

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta
Katedra fyziologie

Studijní program:
Molekulární biologie a biochemie organismů
Studijní obor:
Speciální chemicko-biologické obory



Helena Kratochvílová

Role tukové tkáně v patofyziologii obezity a mentální anorexie

The role of adipose tissue in the pathophysiology of obesity and anorexia nervosa

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel:
prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Praha, 2014

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 15. 05. 2014

Podpis

Poděkování

Děkuji svému školiteli, prof. MUDr. Martinu Haluzíkovi, DrSc., za jeho ochotu a možnost psát tuto práci pod jeho dohledem. Zároveň bych ráda poděkovala MUDr. Miloši Mrázovi a Mgr. Janě Drápalové za pomoc, motivaci a cenné rady, kterými mi při vypracování této práce pomohli. V neposlední řadě velké díky patří i RNDr. Ivaně Dostálové, PhD. a Doc. RNDr. Stanislavu Vybíralovi, CSc. za prvotní rady při výběru tématu a podpoře při zpracování.

Abstrakt

Pohled vědců na tukovou tkáň a její význam doznal v posledních desetiletích výrazné proměny. Ukázalo se, že tuková tkáň není pouze neaktivní úložiště tuku a energie, ale že se aktivně podílí na regulaci celotělové homeostázy jako endokrinní orgán produkující řadu hormonů a jiných biologicky aktivních látek působících endokrinně, parakrinně i autokrinně a ovlivňujících další orgány v těle. Správná regulace procesů v tukové tkáni hraje významnou roli v udržení celistvosti organismu a její odchylky mají za následek vznik nejrůznějších onemocnění. Tato práce se zaměřuje především na význam tukové tkáně v patogenezi obezity a mentální anorexie. Výskyt obezity v posledních letech rapidně stoupá, což jí spolu s přidruženými komplikacemi řadí mezi celosvětově nejvýznamnější zdravotní problémy. Obezita je spojena s poruchou endokrinní funkce tukové tkáně charakterizovanou změnou produkcí hormonů a adipokinů a vedoucí k rozvoji četných onemocnění jako např. diabetes mellitus 2. typu nebo kardiovaskulární nemoci. Opačný extrém, u kterého však tuková tkáň, respektive její absence, hraje také důležitou roli, představuje mentální anorexie (MA) definovaná jako porucha příjmu potravy s extrémní restrikcí kalorického příjmu, který je značně převýšen energetickým výdejem. Bohužel i množství nemocných s MA se v posledních letech zvyšuje, a přestože nedosahuje tak velkého počtu jako u obezity, může v mnoha případech končit fatálně. Objasnění přesných funkcí a mechanismů účinku hormonů a dalších faktorů, produkovaných tukovou tkání, může otevřít nové možnosti pro terapeutické intervence zaměřené na léčbu a prevenci nejen obezity a mentální anorexie, ale i dalších souvisejících civilizačních onemocnění.

Klíčová slova: tuková tkáň, adipocyty, obezita, mentální anorexie, adipokiny, příjem potravy, metabolický syndrom, endokrinní dysfunkce

Abstract

The view of adipose tissue and its significance in human pathophysiology has changed substantially in the recent couple of years. It has been shown that adipose tissue is not only a passive storage site for excess energy, but that it actively participates in the maintenance of whole-body homeostasis as an endocrine organ producing various hormones and other biologically active molecules, which by acting in an endocrine, paracrine as well as autocrine fashion affect different organs and systems. An intact regulation of adipose tissue processes plays an important role in sustaining the integrity of the organism, whereas its defects lead to the development of a number of diseases. This thesis focuses primarily on the significance of adipose tissue in the pathogenesis of obesity and anorexia nervosa. In the last years, the incidence of obesity rapidly increases ranking, along with its complications, among the world's leading health problems. Obesity is associated with endocrine dysfunction of adipose tissue characterized by disrupted production of adipose tissue hormones and cytokines resulting in the development of numerous disorders including type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. A completely opposite disorder, where, however, adipose tissue, or more precisely the absence of it, plays an equally important role, represents anorexia nervosa (AN), an eating disorder characterized by extreme reduction of food intake. Unfortunately, the occurrence of AN also increases and although not as prevalent as obesity, AN can often lead to fatal outcomes. A detailed characterization of functions and mechanisms of action of adipose tissue-associated factors can open up new possibilities in treatment and prevention of obesity and anorexia nervosa as well as related disorders.

Keywords: adipose tissue, adipocytes, obesity, anorexia nervosa, adipokines, food intake, metabolic syndrome, pathophysiology, amenorrhea, endocrine dysfunction

Seznam použitých zkratk

Acrp30	adipocyte complement-related protein of 30 kDa
ACTH	adrenokortikotropní hormon
AK	aminokyselina
AN	Anorexia nervosa (mentální anorexie)
AT	tuková tkáň (adipose tissue)
ATP	adenosintrifosfát
BAT	hnědá tuková tkáň (brown adipose tissue)
BMI	body mass index
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CNS	centrální nervový systém
CRP	C-reaktivní protein
FIZZ	found in inflammatory zone
FSH	folikuly-stimulující hormon
HDL	lipoprotein s vysokou denzitou (high density lipoprotein)
HMW	vysokomolekulární formy adiponektinu (high-molecular-weight)
HSL	hormon senzitivní lipáza (hormone-sensitive lipase)
IL-6	interleukin 6
IR	insulinová resistence
(k)Da	(kilo) dalton
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LDL	lipoprotein s nízkou denzitou (low density lipoprotein)
LH	luteinizační hormon
mRNA	messenger RNA
MK	mastné kyseliny
MS	metabolický syndrom
NA	noradrenalin (norepinephrin)
NAD	nikotinamid dinukleotid
NMN	nikotinamid nukleotid

