktivita

Pohybová aktivita se na celkovém denním energetickém výdeji podílí 20-40 %. Stupeň pohybové aktivity je ovlivněn sociokulturními vlivy, ale zjistilo se, že spontánní fyzická aktivita je determinována také genetickými faktory.

Energetický výdej při pohybové činnosti závisí na její intenzitě, délce trvání, tělesné hmotnosti a trénovanosti jedince, neurohumorální a sympatoadrenální aktivaci.

1.8.2 Kouření

Bylo prokázáno v mnoha studiích, že nikotin zvyšuje energetický výdej. U silných kuřáků může tento nárůst činit až 10 %. Pokud kuřák přestane kouřit a neomezí energetický příjem, pozoruje vzestup hmotnosti.

1.8.3 Káva a energetický výdej

Kofein je zámý tím, že stimuluje sympatoadrenální systém. Tímto mechanismem zvyšuje energetický výdej.

1.9 Vliv dědičnosti na vznik obezity

Význam dědičnosti při vzniku obezity byl jednoznačně prokázán. Jedná se o ovlivnění několika faktorů, zejména chuťové preference sladkých a tučných pokrmů, klidového energetického výdeje, postprandiální termogeneze, spontánní pohybové aktivity, lipoproteinové lipázy, hormon senzitivní lipázy. Dále je patrný vliv dědičnosti na složení svalového vlákna a oxidaci substrátů v kosterním svalu. Genetická predispozice ovlivňuje také schopnost spalovat tuky a sacharidy, citlivost k inzulínu a nastavení mechanismů regulujících tělesnou hmotnost v hypotalamu (tzv. bodystat).

Index tělesné hmotnosti je z 20 – 40 % determinován genetickými vlohami. Na vrozených dispozicích závisí také množství tuku, zejména viscerálního, a zastoupení aktivní tělesné hmoty. Geneticky je podmíněna také schopnost redukovat tuky a náchylnost k vzestupu hmotnosti při vyšším příjmu tuků v potravě.

1.9.1 Vzácné formy geneticky podmíněné obezity

Mezi tyto poruchy se řadí Bardet-Biedlův syndrom. Je to onemocnění s autosomálně recesivní dědičností. V klinickém obraze dominuje výrazná obezita spojená s hypogonadismem, mentální retardací, poruchami růstu, nefropatií, polydaktylií, nebo syndaktylií a s pigmentózní retinitidou.

Alströmův syndrom je autosomálně recesivní onemocnění, u něhož pozorujeme kromě obezity také hluchotu, degeneraci sítnice, kataraktu, diabetes, nefropatii, acanthosis nigricans a frontální hyperostózu.

Poslední jednotkou patřící do této skupiny je Prader-Williho syndrom, který vzniká v důsledku mutace na 15. chromosomu. Projevuje se opět obezitou s hypogonadismem, dále hypotonií, mantální a růstovou retardací, akromikrií, strabismem, kyfoskoliózou, diabetem a lymfedémem.

1.10 Léky, které mohou vyvolat nárůst hmotnosti

Některé léky mohou při dlouhodobém užívání způsobit nárůst hmotnosti. Mezi farmaka, u kterých je pozorován tento nežádoucí účinek, patří deriváty sulfonylurey, inzulín, tyreostatika (karbimazol), antidopaminergika (chlorpromazin, metoclopramid), tricyklická antidepresiva (imipramin, amitriptylin), lithium, valproát, β -blokátory (trimepranol), glukokortikoidy (prednison, triamcinolon, dexamethazon) a estrogeny.

Většina těchto farmak ovlivňuje příjem potravy, nebo reguluje energetický výdej. Nárůst hmotnosti může někdy být jen důsledkem špatné indikace.

1.11 Obezita a endokrinní systém

Mezi endokrinní choroby, které jsou spojeny s výskytem obezity, patří hypotyreóza, hyperprolaktinémie, syndrom polycystických ovárií, hypopituitarismus, hypotalamické poruchy, Cushingův syndrom, inzulinom, hypogonadismus, hyperestrinismus a pseudoparahypertyreóza.

Hypotyreóza je známa svou souvislostí s obezitou. Mnohdy ovšem vůbec ke zvýšenému ukládání tuku nedochází a nárůst hmotnosti je podmíněn pouze retencí vody.

Obézní pacienti léčení nízkenergetickými dietami mohou vykazovat příznaky hypotyreózy. Ty jsou však důsledkem porušené deiodace tyroxinu v periferních tkáních, tzv. syndromem nízkého trijódtyroninu.

2. Adiponektin

Adiponektin je proteinový hormon, který moduluje mnoho metabolických procesů, včetně regulace hladin glukosy a katabolismu mastných kyselin. Adiponektin secernuje do oběhu pouze tuková tkáň a v poměru k ostatním hormonům dosahují jeho hladiny velmi vysokých hodnot. Sérové koncentrace adiponektinu jsou nepřímo úměrné procentu tělesného tuku. Hormon hraje roli v supresi metabolických poruch, které mohou vyústit v DM II, aterosklerózu a nealkoholickou steatózu jater.

2.1 Historie výzkumu

Adiponektin byl poprvé objeven na myších jako transkript vysoce uvolňovaný v preadipocytech (prekurzory tukových buněk) při jejich diferenciaci do adipocytů. Lidský homolog byl identifikován jako nejčastější transkript (produkt) v tukové tkáni. Přestože je produkován tukovou tkání, jeho hladiny jsou při obezitě nižší. Tato downregulace nebyla dosud plně vysvětlena. Gen pro adiponektin se nachází na chromozomu 3p27 v regionu, o němž je známo, že ovlivňuje genetickou náchylnost (vnímavost) k diabetu 2. typu a obezitě. Suplementace různými formami adiponektinu, zlepšila na myším modelu kontrolu nad hladinami inzulínu, glukózy a triacylglycerolů v krvi.

Gen byl také zkoumán z hlediska možnosti predispozice některých jeho variant k diabetu 2. typu. Několik polymorfismů jednotlivých nukleotidů v kódujícím regionu a okolních oblastech bylo identifikováno u několika různých populací, s rozličnou prevalencí, stupněm asociace a síly efektu na vznik DMII.

2.2 Struktura a funkce

Adiponektin je tvořen řetězcem o 244 aminokyselinách. V struktuře jeho genu lze pozorovat 4 odlišné oblasti. První je krátká signální sekvence, která determinuje vylučování adiponektinu z buňky, dále je to oblast, která slouží

k mezidruhovému odlišení, třetí je oblast o 65 aminokyselinách podobná kolagenu, poslední část tvoří globulární doména. Celkově se tento gen podobá faktoru komplementu 10. Nicméně, když se vytvořil 3-D model struktury tubulární části, zjistila se výrazná podoba s TNF alfa, a to i přes odlišné sekvence aminokyselin.

Adiponektin je secernován do krevního řečiště, kde tvoří 0,01% všech plazmatických proteinů. Hladina v krvi se pohybuje okolo 5-10 mg/l, ženy mají vyšší koncentraci než muži. Sérové koncentrace adiponektinu jsou nižší u diabetiků v porovnání se zdravou populací. Hubnutí významně zvyšuje hladiny tohoto hormonu v krvi.

Adiponektin se automaticky sdružuje do větších skupin. 3 molekuly adiponektinu tvoří „homotrimer“. Trimery se spojují do hexamerů, nebo dodekamerů. Stejně jako u plazmatické koncentrace mají ženy vyšší i hladiny vysokomolekulárních forem. Otázkou stále zůstává, která z těchto forem je aktivní a jakým mechanismem vlastně hormon působí.

Adiponektin se váže na několik receptorů. Dosud byly identifikovány 2 receptory asociované s G proteinem, jsou tkáňově specifické, mají afinitu k různým formám adiponektinu a ovlivňují AMP kinázu. Exprese receptorů koreluje s hladinami inzulínu. Na myších modelech s DM jsou koncentrace adiponektinu redukovány zejména v kosterním svalu a tukové tkáni.

Adiponektin ovlivňuje také hubnutí prostřednictvím CNS, podobně jako leptin, ke kterému je komplementární a oba hormony mohou vyvolat závislost.