PAI-1	inhibitor plasminogenového aktivátoru 1
PAK	proteinkinasa A
PBEF	pre-B cell colony-enhancing faktor
PC-1	plazmatický membránový glykoprotein 1
T4	tyrosin
T3	trijodtyronin
TAG	triacylglycerol
TNF- α	tumor necrosis factor alfa
TSH	tyreotropní hormon (thyroid-stimulating hormone)
TZD	thiazolidindion
UCP-1	uncoupling protein 1
WAT	bílá tuková tkáň (white adipose tissue)
WHO	světová zdravotní organizace
WHR	poměr obvodu pasu a boků (waist-to-hip ratio)

Obsah:

1.	Úvod.....	9
2.	Tuková tkáň	10
2.1.	Druhy tukové tkáně	11
2.1.1.	Bílá tuková.....	12
2.1.2.	Hnědá tuková tkáň	12
3.	Endokrinní funkce tukové tkáně	13
3.1.	Leptin.....	18
3.2.	Resistin	20
3.3.	Adiponektin	20
3.4.	Visfatin	21
4.	Nemoci spojené s nadměrným ukládáním či extrémní redukcí tělesného tuku.....	22
4.1.	Obezita.....	22
4.1.1.	Metabolické poruchy spojené s obezitou.....	24
4.1.1.1.	Metabolický syndrom.....	24
4.1.1.2.	Inzulinová rezistence.....	26
4.2.	Mentální anorexie	28
4.2.1.	Klinické projevy mentální anorexie.....	29
4.2.2.	Patofyziologie mentální anorexie	31
5.	Závěr	33
6.	Literatura.....	34

1. Úvod

Tuková tkáň představuje orgán nepostradatelný pro správnou funkci intermediárního metabolismu. V minulosti byla tuková tkáň brána jen jako úložiště tuku a neaktivní zásobárna energie, ale podrobnější zkoumání ukázalo, že slouží jako velmi aktivní endokrinní orgán, který produkuje řadu hormonů, pro- i protizánětlivých faktorů a dalších molekul, čímž ovlivňuje metabolické, imunitní a jiné pochody v organismu.

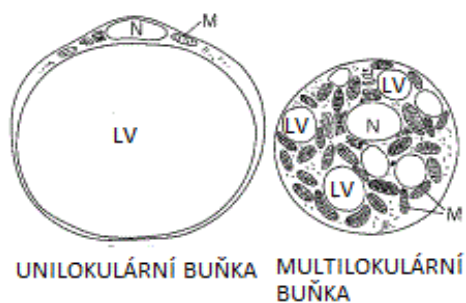
Nadměrná akumulace tuku tvořící podstatu obezity vede ke zvýšené produkci hormonů tukové tkáně, což způsobuje nejrůznější zdravotní problémy. Zároveň i jeho extrémní snížení pozorované např. u mentální anorexie je spojeno s obdobnými reakcemi jako u obezity. V posledních třech dekadách výrazně vzrostl počet obézních jedinců, čímž se obezita stala šestým nejrozšířenějším onemocněním v celosvětovém měřítku. Nárůst tukové tkáně vede k řadě dalších zdravotních komplikací, mezi které patří kardiovaskulární onemocnění, rakovina nebo metabolický syndrom zahrnující mimo jiné diabetes mellitus 2. typu, hypertenzi, dyslipidemii a inzulinovou rezistenci. Paradoxně však s nárůstem obézních lidí neubývá jedinců se značným úbytkem tukové tkáně. Lidí s mentální anorexií naopak přibývá a extrémní deplece tukových zásob, kterou se tito jedinci vyznačují, způsobuje vážné až smrtelné zdravotní poruchy projevující se jako selhání orgánů, snížení imunity a termoregulačních funkcí nebo celkové vyčerpání organismu.

Tyto dvě skupiny pacientů se liší nejenom množstvím tukové tkáně, ale i produkcí jejích hormonů a dalších faktorů, což ovlivňuje další orgány a pochody v organismu. To, jaké jsou přesné role jednotlivých faktorů v těchto dvou extrémních patofyziologických modelech, zůstává předmětem intenzivního výzkumu, i když nové poznatky se objevují každým rokem. Hlavním cílem zůstává identifikace mechanismů využitelných pro vývoj nových terapeutických strategií v léčbě a prevenci obezity a mentální anorexie.

2. Tuková tkáň

Až do 90. let 20. století byla tuková tkáň (AT) brána jen jako pasivní zásobárna energie. Mezi funkce tukové tkáně patřila mechanická ochrana orgánů, zajišťování termoregulace a ukládání tuku do tukových buněk, adipocytů. Pohled na tukovou tkáň se změnil až v polovině 90. let, kdy se zjistilo, že tuková tkáň sama vylučuje kromě mastných kyselin (MK) i endokrinně působící látky jako například adiponektin, leptin, resistin, TNF- α IL-6 a další faktory souhrnně označované jako adipokiny (Smitka, 2011). Tuková tkáň působí endokrinně, parakrinně i autokrinně a hraje roli v regulaci energetické homeostázy, přičemž sekrece hormonů tukové tkáně působí i na funkce kosterní svaloviny, jater či CNS. AT je navíc jedním z hlavních mediátorů metabolických a zánětlivých stavů (Mohamed-Ali a spol., 1998).

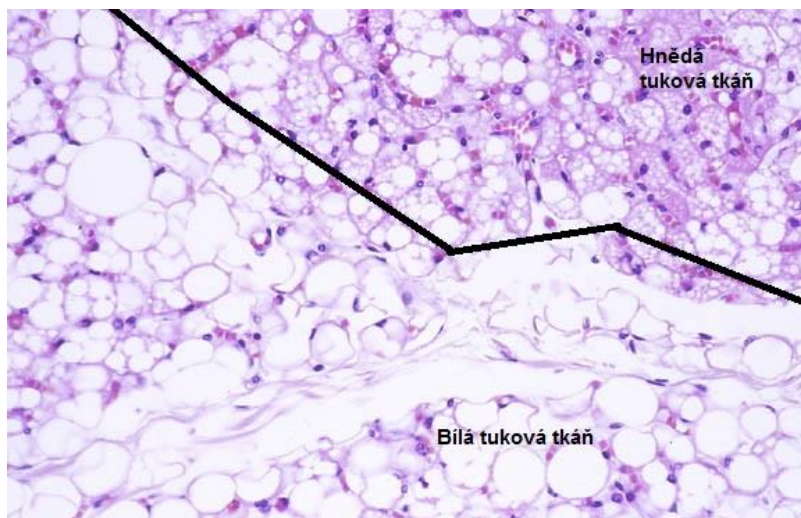
Základními buňkami tukové tkáně jsou adipoblasty, které proliferují celý život a dále se z nich diferencují preadipocyty a adipocyty. Adipocyty slouží jako úložiště energie ve formě triacylglycerolů (TAG), které se při hladovění uvolňují do cirkulace. Existují 2 typy adipocytů, unilokulární a multilokulární. Vyskytují se samostatně nebo v rozsáhlých skupinách buněk. Unilokulární adipocyty jsou buňky s jednou velkou tukovou kapénkou, která zaujímá téměř celý obsah buňky. Nachází se převážně v bílé tukové tkáni a mají kulovitý tvar. Multilokulární buňky jsou naopak typické pro hnědou tukovou tkáň. Obsahují jádro a větší množství malých tukových kapének spolu s četnými mitochondriemi (*Obr. 1*). Adipocyty jsou pro zdraví jedince nepostradatelné, neboť jako jediné dokáží ukládat energetické přebytky ve formě TAG. Tuková tkáň obsahuje kromě adipocytů i makrofágy, buňky endotelu, fibroblasty a další imunokompetentní buňky. Jakékoli ukládání lipidů mimo tukovou tkáň (tzv. ektopické ukládání), například do β -buněk, jaterní či svalové tkáně vede k rozvoji inzulínové rezistence a následně diabetu mellitu 2. typu (Schrauwen P. & Hesselink M. K. C., 2004). Na druhou stranu vede úplná absence tukové tkáně neboli kongenitální lipoatrofie díky stejnému mechanismu ektopického ukládání tuků k obdobnému metabolicky negativnímu fenotypu jako její nadbytek (Haluzík M., 2011).



Obr. 1 Rozdílná struktura uniloculární a multiloculární buňky, neboli buňky v bílé a hnědé tukové tkáni. LV (lipidová vakuola), M (mitochondrie), N (nukleolus)(Albright A. L. a Stern J. S., 1998, [online]. [cit. 2014-03-11]).

2.1. Druhy tukové tkáně

Tuková tkáň se dělí na dva základní typy - bílou a hnědou (obr. 2). Oba typy se liší především složením tukových buněk, ale i sekrečním profilem a významem v patogenezi obezity a jejích komplikací.



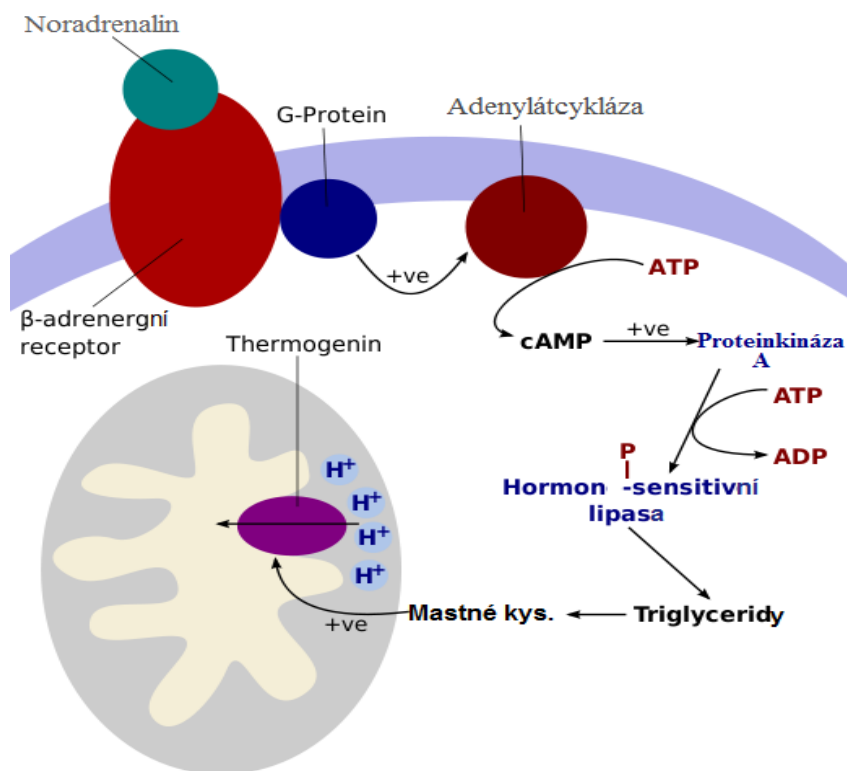
Obr. 2 Histologický obrázek bílé a hnědé tukové tkáně (Hale L. P., [online]. [cit. 2013-09-24]).