2.3 Efekt na metabolismus

Adiponektin ovlivňuje metabolismus glukózy, zejména její absorpci ve střevě a glukoneogenezu, katabolismus lipidů (β -oxidaci, vylučování triacylglycerolů). Dále má vliv na endoteliální dysfunkci, inzulinorezistenci a hubnutí.

2.4 Farmakologická léčba

Protože je adiponektin nově objevený hormon, ještě není znám žádný lék, který by jej obsahoval. Než se začne testovat na lidech, musí se zodpovědět řada otázek, např. která forma je biologicky účinná, jak funkci hormonu ovlivňuje posttranslační modifikace a také otázka velkovýroby farmaka. Nicméně představuje adiponektin příslib do budoucnosti pro terapii obezity, DM II a steatózy jater.

3. Leptin

Leptin patří mezi proteohormony. Skládá se ze 167 aminokyselin. K jeho produkci dochází zejména v tukové tkáni. Je kódován tzv. ob genem. Ovlivňuje hypotalamus. Jeho hlavní funkcí je tlumit příjem potravy a současně zvyšovat energetický výdej.

Lidský ob gen se nachází na krátkém raménku 7. chromozomu. Exprese ob genu je tkáňově specifická a probíhá hlavně v tukové tkáni. Jedná se zejména o bílou tukovou tkáň. Dále pozorujeme expresi leptinového genu také v žaludku a placentě.

3.1 Faktory ovlivňující expresi leptinového genu

V pokusech na zvířatech byly objeveny faktory, které regulují expresi ob genu. Hladovění, vystavení experimentálních zvířat chladu a patrně i výrazná fyzická aktivita vedou k poklesu exprese leptinové mRNA. Stejný vliv mají i androgeny, růstový hormon, IGF-1 a β -adrenergní agonisté. Naopak zvýšení exprese způsobí vzestup % tělesného tuku v organizmu, glukokortikoidy, inzulin, estrogy, TNF- α a interleukin 1. Dále se soudí, že leptin je produkován pouze zralými adipocyty.

Řadou studií bylo prokázáno, že sérové koncentrace leptinu jsou vyšší u žen než u mužů, a to i po přepočtení na relativně vyšší obsah tuku v ženském organismu. Předpokládá se, že příčinou tohoto jevu je negativní účinek androgenů a naopak pozitivní vliv estrogenů na syntézu leptinu na úrovni jeho genové exprese.

3.2 Receptory pro leptin

Bylo prokázáno, že aminokyselinová sekvence leptinového receptoru je strukturálně velmi blízká I. třídě cytokinových receptorů. Největší podobnost byla nalezena mezi receptory pro interleukin 6, G-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů) a pro LIF (leukaemia inhibitory factor).

Všechny dosud popsané izoformy leptinového receptoru mají stejnou extracelulární část tvořenou 816 aminokyselinami, zatímco intracelulární část se u jednotlivých izoform liší svou délkou. Na základě těchto poznatků vzniklo dělení izoform receptoru pro leptin na dvě základní skupiny: dlouhou izoformu a krátkou izoformu. Hlavním kritériem pro toto dělení je délka intracelulární domény receptoru.

3.3 Vazebné proteiny pro leptin

Leptin je v cirkulaci přítomen jak ve formě volné, tak ve formě vázané. Volná forma má poměrně krátký poločas, podléhá degradaci a následné eliminaci pravděpodobně v ledvinách. Vázaná forma má mnohonásobně delší poločas. Avšak vazebné proteiny pro leptin nebyly zatím přesně definovány. Jedním z nich je jistě tzv. solubilní receptor pro leptin. Tento protein patří mezi krátké izoformy leptinového receptoru. Je tvořen pouze extracelulární doménou.

U štíhlých jedinců je většina leptinu vázána na vazebné proteiny, zatímco u obézních subjektů převažuje v cirkulaci výrazně forma volná. Vázaná forma u nich představuje pouze 5 – 15 % z celkového leptinu.

3.4 Výsledky experimentálních pokusů na myších

V pokusech se používaly tzv. ob/ob myši s mutací leptinového genu znemožňující jeho normální expresi. Tato zvířata se sice rodí s průměrnou tělesnou hmotností, ovšem velmi rychle u nich dochází k rozvoji extrémní obezity. Je to výsledek hyperfagie v kombinaci se sníženým bazálním i celkovým energetickým výdejem. Dále byla u těchto zvířat pozorována výrazná inzulinová rezistence s hyperinzulinemií a častý rozvoj diabetu, který se nápadně podobá lidskému diabetu 2. typu.

Pravidelné denní podávání leptinu těmto myším ve formě intraperitoneální injekce po dobu několika týdnů vedlo k výraznému poklesu hmotnosti a zvýšení bazálního metabolismu.

Dalším zajímavým poznatkem je zjištění, že podávání leptinu prepubertálním myším, vedlo k urychlení nástupu puberty, přestože došlo k poklesu hmotnosti a zpomalení růstu. Leptin se tak zařadil mezi periferní spouštěče nástupu pohlavního zrání.

Podávání leptinu myším s normální hmotností mělo podobné spektrum účinků. Tyto účinky však byly kvantitativně méně výrazné a k jejich dosažení bylo zapotřebí mnohonásobně vyšších dávek.

3.5 Fyziologická sekrece leptinu u lidí

Hlavním zdrojem leptinu jsou adipocyty. V těhotenství stoupá význam jeho placentární produkce. Hladina leptinu v krvi za vyrovnané energetické bilance výrazně koreluje s množstvím tělesného tuku v organismu. Odlišná situace nastává, pokud energetická bilance je nějakým způsobem narušena. Příkladem je hladovění. U jedince hladovějícího 24 hodin dojde jen k minimálnímu poklesu hmotosti, ale hladina leptinu se sníží až o 60 %. Z těchto pozorování vyplývá, že sérová koncentrace leptinu je dobrým ukazatelem procenta tělesného tuku pouze při vyrovnané energetické bilanci, zatímco při jejím

narušení slouží spíše jako indikátor metabolických změn v adipocyty (vyjadřují vychytávání glukózy adipocyty, případně syntézu či štěpení triglyceridů).

Leptin je produkován pulzativně. Průměrný počet pulzů za 24 hodin se pohybuje okolo 32. U leptinu je výrazná také cirkadiánní rytmicita, která je v podstatě opakem cirkadiánního rytmu produkce kortizolu. Nejnížší hladiny jsou měřeny mezi desátou dopolední a čtrnáctou odpolední hodinou. Naopak nejvyšší hladiny byly zjišťovány v pozdních nočních a časných ranních hodinách. U žen se koncentrace leptinu mění také v souvislosti s cyklickými změnami sérových koncentrací pohlavních hormonů. Kromě toho je znám fakt, že u žen je hladina leptinu mnohonásobně vyšší než u mužů. Příčina tohoto jevu je hledána v rozdílném množství a rozložení tukové tkáně u žen oproti mužům i výrazném stimulačním účinku estrogenů na produkci leptinu.

Hladinu leptinu výrazně ovlivňují také další hormonální působky a stavy organismu. Zvýšení leptinové koncentrace způsobuje obezita, jak již bylo řečeno, dále však také léčba inzulinem, inzulinom, hyperkortizolismus, těhotenství, počátek puberty, deficit růstového hormonu a renální selhání. Opačný vliv na hladinu leptinu má malnutrice, vrcholový trénink, akromegalie, hladovění, pokles % tuku v organismu a neléčený diabetes mellitus 2. typu.

3.6 Hlavní účinky leptinu v lidském organismu

Cirkulující leptin je přenášen do centrálního nervového systému, kde tlumí expresi neuropeptidu- Y (NPY) a dalších neuropeptidů. Tím dochází k poklesu příjmu potravy. Leptin dále ovlivňuje aktivitu sympatického nervového systému a bazální metabolismus.

Vzestup tělesného tuku, respektive pozitivní energetická bilance v adipocytech, vede ke zvýšení hladin leptinu. Cirkulující leptin je aktivním transportním mechanismem dopravován do hypotalamu. Zde působí prostřednictvím dlouhé izoformy leptinových receptorů. Ovlivňuje zejména sekreci neuropeptidu- Y a to tak, že se zvýšením hladin leptinu v hypotalamu dochází k poklesu produkce NPY.