2.1.1. Bílá tuková tkáň

Bílá tuková tkáň (WAT) není tvořena jen z adipocytů (tukových buněk), ale je to složitý komplex zahrnující i pojivovou tkáň, nervové buňky, fibroblasty a imunitní buňky, které dohromady tvoří dokonalou funkční jednotku (Ahima R. S. & Flier J. S., 2000). Zejména v dospělosti má WAT naprostou převahu nad hnědou tukovou tkání, která téměř zaniká během vývoje jedince. WAT zastupuje až 20 % celkové hmotnosti u štíhlých mužů a 25 % u žen, zatímco u obézních jedinců může dosahovat až 50 % z celkové hmotnosti. Tuk uložený ve velkých kapénkách uniloculárních buněk obsahuje zejména triacylglyceroly a estery cholesterolu. Funguje jako zásobárna energie, ochrana orgánů, tepelná izolace, ale také jako metabolicky, endokrinně a imunitně velmi aktivní orgán hrající důležitou roli při regulaci glukozové homeostázy nebo zánětlivých procesů (Trayhurn P. & Beattie J. H., 2001).

2.1.2. Hnědá tuková tkáň

Hnědá tuková tkáň (brown adipose tissue – BAT) se vyskytuje ve větším množství u novorozenců podél páteře, lopatek a velkých cév, kdežto u dospělých je značně redukována a přeměněna na WAT. Buňky hnědé tukové tkáně obsahují velké množství mitochondrií a cytochromů, což způsobuje jejich hnědou barvu (Enerback, 2009). Hlavní funkcí BAT, která je pod kontrolou noradrenalinu uvolňovaného sympatikovými nervovými vlákny, a adrenalinu z nadledvin, je přeměna energie na teplo pomocí netřesové termogeneze (Cannon B. & Nedergaard J., 2004). Netřesová termogeneze, která vzhledem k většímu množství hnědého tuku hraje důležitou úlohu v termoregulaci u novorozenců nebo u hibernujících živočichů, je podmíněna expresí genu pro mitochondriální uncoupling protein 1 (UCP-1) neboli thermogenin v BAT. UCP 1 rozpráhuje koncový oxidační řetězec a oxidativní fosforylaci, což vede k uvolnění energie ve formě tepla místo tvorby adenosintrifosfátu (ATP) (*Obr. 3*) (Ouellet a spol., 2012).

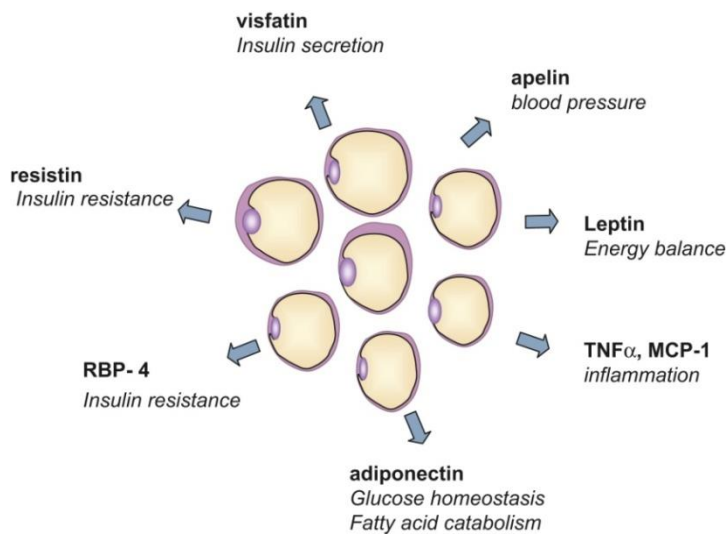


Obr. 3 Molekulární mechanismus netřesové termogeneze. Noradrenalin (NA) se po uvolnění do cirkulace navazuje na β -adrenergní receptory, což vede k aktivaci adenylátcyklázy generující cAMP (cyklický adenosinmonofosfát). cAMP dále aktivuje proteinkinázu A (PAK) a ta za spotřeby adenosin trifosfátu (ATP) fosforyluje hormon senzitivní lipázu (HSL). Aktivovaná HSL urychluje uvolňování mastných (MK) z triglyceridů (TAG). Molekuly MK vstupují do oxidačních reakcí v mitochondriích, jejichž výsledkem je však vzhledem ke zvýšené expresi uncoupling proteinu 1 (UCP-1) místo produkce ATP tvorba tepla (King M. W., [online]. [cit. 2014-03-12]).

3. Endokrinní funkce tukové tkáně

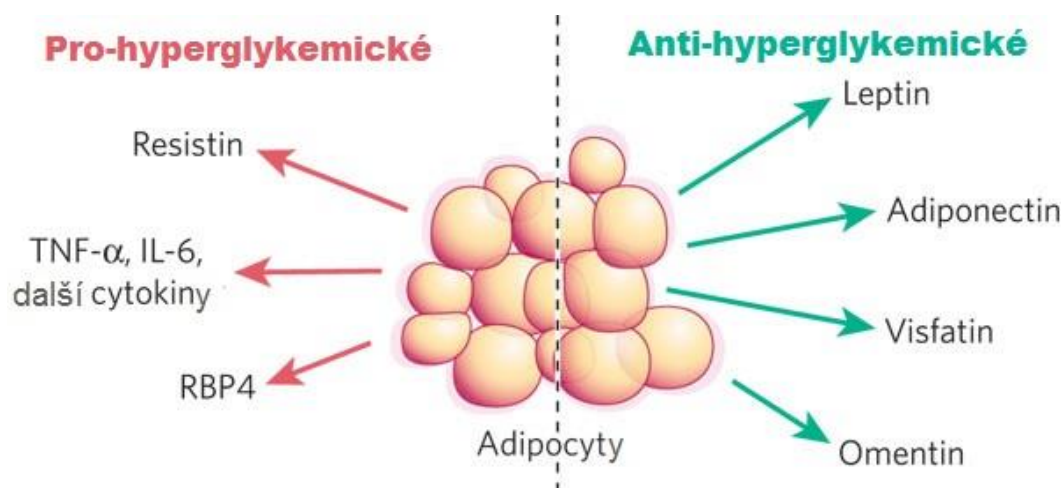
Od roku 1994, kdy byl objeven první adipokín leptin, je tuková tkáň chápána jako jeden z velmi důležitých endokrinních orgánů (Mohamed-Ali a spol., 1998), který vylučuje řadu hormonů a dalších faktorů (obr. 4), které nesou souhrnný název „adipocytokiny“ či „adipokiny“. Termín adipocytokín je mírně zavádějící, protože ne všechny látky jsou produkovány adipocyty. Vedle adipocytů se v tukové tkáni nacházejí další buňky, které vylučují hormony, jako jsou makrofágy nebo preadipocyty. Adipokín je obecně používaný termín pro látky, které jsou vylučovány adipocyty (Trayhurn P., 2004). Tuková tkáň vylučuje hormony jako leptin, adiponektin, resistin, cytokiny TNF- α a IL-6 a další, které se

zjednodušeně dají rozdělit do dvou skupin: na látky, které potlačují působení inzulínu a způsobují inzulínovou rezistenci a na látky, které naopak přispívají ke zvýšené citlivosti na inzulín (Vázquez – Vela a spol., 2008).



Obr. 4 Adipocyty secernují hormony a cytokiny, které působí endokrinně a ovlivňují například glykémii, zánět, energetickou bilanci, krevní tlak a celotělovou homeostázu. Nerovnoměrné vylučování těchto adipokinů vede ke vzniku komplikací asociovaných s obezitou a metabolickým syndromem (Vázquez – Vela a spol., 2008).

Hormony tukové tkáně působí endokrinně i parakrinně a vzájemně se doplňují. Dysregulace produkce adipokinů má nepříznivé důsledky na metabolismus jak u nadbytku tukové tkáně, tak při jejím nedostatku. Nadbytek tukové tkáně zejména ve viscerální oblasti koreluje s metabolickými poruchami jako je inzulínová rezistence (IR), hypertenze, dyslipidemie, hyperglykemie, zánětlivé stavy a obezita (*Obr. 5*) (Kershaw E. E. & Flier J. S., 2004). Na obezitu i mentální anorexii mají vliv nejenom hormony tukové tkáně, ale i peptidy vylučované jinými orgány, popřípadě centrálním nervovým systémem (CNS). (Wozniak S. E. a spol., 2009).



Obr. 5 Rozdělení hormonů vylučovaných tukovou tkání na ty, které zvyšují hladinu cukru v krvi a naopak ty, které hladinu cukru snižují. RBP4 – retinol-binding protein 4 (Rosen E. D. & Spiegelman B. M., 2006)

Mezi signální bílkoviny vylučované tukovou tkání řadíme různé růstové faktory, cytokiny, chemokiny, komplementové faktory, adhezní molekuly a jiné faktory. V níže uvedené tabulce (Tab. 1) jsou shrnuty nejdůležitější z nich včetně místa jejich produkce a jejich vlivu na tukovou tkáň.

Faktor	Hlavní zdroj sekrece	Primární aktivita faktoru
Adiponektin, neboli adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)	Adipocyty	Antidiabetogenní a anti-aterosklerotický faktor, ovlivňuje metabolismus lipidů a glukózy a zvyšuje citlivost na inzulín, vyšší koncentrace jsou u anorektických pacientů, kdežto k snížení hladiny dochází u obézních jedinců a diabetiků (Novotný a spol., 2008).
adipsin (complement factor D)	adipocyty, játra, monocyty, makrofágy	Má vliv na aktivaci komplementu. Adipsin vykazuje enzymatickou aktivitu, jen když se faktor B spojí s aktivovaným C3 a vytvoří komplex (Choy L. N. a spol., 1992). Je vylučován adipocyty do krevního řečiště jako serinová proteáza, která stimuluje transport glukózy pro nahromadění TAG v tukových buňkách a inhibuje lipolýzu (Rosen B. S. a spol., 1989).
apelin	adipocyty, stroma-vaskulární frakce tukové tkáně, srdce, plíce, ledviny, gastrointestinální trakt, játra	Zvýšené sérové hladiny apelinu jsou spojené s obezitou a inzulínovou rezistencí zatímco jeho snížení koreluje se zvýšenou inzulínovou senzitivitou a to bez přímé souvislosti s BMI. Apelin