3.6.1 Vliv leptinu na bazální metabolismus

Vztah leptinu k bazálnímu metabolismu byl sledován v řadě studiích. V některých byl prokázán pozitivní vliv leptinu na bazální energetický výdej, v jiných naopak nebyla žádná souvislost zjištěna. Závěrem lze tedy říci, že leptin je patrně jen jedním z faktorů, které ovlivňují bazální metabolismus.

Velmi nízká hladina leptinu vede ke spuštění řady obranných mechanismů, jejichž cílem je co nejvíce zamezit energetickým ztrátám organismu. Patří sem ovlivnění sympatického nervového systému na centrální úrovni, modulace tyroidálních funkcí a ovlivnění exprese termogenních uncoupling proteinů.

3.6.2 Význam leptinu v těhotenství, u plodu a novorozence

V těhotenství stoupá hladina leptinu s maximálními hodnotami ve druhém a třetím trimestru. Po porodu koncentrace leptinu opět klesají.

Koncentrace leptinu v pupečnickové krvi pozitivně koreluje s hmotností novorozence. Ovšem přesný význam leptinu u plodu a novorozence zatím nebyl ještě objasněn. Někteří autoři upozorňují na roli leptinu v regulaci růstu plodu a ve stimulaci kmenových hematopoetických buněk.

3.6.3 Funkce leptinu v dětství a pubertě

Bylo prokázáno, že hladina leptinu před začátkem puberty začíná stoupat. Tento vzestup je považován za vlastní spouštěč puberty. Ovšem přesný mechanismus vzestupu koncentrace leptinu není zatím znám.

3.6.4 Hematopoéza a leptin

Leptin je svou terciární strukturou podobný některým cytokinům, například G-CSF a CNTF. Někteří autoři jej dokonce považují přímo za cytokin.

Vztah leptinu k hematopoéze zatím nebyl dostatečně prozkoumán. Ze současných poznatků ještě nelze učinit jednoznačný závěr. Byla však prokázána přítomnost leptinových receptorů na hematopoetických kmenových buňkách.

3.6.5 Vztah leptinu k arteriální hypertenzi

Některé studie prokázaly vyšší hladinu leptinu u pacientů hypertoniků, v jiných studiích žádný vztah mezi hladinou leptinu a výskytem hypertenze pozorován nebyl.

3.7 Metody měření sérové koncentrace leptinu

Leptin patří mezi hormony bílkovinné povahy. Na rozdíl od ostatních působků je to velmi stabilní analyt. Leptin lze měřit jak v séru, tak i v EDTA-plazmě i plazmě heparinizované. Je možné jej stanovit také z mozkomíšního moku. Ani opakované zmrazování a rozmrazování vzorku nemá na hladinu leptinu vliv.

K vlastnímu měření se používá celá řada komerčně vyráběných souprav. Jsou sestaveny na principech radioimunoanalýzy, či enzymoanalýzy. Zlatým standardem současné doby je RIA souprava od americké firmy Linco. Všechny komerčně dostupné soupravy měří celkové koncentrace leptinu.

V roce 1999 změřil Stejskal et al. průměrné koncentrace leptinu u české populace. U mužů s BMI pod 26 byla stanovena hodnota 1,7 ng / ml, u žen se stejnými tělesnými parametry 6,62 ng / ml. Obézní muži s BMI nad 26 měli hladinu leptinu 12,65 ng / ml, u obézních žen se stejným BMI byla naměřena koncentrace 26,1 ng / ml.

4. Bioimpedance

Bioimpedance patří mezi metody, jejichž prostřednictvím se určuje množství tělesného tuku a podíl vody v organismu. Přesný název této metody je bioelektrická impedanční analýza.

Princip metody spočívá v průchodu naprosto bezpečného, slabého a nepostřehnutelného elektrického proudění tělem. Měření je založeno na skutečnosti, že elektrický proud prochází snáze lépe vodivými prostředími, jako například tělesnými tekutinami obsaženými ve svalech oproti tuku, který je značným elektrickým izolantem. Proudění prochází mezi oběma nohama, a tím umožňuje měřit elektrický odpor těla.

Elektrický odpor je závislý na množství vody v těle. Svaly obsahují konstantní podíl vody – 73 %. Naměřená hodnota odporu pak slouží k výpočtu objemu svalové hmoty v dolních končetinách. Při výpočtech se musí brát v úvahu také pohlaví a tělesná výška osoby. Tělesný tuk jako nevodič nemůže být přímo vypočítán. Určuje se tedy nepřímo pomocí následujícího vzorce:

$$\text{Objem tělesného tuku} = \text{tělesná hmotnost} - \text{hmotnost svalů}$$

Objem vody v těle se pak dopočte ze zjištěné hodnoty objemu svalové hmoty, protože jak už bylo zmíněno, představuje 73 % z tohoto objemu.

Bioimpedance není vhodnou metodou pro osoby, které mají v těle implantován stimulator. Elektrický proud procházející tělem při tomto vyšetření by mohl negativně ovlivnit chod přístroje. Bioimpedanci lze použít u dospělých a dětí starších 10 let.

Měření elektrického odporu lze provést také mezi horními končetinami.

5. Respirační kvocient

Při oxidaci energetických substrátů se spotřebovává kyslík a vylučuje oxid uhličitý. Respirační kvocient (RQ) je definován jako poměr mezi vydaným CO₂ a spotřebovaným O₂. Z hodnoty RQ můžeme stanovit, který energetický substrát je aktuálně metabolizován. Normální hodnoty RQ pro jednotlivé substráty ukazuje tabulka 3.

Tabulka č.3 Normální hodnoty RQ pro jednotlivé energetické substráty

Norma	Cukry	Tuky	Bílkoviny
RQ	1	0,7	0,82

Stanovení respiračního kvocientu při spalování proteinů není tak snadné, protože při tomto procesu vzniká kromě oxidu uhličitého a vody také nebílkovinný dusík.

RQ může být ovlivněn různými podmínkami. Například při hyperventilaci dochází k vydechování většího množství CO₂. Také při intenzivní námaze dochází k vzestupu RQ. Důvodem je vznik kyseliny mléčné, která se přeměňuje na CO₂ a ten je následně ve zvýšené míře vydechován. Při acidóze se pozoruje vzestup respiračního kvocientu, při alkalóze je tomu naopak.

Nebílkovinný RQ (nRQ) se zjistí tak, že se od celkového RQ odečte hodnota pro oxidaci bílkovin. Jeho hodnota se pohybuje v rozmezí 0,7 až 1,0 a lze z ní určit, zda se přednostně metabolizují tuky, nebo cukry. Pokud došlo k nadměrnému příjmu sacharidů, je spuštěna lipogeneze, která se projeví jako hodnota RQ nad 1,0. Příčinou poklesu RQ pod 0,7 je naopak lipolýza.

6. Metoda nepřímé kalorimetrie

Energetickou spotřebu organismu lze vypočítat buď přímo pomocí přímé kalorimetrie, či užitím tzv. těžké vody, kde je místo vodíku deuterium. Oba tyto postupy jsou velmi náročné, a proto mají význam pouze ve výzkumu.

V klinické praxi se používá metoda nepřímé kalorimetrie. Utilizace substrátů je vypočítána ze spotřeby kyslíku a výdeje oxidu uhličitého. To je založeno na tom, že spotřeba O₂ a výdej CO₂ kvantitativně závisí na utilizaci nutrientů.

K výpočtu je nezbytné znát množství odbourávaných proteinů, které se zjistí z odpadu dusíku urey. Přístroj vypočítá nRQ a na jeho základě stanoví aktuální metabolickou spotřebu vyšetřovaného a poměr utilizovaných živin.

Tato metoda se používá u spontánně ventilujících osob i pacientů na UPV. Spontánně dýchající vyšetřovaný je umístěn do plexisklového stanu různé velikosti (záleží na věku). Dovnitř se nasává vzduch se známým množstvím kyslíku. Rozdíl ve frakci kyslíku vdechovaného a vydechovaného vzduchu je zjišťován paramagnetickým senzorem. Frakci vydechovaného CO₂ měří přístroj pracující na principu infračerveného záření.