		vykazuje též pozitivní inotropní účinky. (Krist J. a spol., 2013)
chemerin	adipocyty, játra, pankreas, plíce	Podílí se na adipogenezi a metabolismu adipocytů, má silné prozánětlivé a chemotaktické účinky na makrofágy, koncentrace chemerinu roste s vyššími hodnotami krevního tlaku, BMI, TAG (Bozaoglu K. a spol., 2007)
C-reaktivní protein (CRP)	hepatocyty, adipocyty	protein tvořen 5 podjednotkami a na každou se váží 2 molekuly vápníku, jeden z hlavních zánětlivých faktorů, při akutních zánětlivých stavech může jeho koncentrace vzrůst až 1000 krát, váže se na cizí a poškozené buňky a chrání před nimi organismus, působením na krevní destičky chrání před zánětem, exprese je regulována hladinami IL-6, podporuje aktivitu PAI-1 (inhibitor plasmogen aktivátoru), zvyšuje fagocytózu (Black S. a spol., 2004)
IL-6	adipocyty, hepatocyty, aktivované Th2 buňky a antigen-prezentující buňky (APCs)	prozánětlivý cytokin, jeho hladina roste u obézních jedinců, ovlivňuje hladiny jiných adipokinů např. leptinu, přímo koreluje s IR a DM 2. typu, důležitou roli hraje v imunitním systému, krvetvorbě a zánětech (Akira S. a spol., 1990)
leptin	převážně adipocyty, dále mléčné žlázy, svaly, střeva, placenta	Regulace příjmu a výdeje energie na základě plazmatických hladin leptinu cirkulujících v organismu a předávající signál do CNS, snížené hladiny jsou u anorektických pacientů, což působí na snížení energetického výdeje, naopak při nárůstu tukové tkáně jsou hladiny zvýšeny a hypotalamus pomocí negativní zpětné vazby sníží příjem potravy a zvýší energetický výdej, periferně ovlivňuje citlivost na inzulín (Friedman J. a Halaas J. L., 1998)
monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1, CCL-2)	leukocyty, adipocyty	Patří do skupiny chemokinů, reguluje migraci a infiltraci monocytů, podporuje infiltraci T-lymfocytů a NK (natural killers) buněk do místa infekce (Deshmane a spol., 2009)

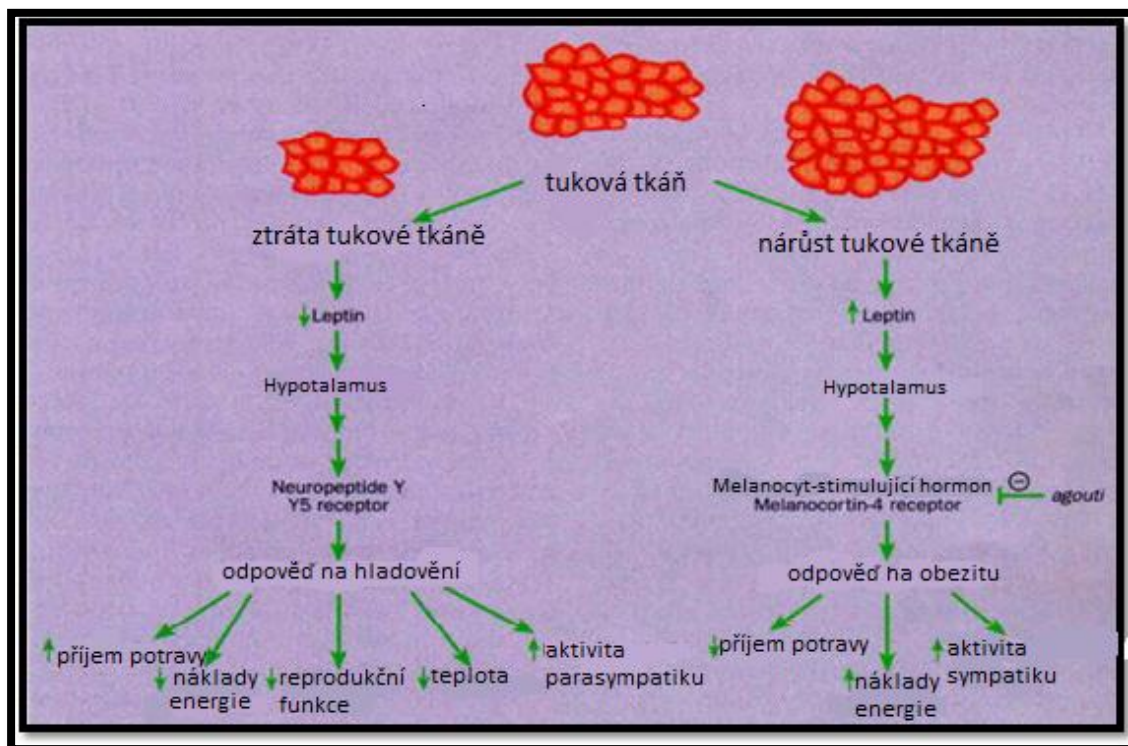
omentin	stromavaskulární buňkyviscerální (omentální) tukové tkáně, spíše než adipocyty, sekrece ve viscerální AT značně převyšuje jeho sekreci v podkožní AT	Omentin zvyšuje inzulínovou senzitivitu podobně jako visfatin, ale oproti němu nepůsobí přímo na inzulínové receptory a nevykazuje inzulín-mimetický efekt. Omentin má pozitivní vliv na vychytávání glukózy adipocyty a tím snižuje hladinu cukru v krvi (Yang R. Z. a spol., 2006).
plasminogen-activator inhibitor-1 (PAI-1)	adipocyty, monocyty, placenta, krevní destičky, endometrium (děložní sliznice)	Endogenní inhibitor tkáňového aktivátoru plasminogenu, přispívá k rozvoji aterosklerózy, koncentrace se zvyšuje u obezity a IR a snižuje při redukci AT (Alessi M. C. a spol., 1997).
resistin	adipocyty, slezina, monocyty, makrofágy, plíce, ledviny, kostní dřev, placenta	Podílí se na vzniku IR, hraje úlohu i při homeostáze a zánětu, zvýšené plazmatické hladiny se objevují u obézních jedinců, dále zvyšuje LDL cholesterol, což může akcelarovat vznik KVO, prozánětlivý efekt v buňkách hladké svaloviny
TNFα (tumor necrosis faktor α, kachektin)	primárně aktivované makrofágy, adipocyty	Zvyšuje expresi a reguluje další růstové faktory, cytokiny, transkripční faktory a receptory, indukuje signální dráhy vedoucí k proliferaci, má prozánětlivé vlastnosti a funkci v regulaci buněčné proliferace, diferenciaci, apoptóze, koagulace i lipidovém metabolismu, patří mezi klíčové mediátory IR, pozitivně koreluje s hladinou inzulínu (Hotamisligil G. S. a spol., 1993).
Vaspin	viscerální a podkožní tuková tkáň	Pozitivně koreluje s BMI a parametry inzulínové rezistence, při externím podávání má inzulín-senzitivní účinky u zvířat (Youn B. S. a spol., 2008).
Visfatin (pre-B cell-enhancing factor – mPBEF)	viscerální bílá tuková tkáň	Ovlivňuje IR díky přímé vazbě na inzulínový receptor, na který se váže se stejnou afinitou jako inzulín, vyšší hladina se nachází u obézních pacientů a diabetiků, ale při redukci viscerální AT se hladina snižuje, také reguluje homeostázu glukózy (Fukuhara a spol., 2005).