Spotřeba kyslíku a výdej CO₂ umožní vypočítat aktuální energetickou potřebu a hodnotu respiračního kvocientu. Pokud do přístroje zadáme odpad dusíku v moči a základní antropometrické údaje vyšetřovaného jako pohlaví, věk, váha, výška, vypočte nám tělesný povrch a podle Fleischovy rovnice hodnotu bazálního energetického metabolismu. Dále získáme rozdíl mezi aktuální energetickou potřebou a klidovým metabolismem a utilizaci energetických substrátů jak v g/24 h, tak v procentech celkové spotřeby.

Metody

Studie NUGENOB

NUGENOB je zkratka projektu " Nutrient-Gene interactions in human obesity – implications for dietary guidelines " podporovaný Evropskou unií.

Kritéria pro výběr účastníků

Studie se zúčastnilo 770 subjektů kavkazského původu (607 žen). Základními kritérii výběru byl věk mezi 20-50 lety, BMI pro štíhlé jedince 18,5-25 kg/m², pro obézní větší nebo roven 30. Mezi kritéria vylučující účast na studii patřila změna váhy o více než 3 kg za poslední 3 měsíce, farmakologicky léčená hypertenze, diabetes nebo hyperlipidemie, neléčené onemocnění štítné žlázy,

chirurgicky léčená obezita, těhotenství, užívání drog či alkoholu a účast v jiných souběžně probíhajících studiích. Dodatečné vyloučení bylo možné u štíhlých jedinců, kteří měli v anamnéze BMI > 25 a užívání léků vyjma kontraceptiv a léků na chronická onemocnění.

Subjekty byly získány prostřednictvím médií, z čekacího listu, na základě svých informací, nebo doporučení praktického lékaře, či jiných klinických zařízení a místních obezitologických organizací ve Velké Británii (Nottingham), Nizozemí (Maastricht), Francii (Paříž a Toulouse), Španělsku (Pamplona), České republice (Praha), Švédsku (Stockholm) a Dánsku (Copenhagen).

Protokol byl schválen etickou komisí každé země a všichni účastníci podepsali před začátkem studie písemný souhlas.

Průběh studie

Studie proběhla v 8 městech v 7 evropských zemích, Dánsku, Nizozemí, Švédsku, Velké Británii, České republice, Francii (2 centra) a Španělsku. Všichni účastníci podstoupili jednodenní klinické vyšetření. Doprovolníci přijeli do výzkumných center ráno v 8 hodin po dvanáctihodinovém nočním lačnění a předchozím třídním dietním protokolu, při kterém museli dodržovat své jídelní zvyklosti, vyvarovat se nadměrné aktivitě a konzumaci alkoholu.

Po vyprázdnění močového měchýře absolvovali antropometrická vyšetření a výzkum tělesného složení. Poté se účastníci uložili na 3 a půl hodiny na lůžko. Během této doby byla u nich sledována termogeneze, utilizace substrátů a měřeny sérové koncentrace hormonů a metabolitů. Před začátkem studie se s každým účastníkem sepsal seznam potravin a jejich zkonzumovaného množství za poslední dva pracovní dny a poslední víkendový den. Zaznamenaný jídelníček byl analyzován pomocí databází běžně užívaných v daných výzkumných centrech. Dodatečně se provedl odhad průměrné tělesné aktivity pomocí Baeckeho dotazníku (Baecke at all. 1982), ve kterém se počítá pracovní činnost se sportovní aktivitou, relaxací a volným časem. Zjištěná hodnota byla podepřena zněžením denního energetického výdeje.

Užité vyšetřovací metody

Dobrovolníci oblečení pouze do spodního prádla byli zváženi na kalibrované váze. Tělesná výška se zjišťovala na kalibrovaných výškometrech. Účastníkům v neomezujícím spodním prádle byl změřen obvod pasu a boků. Měření každého parametru se dvakrát opakovalo a zaznamenala se průměrná hodnota vypočtená ze tří zjištěných údajů. Složení tělesné hmoty se stanovovalo u dobrovolníků ležících naznak metodou multi-frekvenční bioimpedance (Bodystat, Quadscan 4000, Isle of Man, British Isles).

Podání vysokotučného pokrmu

Součástí studie bylo také měření odpovědi metabolismu na podání vysokotučného jídla (high-fat meal). Podaný testovaný nápoj (dvojitá smetana se 40 g tuku/100 g, ve 3 výzkumných centrech přidali do této směsi také máslo) se skládal z 95 % z tuku, z toho 60 % představoval nasycený tuk. Sacharidy byly zastoupeny 3 % a bílkoviny 2 %. Energetická hodnota pokrmu byla stanovena jako polovina klidového energetického výdeje (WHO, technical report series 724, Geneva, 1985). Účastníci studie museli nápoj vypít během 10 minut.

Měření energetického výdeje a respiračního kvocientu

Teplota v experimentální místnosti dosahovala neutrálních 25 ° C. Energetický výdej a respirační kvocient byly měřeny 30 minut před vypitím nápoje a v následujících třech postprandiálních hodinách v prostředí s otevřeným cirkulujícím ventilačním systémem. Veškeré vybavení a postupy byly standardizovány pro všechna výzkumná pracoviště užívající ustálené platné programy. Před začátkem studie každé pracoviště ověřilo validitu testem pálení 10 % alkoholu. Intraindividuální rozdíly byly stanovovány při průběžných

opakovaných měřeních v průběhu téhož dne u 10 štíhlých a/nebo obézních dobrovolníků. Průměrná hodnota u respiračního kvocientu činila 0,668 se směrodatnou odchylkou +/- 0,006. Kromě toho intraindividuální koeficient rozdílnosti představoval 2,73 +/- 1,10 % pro RQ a 2,89 +/- 1,19 % pro energetický výdej.

Odběr krevních vzorků

Nejpozději 30 minut před začátkem měření byl studovaným subjektům zaveden do žíly na předloktí teflonový katetr umožňující odebírání krevních vzorků. Krev se odebrala na lačno a totéž se opakovalo po pozření high-fat meal každých 60 minut. Změřila se sérová koncentrace glukózy, volných mastných kyselin, kortizolu a triacylglycerolů pre- i postprandiálně. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) a leptin byly stanoveny pouze ze základních vzorků odebraných na lačno.

Výsledky

Shrnutí výsledků

1. Hladina leptinu nekoreluje s respiračním kvocientem nalačno ani po podání vysokotučného pokrmu (r_{q0} , $r_{q30-180}$; viz tabulka č.5).
2. Sérová koncentrace leptinu negativně koreluje s klidovým energetickým výdejem (r_{ee0} ; $r = -0,14$, $p = 0,00$; viz graf č.1).
3. Nebyla prokázána souvislost mezi hladinou leptinu a změnou respiračního kvocientu po jídle (r_{qiauc} ; viz tabulka č.5).
4. Hladina leptinu negativně koreluje se změnou energetického výdeje po podání high-fat meal ($r_{\Delta ee}$; $r = -0,104$, $p = 0,005$; viz tabulka č.6, graf č.2).
5. Sérová koncentrace leptinu pozitivně koreluje s fm (fatty mass; $r = 0,628$, $p = 0,00$; viz tabulka č.6), negativně s ffm (fat-free mass; $r = -0,390$, $p = 0,00$; viz tabulka č.7).

6. Hodnota FFM pozitivně koreluje s klidovým energetickým výdejem (ee_0 ; $r = 0,736$, $p = 0,00$; viz tabulka č.8) i se změnou energetického výdeje po jídle (Δee ; $r = 0,295$, $p = 0,00$; viz tabulka č.8).
7. Hladina leptinu pozitivně koreluje s klidovým energetickým výdejem (ee_0) po adjustaci na ffm ($r = 0,246$, $p = 0,000$; viz tabulka č.9).
8. Existuje souvislost mezi množstvím beztukové hmoty v organismu a klidovým energetickým výdejem (ee_0 ; $r = 0,736$, $p = 0,00$; viz tabulka č.8) i změnou energetického výdeje po jídle (Δee ; $r = 0,295$, $p = 0,00$; viz tabulka č.8).
9. Sice se neprokázala souvislost mezi hladinou celkového adiponektinu a respiračním kvocientem nalačno ($r = - 0,228$, $p = 0,175$; viz tabulka č.10), ovšem hladiny všech jeho polymerů (HMW, MMW, LMW) s respiračním kvocientem na lačno negativně korelují ($r = - 0,432$, $p = 0,007$; $r = - 0,443$, $p = 0,005$; $r = - 0,354$, $p = 0,029$; viz tabulka č.10, graf č.3).
10. Neprokázala se korelace mezi celkovou hladinou adiponektinu a respiračním kvocientem po podání vysokotučného pokrmu (viz tabulka č.10), kromě 180.minuty po jídle, kdy celkový adiponektin negativně koreloval s RQ ($r = - 0,350$, $p = 0,036$; viz tabulka č.10, graf č.4), avšak jeho polymery s RQ po podání high-fat meal negativně korelovaly téměř ve všech zjišťovaných minutách po podání pokrmu (viz tabulka č.10).
11. Adiponektin není závislý na ffm, ani fm (viz tabulka č.11).

Tabulka č.4

Spektrum subjektů

Průměrný věk [roky]	37
Průměrná váha [kg]	100
Průměrná výška [m]	1,68
Obvod pasu [cm]	106
Obvod boků [cm]	119
ffm [kg]	59
fm [kg]	41

Tabulka č.5

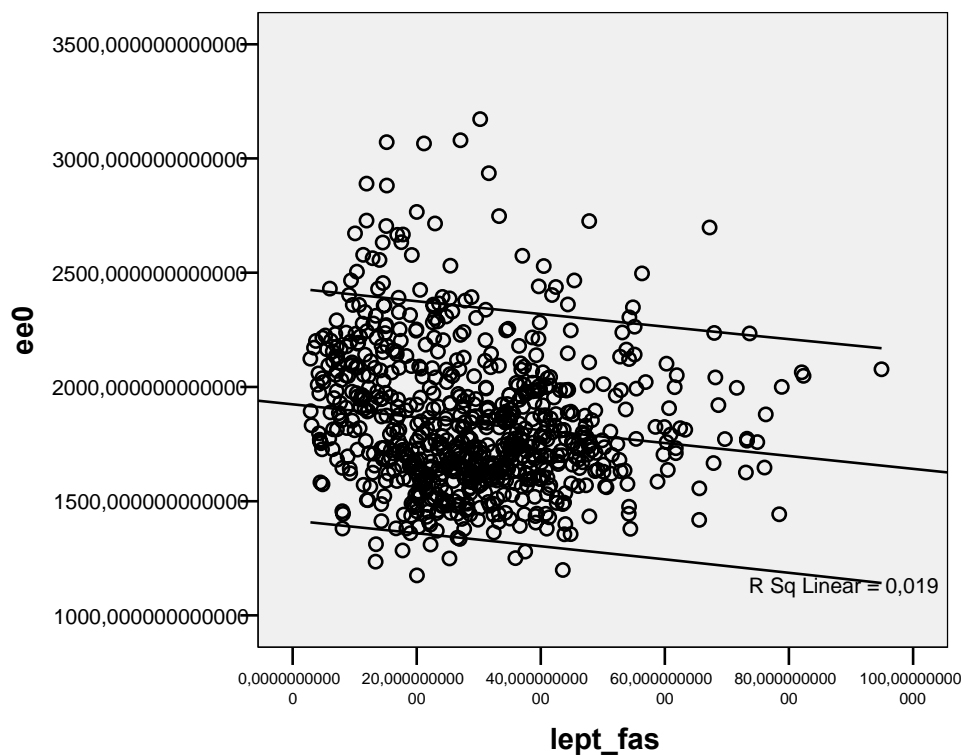
Correlations

		lept_fas
lept_fas	Pearson Correlation	1
	N	770
rq0	Pearson Correlation	,018
	Sig. (2-tailed)	,615
	N	754
rq30	Pearson Correlation	-,019
	Sig. (2-tailed)	,621
	N	705
rq60	Pearson Correlation	,039
	Sig. (2-tailed)	,286
	N	737
rq90	Pearson Correlation	,043
	Sig. (2-tailed)	,248
	N	708
rq120	Pearson Correlation	,031
	Sig. (2-tailed)	,399
	N	741
rq150	Pearson Correlation	-,022
	Sig. (2-tailed)	,550
	N	710
rq180	Pearson Correlation	,021
	Sig. (2-tailed)	,574
	N	743
Rqauc	Pearson Correlation	,013
	Sig. (2-tailed)	,730
	N	670
Rqiauc	Pearson Correlation	,003
	Sig. (2-tailed)	,933
	N	670
ee0	Pearson Correlation	-,139(**)
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	754
ee30	Pearson Correlation	-,125(**)

	Sig. (2-tailed)	,001
	N	705
ee60	Pearson Correlation	-,132(**)
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	737
ee90	Pearson Correlation	-,142(**)
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	708
ee120	Pearson Correlation	-,149(**)
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	741
ee150	Pearson Correlation	-,133(**)
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	710
ee180	Pearson Correlation	-,156(**)
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	743
Eeauc	Pearson Correlation	-,144(**)
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	670
Eeiauc	Pearson Correlation	-,068
	Sig. (2-tailed)	,080
	N	670
Eeaucet	Pearson Correlation	-,141(**)
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	725
Eeiauces	Pearson Correlation	-,061
	Sig. (2-tailed)	,099
	N	725

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Graf č.1



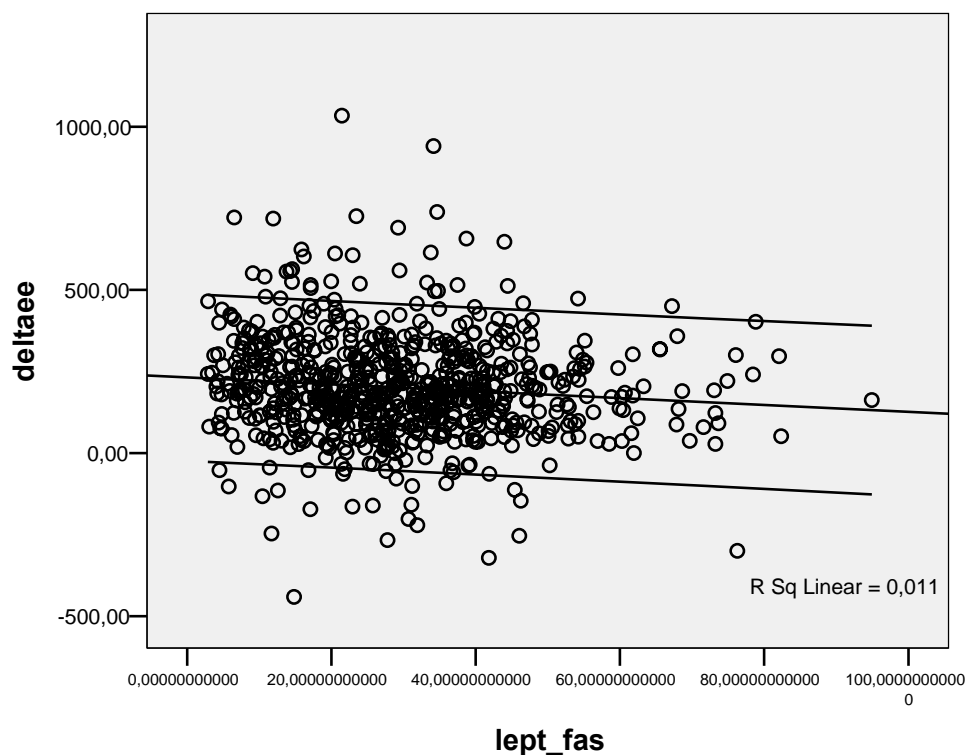
Tabulka č.6

Correlations

	lept_fas	deltaee	deltaee1
lept_fas	1	-,104(**)	,104(**)
Sig. (2-tailed)		,005	,005
N	770	733	733
Deltaee	-,104(**)	1	-1,000(**)
Sig. (2-tailed)	,005		,000
N	733	734	734
	(**)	(**)	

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Graf č.2



Tabulka č.7

Correlations

		lept_fas	Ffm	fm
lept_fas	Pearson Correlation	1	-,390(**)	,628(**)
	Sig. (2-tailed)		,000	,000
	N	770	766	766
Ffm	Pearson Correlation	-,390(**)	1	,010
	Sig. (2-tailed)	,000		,792
	N	766	767	767
fm	Pearson Correlation	,628(**)	,010	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,792	
	N	766	767	767