Tab. 1 Seznam nejdůležitějších faktorů produkovaných AT a majících vliv na metabolické a zánětlivé pochody organismu.

3.1. Leptin

V roce 1994 Friedman s kolegy objevili první adipokin leptin, což je protein kódovaný obese (ob) genem umístěným na sedmém chromozomu (Zhang a spol., 1994). Leptin je hormon obsahující 167 aminokyselin (AK) o molekulové hmotnosti 16 kDa. Jako multifunkční hormon se uplatňuje zejména v regulaci energetického metabolismu, kde zvyšuje energetický výdej a naopak snižuje spotřebu (Obr. 6) (Vázquez – Vela a spol., 2008). Leptin je z 95 % produkován adipocyty, ale vyskytuje se i na jiných místech jako jsou sliznice žaludku, hypotalamus, hypofýza, placenta či epitel mléčné žlázy. Hladina leptinu se vyznačuje značnou interindividuální variabilitou, která je ovlivněna faktory, jako jsou množství tukové tkáně nebo cirkadiální rytmy (Dostálová a spol., 2005).

Leptin účinkuje přes tzv. Ob-receptor. Byly identifikovány 3 typy leptinových receptorů: dlouhý (ObRb), krátký obsahující 4 izoformy (ObRa, ObRc, ObRd a ObRf) a rozpustný (ObRe) (Ghilardi a spol., 1996). Dlouhá forma ObRb se vyskytuje v hypotalamu a endometriu jako intracelulární struktura nutná pro aktivaci buněčných signálů (Vázquez – Vela a spol., 2008).



Obr. 6 Množství tukové tkáně má vliv na hladinu leptinu v těle. Leptin je produkován adipocyty a reguluje zejména energetický metabolismus. Při hladovění se krevní hladiny

leptinu snižují a to vede ke stavu pozitivní energetické bilance, kdy příjem potravy přesahuje energetický výdej a naopak při nárůstu tukové tkáně se hladina leptinu zvýší a výdej energie přesahuje příjem (Friedman, 1997).

Lidské tělo je založeno na energetické rovnováze, která je přísně regulována. Na regulaci se podílí četné faktory pocházející z periferních tkání, ale účinkujících v CNS. Leptin je produkován do krve a transportován do hypotalamu, kde se váže na příslušné receptory. Díky hladinám leptinu v krvi je CNS informována o množství tukových zásob a je schopna řídit příjem a výdej energie. Porucha této rovnováhy může způsobit obezitu. Syntéza leptinu je značně zvýšená u obézních pacientů (Friedman J., 1997, Friedman J. a Halaas J. L., 1998), avšak jeho účinky v CNS jsou výrazně omezené v důsledku tzv. leptinové rezistence. Hladina leptinu se mění také u lidí trpících anorexií, kde je pozměněn i transport leptinu přes hemoencefalitickou bariéru.

Leptin ovlivňuje energetický metabolismus přímo snížením koncentrace intracelulárních lipidů, umožňuje jaterní glukoneogenezi a zlepšuje vychytávání glukózy v krvi. Nemalou úlohu má i v dalších funkcích jako jsou kardiovaskulární (aktivace sympatiku, zvýšení krevního tlaku), imunitní, angiogeneze či hematopoéza nebo vývoj kostní tkáně. Leptin řídí ontogenezi, podílí se na reprodukci a ovlivňuje nástup puberty (Kershaw E. E. & Flier J. S., 2004).