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabulka č.8

Correlations

		Ffm	fm
		1	,010
			,792
		767	767
		,010	1
		,792	
		767	767
ee0	Pearson Correlation	,736(**)	,296(**)
	Sig. (2-tailed)	,000	,000
	N	751	751
Deltaee	Pearson Correlation	,295(**)	,087(*)
	Sig. (2-tailed)	,000	,018
	N	730	730
		-,295(**)	-,087(*)
		,000	,018
		730	730
Deltarq	Pearson Correlation	,041	-,012
	Sig. (2-tailed)	,273	,755
	N	730	730
rq0	Pearson Correlation	-,053	-,074(*)
	Sig. (2-tailed)	,145	,042
	N	751	751

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tabulka č.9

Correlations

Control Variables		lept_fas	ee0
Ffm	lept_fas	Correlation	1,000
		Significance (2-tailed)	,246
		Df	,000
ee0	lept_fas	Correlation	0
		Significance (2-tailed)	747
		Df	,246
ee0	ee0	Correlation	1,000
		Significance (2-tailed)	,000
		Df	,747

Tabulka č.10

Correlations

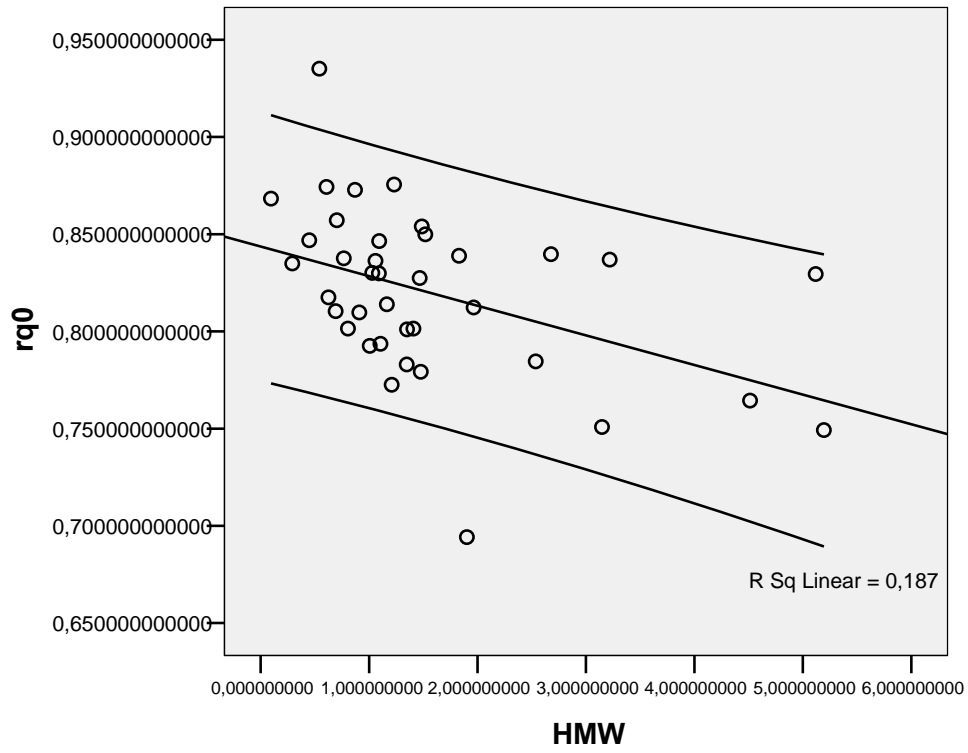
		Adiponectin	HMW	MMW	LMW
Adiponectin	Pearson Correlation	1	,302	,251	,204
	Sig. (2-tailed)		,066	,129	,219
	N	38	38	38	38
HMW	Pearson Correlation	,302	1	,867(**)	,869(**)
	Sig. (2-tailed)	,066		,000	,000
	N	38	39	39	39
MMW	Pearson Correlation	,251	,867(**)	1	,727(**)
	Sig. (2-tailed)	,129	,000		,000
	N	38	39	39	39
LMW	Pearson Correlation	,204	,869(**)	,727(**)	1
	Sig. (2-tailed)	,219	,000	,000	
	N	38	39	39	39
rq0	Pearson Correlation	-,228	-,432(**)	-,443(**)	-,354(*)
	Sig. (2-tailed)	,175	,007	,005	,029
	N	37	38	38	38
rq30	Pearson Correlation	-,191	-,171	-,116	-,102
	Sig. (2-tailed)	,286	,333	,515	,567
	N	33	34	34	34
rq60	Pearson Correlation	-,284	-,453(**)	-,432(**)	-,366(*)
	Sig. (2-tailed)	,094	,005	,008	,026
	N	36	37	37	37
rq90	Pearson Correlation	-,078	-,176	-,170	-,119
	Sig. (2-tailed)	,659	,312	,328	,498
	N	34	35	35	35
rq120	Pearson Correlation	-,106	-,351(*)	-,389(*)	-,262
	Sig. (2-tailed)	,546	,036	,019	,123
	N	35	36	36	36
rq150	Pearson Correlation	-,183	-,059	-,116	-,012
	Sig. (2-tailed)	,301	,737	,508	,947
	N	34	35	35	35
rq180	Pearson Correlation	-,350(*)	-,419(**)	-,516(**)	-,333(*)
	Sig. (2-tailed)	,036	,010	,001	,044
	N	36	37	37	37
Rqauc	Pearson Correlation	-,188	-,221	-,213	-,158
	Sig. (2-tailed)	,302	,215	,233	,379

	N	32	33	33	33
Rqiauc	Pearson Correlation	-,085	,190	,128	,191
	Sig. (2-tailed)	,642	,289	,478	,288
	N	32	33	33	33
ee0	Pearson Correlation	-,082	,140	,161	,085
	Sig. (2-tailed)	,629	,400	,335	,612
	N	37	38	38	38
ee30	Pearson Correlation	-,221	-,099	-,118	-,025
	Sig. (2-tailed)	,216	,576	,508	,890
	N	33	34	34	34
ee60	Pearson Correlation	-,174	,055	,052	,089
	Sig. (2-tailed)	,309	,746	,759	,601
	N	36	37	37	37
ee90	Pearson Correlation	-,196	-,068	-,106	-,008
	Sig. (2-tailed)	,266	,700	,544	,962
	N	34	35	35	35
ee120	Pearson Correlation	-,127	,020	,039	,037
	Sig. (2-tailed)	,467	,909	,821	,829
	N	35	36	36	36
ee150	Pearson Correlation	-,220	-,001	-,006	,021
	Sig. (2-tailed)	,210	,997	,970	,903
	N	34	35	35	35
ee180	Pearson Correlation	-,124	-,002	,024	,007
	Sig. (2-tailed)	,470	,989	,888	,966
	N	36	37	37	37
Eeauc	Pearson Correlation	-,217	-,087	-,109	-,036
	Sig. (2-tailed)	,234	,628	,546	,840
	N	32	33	33	33
Eeiauc	Pearson Correlation	,033	,149	,162	,258
	Sig. (2-tailed)	,858	,409	,367	,148
	N	32	33	33	33

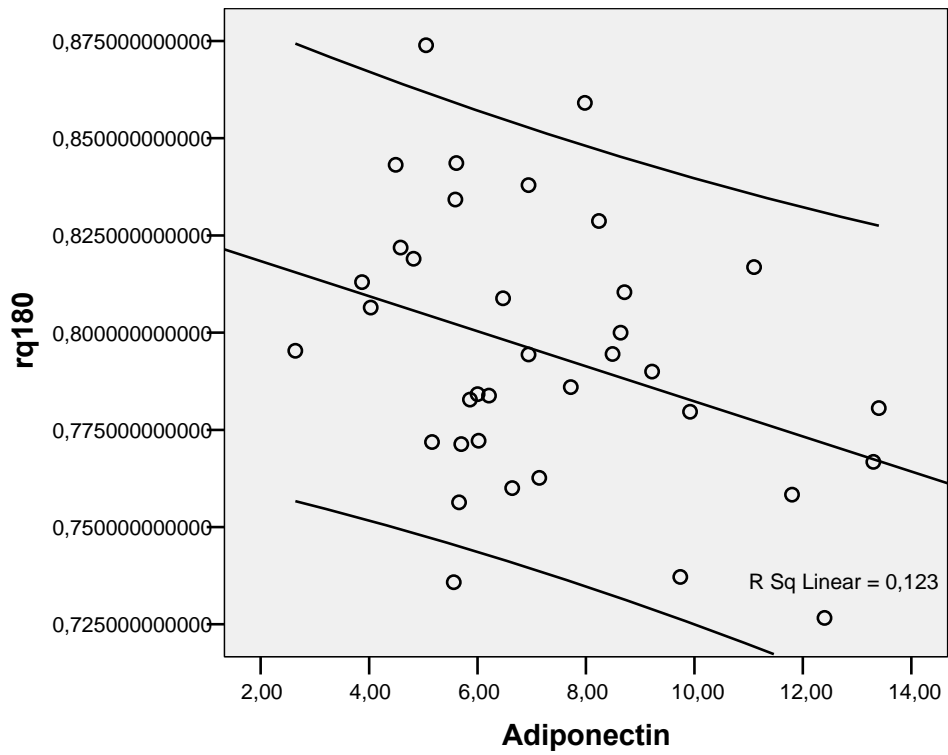
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Graf č.3



Graf č.4



Tabulka č.11

Correlations

		Adiponectin	HMW	MMW	LMW	ffm	fm
Adiponectin	Pearson Correlation	1	,302	,251	,204	-,032	,073
	Sig. (2-tailed)		,066	,129	,219	,848	,661
	N	38	38	38	38	38	38
HMW	Pearson Correlation	,302	1	,867(**)	,869(**)	,024	-,144
	Sig. (2-tailed)	,066		,000	,000	,884	,382
	N	38	39	39	39	39	39
MMW	Pearson Correlation	,251	,867(**)	1	,727(**)	,123	-,044
	Sig. (2-tailed)	,129	,000		,000	,455	,792
	N	38	39	39	39	39	39
LMW	Pearson Correlation	,204	,869(**)	,727(**)	1	,039	-,137
	Sig. (2-tailed)	,219	,000	,000		,815	,406
	N	38	39	39	39	39	39
Ffm	Pearson Correlation	-,032	,024	,123	,039	1	,010
	Sig. (2-tailed)	,848	,884	,455	,815		,792
	N	38	39	39	39	767	767
Fm	Pearson Correlation	,073	-,144	-,044	-,137	,010	1
	Sig. (2-tailed)	,661	,382	,792	,406	,792	
	N	38	39	39	39	767	767

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Diskuse

Dle současných poznatků by měl leptin pozitivně korelovat s energetickým výdejem. Příčina nejspíše spočívá v pozitivním ovlivnění tonu sympatiku. Dalším faktorem podílejícím se na tomto jevu, by mohl být fakt, že leptin zvyšuje utilizaci mastných kyselin ve svalu. V této studii se však prokázalo, že leptin negativně koreluje s klidovým energetickým výdejem. Vysvětlení bychom mohli hledat v souvislosti leptinové rezistence s obezitou. Jelikož je energetický výdej determinován množstvím fat-free mass, vysoká hladina leptinu znamená pravděpodobně nízké hodnoty ffm. Po adjustaci na ffm, leptin pozitivně koreloval s energetickým výdejem.

V této práci nebyla nalezena souvislost mezi leptinem a respiračním kvocientem. Z toho plyne, že leptin se pravděpodobně nepodílí na akutní regulaci utilizace nutrientů (především lipidů).

Vzhledem k tomu, že adiponektin je produkován tukovou tkání, měla by jeho hladina záviset na množství tělesného tuku. Z našich výsledků je však patrné, že tomu tak zřejmě není. Koncentrace adiponektinu nekoreluje s množstvím fm, ani ffm. Také se prokázala souvislost tohoto hormonu s respiračním kvocientem. Ovšem jedná se o negativní korelaci. Z toho lze odvodit, že vysoká hladina adiponektinu vede k poklesu RQ, a tím ke zvýšené utilizaci tuků. To bude zřejmě hlavní funkce tohoto působku. Důkazem mohou být naměřené nižší hladiny triacylglycerolů postprandiálně u pacientů s vyššími hodnotami adiponektinu. Koncentrace adiponektinu by mohla být determinována genetickými vlohami.

Závěr

Hladina leptinu nekoreluje s respiračním kvocientem na lačno ani po jídle, naopak negativně koreluje s klidovým energetickým výdejem i jeho změnou po podání vysokotučného pokrmu. Když se vyloučí vliv fat-free mass leptin pozitivně koreluje s energetickým výdejem.

Sérová koncentrace jednotlivých polymerů adiponektinu negativně koreluje s respiračním kvocientem jak nalačno, tak i po podání high-fat meal. Hladina adiponektinu není závislá na množství tukové či beztukové tkáně v organismu. Nebyl pozorován žádný vztah adiponektinu k energetickému výdeji.

Souhrn

Obezita neboli otylost je definována množstvím tuku v organismu. Podíl tuku v organismu závisí na věku, pohlaví a příslušnosti k etnické skupině. U žen je větší podíl tuku než u mužů. U žen tedy představuje tuk 28-30 % tělesné hmotnosti, zatímco u mužů je to pouze 23-25 %. Podíl tuku v těle stoupá také s věkem. Pro muže je charakteristická androidní obezita s ukládáním tuku ve viscerální oblasti, u žen se tuk hromadí zejména v podkoží na hýždích a stehnech.

Prevalence obezity výrazně stoupá. V České republice je obézních 20 % žen a 16 % mužů. Ukazatelem obezity je BMI, poměr pas-boky a obvod pasu. Obezita vzniká nejčastěji díky nadměrnému energetickému příjmu. Největší význam má vysoký přísun tuků v potravě. Endokrinně podmíněná otylost je vzácná. Jednoznačně byl prokázán vliv dědičnosti na vznik obezity.

Adiponektin je proteinový hormon, který moduluje mnoho metabolických procesů, včetně regulace hladin glukosy a katabolismu mastných kyselin. Adiponektin secernuje do oběhu pouze tuková tkáň a v poměru k ostatním hormonům dosahují jeho hladiny velmi vysokých hodnot. Sérové koncentrace adiponektinu jsou nepřímo úměrné procentu tělesného tuku. Hormon hraje roli v supresi metabolických poruch, které mohou vyústit v DM II, aterosklerózu a nealkoholickou steatózu jater.

Leptin patří mezi proteohormony. Skládá se ze 167 aminokyselin. K jeho produkci dochází zejména v tukové tkáni. Je kódován tzv. ob genem. Ovlivňuje hypotalamus. Jeho hlavní funkcí je tlumit příjem potravy a současně zvyšovat energetický výdej. Cirkulující leptin je přenášen do centrálního nervového systému, kde tlumí expresi neuropeptidu- Y (NPY) a dalších neuropeptidů. Vzestup tělesného tuku, respektive pozitivní energetická bilance v adipocytech, vede ke zvýšení hladin leptinu.

Bioimpedance patří mezi metody, jejichž prostřednictvím se určuje množství tělesného tuku a podíl vody v organismu. Přesný název této metody je bioelektrická impedanční analýza.

Princip metody spočívá v průchodu naprosto bezpečného, slabého a nepostřehnutelného elektrického proudění tělem. Měření je založeno na skutečnosti, že elektrický proud prochází snáze lépe vodivými prostředími, jako například tělesnými tekutinami obsaženými ve svalech oproti tuku, který je značným elektrickým izolantem. Proudění prochází mezi oběma nohama, a tím umožňuje měřit elektrický odpor těla.

Respirační kvocient (RQ) je definován jako poměr mezi vydaným CO₂ a spotřebovaným O₂. Z hodnoty RQ můžeme stanovit, který energetický substrát je aktuálně metabolizován.

Studie NUGENOB proběhla v 8 městech v 7 evropských zemích, Dánsku, Nizozemí, Švédsku, Velké Británii, České republice, Francii (2 centra) a Španělsku. Všichni účastníci podstoupili jednodenní klinické vyšetření. Byly jim změřeny antropometrické parametry a energetický výdej pomocí nepřímé kalorimetrie. Součástí studie bylo také podání vysokotučného pokrmu.

V této práci jsme se zabývali možným vztahem mezi hladinou leptinu a respiračním kvocientem. Neprokázali jsme žádnou souvislost mezi leptinem a respiračním kvocientem nalačno ani po podání vysokotučného pokrmu. Dále jsme sledovali možnou souvislost mezi koncentrací leptinu a energetickým výdejem. Prokázalo se, že leptin negativně koreluje s klidovým energetickým výdejem a také se změnou energetického výdeje po jídle. Dále jsme ověřili, že hladina leptinu pozitivně koreluje s fat mass a negativně s fat-free mass. Ověřila se také souvislost mezi množstvím beztukové hmoty v organismu a klidovým energetickým výdejem i změnou energetického výdeje po jídle.

Další součástí studie byla snaha prokázat závislost respiračního kvocientu na hladině adiponektinu. Sice se neprokázala souvislost mezi hladinou celkového adiponektinu a respiračním kvocientem nalačno, ovšem hladiny všech jeho polymerů (HMW, MMW, LMW) s respiračním kvocientem nalačno negativně korelují. Neprokázala se korelace mezi celkovou hladinou adiponektinu a respiračním kvocientem po podání vysokotučného pokrmu, kromě 180. minuty po jídle, kdy celkový adiponektin negativně koreloval s RQ, avšak jeho polymery s RQ po podání high-fat meal negativně korelovaly téměř ve všech zjišťovaných minutách po podání pokrmu. Adiponektin není závislý na ffm, ani fm.

Summary

Obesity is defined by accumulation of fat tissue in the body. The proportion of fat in the body depends on age, gender and of the ethnic group. Women have greater proportion of fat than men. For women, therefore, is a fat 28-30% of body weight, while for men it is only 23-25%. The proportion of fat in the body also increases with age. The men are characterized by android obesity with deposits of fat in visceral areas for women are accumulating fat particularly

at subcutis in buttock and legs. The prevalence of obesity is rising significantly. In the Czech Republic is 20% of obese women and 16% of men. An indicator of obesity is a BMI, the ratio between waist-hips and waist circumference. Obesity most often result from excessive energy intake. The high significance has a high supply of fat in the diet. Endocrine contingent obesity is rare. The impact of heredity on the emergence of obesity was clearly shown.

Adiponectin is a protein hormone that modulates many metabolic processes, including regulation of glucose levels and catabolism of fatty acids. Adiponectin is excreted into circulation only by fat tissue and relative to other hormones it reaches very high values. Serum concentrations adiponectin are indirectly proportional to the percentage of body fat. Hormone plays a role in suppression of metabolic disorders that may result in DM II, atherosclerosis and non-alcoholic liver steatosis.

Leptin is proteohormone. It consists of 167 amino acids. Its production is mainly in the fat tissue. It is coded by „ob gene“. It affects hypothalamus. Main function is to inhibit food intake while increasing the energy supply. Circulating leptin is transferred to the central nervous system, where stimulate expression neuropeptid-Y (NPY) and other neuropeptids. The rise of body fat, or positive energy balance in adipocytes, leads to increased levels leptin.

Bioimpedance are among the methods through which we can determine the amount of body fat and the proportion of water in the body. The exact name of this method is bioelektric impedance analysis.

The principle of this method is in passage of absolutely safe, weak and unrecognizable flow of electric current through the body. The measurement is based on the fact that the electric current passes better through conductive environments, such as body fluids contained in the muscles as opposed to fat, which is considerable electric insulant. Current passes between left and right foot, thus allowing to measure electrical resistance of body.

Respiratory quotient (RQ) is defined as the ratio between emitted CO₂ and consumed O₂. From the RQ value we can provide which energy substrate is currently metabolized.

NUGENOB study was conducted in 8 cities in 7 European countries, Denmark, the Netherlands, Sweden, Great Britain, Czech Republic, France (2 centres) and Spain. All participants did one day clinical examination. They were measured in anthropometric parameters and energy expenditure by indirect calorimetry. The part of the study was also giving of high fat meal.

We also confirm that the level of leptin positively correlates with fat mass and negatively with fat-free mass. We also verified link between the quantity of non-fat matter in the body and inactivity energy expenditure and energy expenditure change after a meal.

Another part of the study was to demonstrate the dependence of respiratory quotient on levels of adiponectin. It has not demonstrated the link between the level of overall adiponectin and preprandial respiratory quotient, but the level of its polymers (HMW, MMW, LMW), negatively correlate with preprandial respiratory quotient. We didn't verify the correlation between the overall level of adiponectin and respiratory quotient after giving of high fat meal, except 180 minutes after a meal, when the total adiponectin negatively correlates with RQ, but its polymers negatively correlate with the RQ after the giving of high-fat meal in almost all testing minutes after administration food. Adiponectin is dependent neither on ffm, nor fm.

In this study, we examined the possible relationship between the level of leptin and respiratory quotient. We didn't prove any links between leptin and respiratory quotient neither fasting nor after the giving of food rich on fat. In addition, we monitor the possible links between the concentration of leptin and energy expenditure. It was shown that leptin negatively correlates with inactivity energy expenditure and also with the change of energy expenditure after a meal.

Seznam použité literatury

1. Hainer, V., Kunešová, M. Obezita. 1.vyd. Praha: Galén, 1997. 126 str. ISBN 80-85824-67-1.
2. Haluzík, M. Poruchy výživy a leptin. 1.vyd. Praha: Grada, 2002. 184 str. ISBN 80-7169-972-1
3. User(s) 203.109.254.50 & Mcrje772, Adiponectin [online]. November 2006, [cit. 2008-05-12]. Dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Adiponectin> .
4. Andresová, M., Novák, I. Měření energetické potřeby organismu metodou nepřímé kalorimatrie a její užití v praxi. Pediatrie po promoci [online]. 2004, ročník I, č.1, str.56-58. [cit. 2008-06-10]. Dostupné z: www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/PPP_1-2004_08_CZ4.pdf .
5. NUGENOB. The project [online]. 14th September 2008. [cit. 2008-06-11]. Dostupné z: <http://www.nugenob.org/> .
6. Polák, J. Total adiponectin and adiponectin multimeric complexes in relation to weight loss-induced improvements in insulin sensitivity in obese women: the NUGENOB study. European Journal of Endocrinology 2008, no. 158, p. 533–541.
7. Blaak, E.E. Fat oxidation before and after a high fat load in the obese insulin resistant state. Journal of Clinical Endocrinol Metab. January 31, 2006 as doi:10.1210/jc.2005-1598
8. Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven GM and Reaven PD. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin
1. Diabetes 53: 585-590, 2004.
9. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M,

- Ohmoto Y, Funahashi T and Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257: 79-83, 1999.
10. Baratta M. Leptin--from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues 1. *Med Sci Monit* 8: RA282-RA292, 2002.
11. Bobbert T, Rochlitz H, Wegewitz U, Akpulat S, Mai K, Weickert MO, Mohlig M, Pfeiffer AF and Spranger J. Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction 1. *Diabetes* 54: 2712-2719, 2005.
12. Bodles A, Banga A, Rasouli N, Ono F, Kern PA and Owens RJ. Pioglitazone increases secretion of high molecular weight adiponectin from adipocytes 1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006.
13. Boudou P, Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P and Gautier JF. Absence of exercise-induced variations in adiponectin levels despite decreased abdominal adiposity and improved insulin sensitivity in type 2 diabetic men. *Eur J Endocrinol* 149: 421-424, 2003.
14. Chehab FF, Qiu J, Mounzih K, Ewart-Toland A and Ogus S. Leptin and reproduction 1. *Nutr Rev* 60: S39-S46, 2002.
15. Cohen P and Friedman JM. Leptin and the control of metabolism: role for stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1) 1. *J Nutr* 134: 2455S-2463S, 2004.
16. Fu Y, Luo N, Klein RL and Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation 1. *J Lipid Res* 46: 1369-1379, 2005.
17. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T and

Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1595-1599, 2000.

18. Astrup A, Buemann B, Western P, et al. Obesity as an adaptation to a high-fat diet: evidence from a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr*, 1994. 59, 2, 350-5.

19. Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD, Saris WH, et al., Changes in fat oxidation in response to a high-fat diet. *Am J Clin Nutr*, 1997. 66, 2, 276-82.

20. Verdich C, Toubro S, Buemann B, et al., Leptin levels are associated with fat oxidation and dietary-induced weight loss in obesity. *Obes Res*, 2001. 9, 8, 452-61.