Z výzkumu Friedmanovi skupiny vyplynulo, že struktura *ob* genu u myši je prakticky totožná se strukturou tohoto genu v lidských buňkách. *Ob* myši s defektem v genu kódujícím leptin produkovaly nefunkční protein, nicméně u lidí porucha *ob* genu nevedla k zástavě produkce leptinu, nýbrž jeho nadměrnému vylučování. Množství leptinu u lidí koreluje s množstvím tukové tkáně. U obézních lidí je hladina leptinu přibližně 3-4 krát vyšší než u zdravých osob (Sucharda, 1997). Leptin je zároveň ovlivněn i dalšími faktory, které zvyšují jeho sekreci. Řadí se mezi ně inzulin, estrogeny, volné mastné kyseliny, androgeny, TNF- α , glukokortikoidy a další (Kershaw E. E. & Flier J. S., 2004). Inzulin zvyšuje produkci leptinu (Wabitsch a spol., 1996) a to má za následek snížení hladiny leptinu v plazmě během hladovění a následnou hyperlipidemii, která vede k rozvoji inzulinové rezistence (Moschos a spol., 2002). Hladiny leptinu jsou minimální u pacientů trpících mentální anorexií a naopak výrazně rostou u obézních osob, přičemž tento nárůst je doprovázen rozvojem tzv. leptinové rezistence (Kershaw E. E. & Flier J. S., 2004).

3.2. Resistin

Resistin je polypeptid o délce 108 AK u lidí a 114 AK u hlodavců a jeho molekulová hmotnost je cca 12 kDa. Patří do rodiny proteinů bohatých na cystein, zvaných FIZZ (found in inflammatory zone), je secernován tukovou tkání (u hlodavců), epiteliálními a imunitními buňkami (u primátů) (Kershaw E. E. & Flier J. S., 2004). Byl objeven v roce 2001 v myších adipocytech jako gen negativně regulovaný TZD (thiazolidinediony) (Steppan a spol., 2001). U lidí se vyskytuje převážně v makrofázích (Patel a spol., 2003).

Resistin se pravděpodobně podílí na vzniku inzulinové rezistence u hlodavců, zatímco u lidí slouží primárně jako cytokin. Na některých myších i lidských modelech bylo prokázáno, že hladina resistinu v krvi se zvyšuje u obézních jedinců (Steppan a spol., 2001). Dále se také zjistilo, že resistin má svou úlohu i v jiných fyziologických stavech, jako je homeostáza nebo zánět. Vliv resistinu na inzulinové rezistenci při zánětu se zdá dokonce být i větší než na inzulinovou rezistenci podmíněnou obezitou. K této domněnce vede i shodná podoba molekuly resistinu s proteinem FIZZ1, který se podílí na vzniku alergických plicních zánětů. Resistin může ovlivňovat lokální zánět v tukové tkáni (Stumvoll M. & Haring H., 2002). Studie však jednoznačně neprokázaly kauzální souvislost mezi resistinem a vznikem obezity a diabetes mellitus 2. typu (Nagaev I. & Smith U., 2001).

Resistin také působí na lipidový metabolismus a to tím, že zvyšuje hladinu nízkodenzního cholesterolu neboli LDL (low density lipoproteins). Resistin zvyšuje produkci LDL v jaterních buňkách a zároveň degraduje LDL receptory na játrech. Toto má za následek nedostatečné odbourávání cholesterolu v játrech a jeho hromadění v cévách, což může vést k potenciaci aterosklerózy (Science Codex, [online]. [cit. 2013-08-29]).

3.3. Adiponektin

Dalším proteinem, který je vylučován tukovou tkání je adiponektin, který se podílí na patogenezi obezity, inzulinové rezistence a DM 2. typu. Byl objeven v roce 1995 na základě rozdílné exprese mRNA linie 3T3-L1 u diferenciovaných adipocytů oproti těm nediferenciovaným. Adiponektin je složen z 247 AK, má molekulární hmotnost 30 kDa a je homologem s kolagenem VIII, X, komplementem C1q a rodinou tumor nekrotického faktoru alfa (TNF- α) (Scherer a spol., 1995). Adiponektin má dvě odlišné strukturní oblasti, N-terminální kolagen-like doménu a C-terminální globulární doménu. V krvi se objevuje v podobě nízkomolekulárních trimerů a hexamerů nebo ve vysokomolekulární formě (HMW-

high-molecular-weight) s rozdílným účinkem na apoptózu cévního endotelu a produkci glukózy jaterními buňkami (Pajvani U. B. a spol., 2003). HMW formy snižují hladinu glukózy v séru a působí jako vysoce aktivní molekula při glukózové homeostáze (Scherer a spol., 1995). Zároveň bylo zjištěno, že vyšší koncentrace HMW formy v celkové koncentraci adiponektinu snižuje riziko diabetes mellitus 2. typu. Naopak HMW formy, na rozdíl od nízkomolekulárních hrají roli při ischemických chorobách srdečních (Zhu N. a spol., 2010).

Adiponektin má pozitivní vliv na kardiovaskulární systém, koreluje kladně s HDL, má protizánětlivé a protiaterogenní účinky. Hladina adiponektinu vzrůstá při poruchách příjmu potravy a naopak v malých koncentracích se vyskytuje u jedinců s inzulínovou rezistencí, obezitou či diabetes (Novotný a spol., 2008). Adiponektin zvyšuje citlivost k inzulínu a proto se dá předpokládat, že u obézních pacientů může nedostatek tohoto hormonu představovat jednu z hlavních příčin inzulínové rezistence. Tuto hypotézu potvrzuje i fakt, že u pacientů s DM 2. typu jsou hladiny adiponektinu nižší (Scherer a spol., 1995). Adiponektin částečně antagonizuje účinky TNF- α . TNF- α vzrůstá ve WAT u obézních pacientů, kdežto produkce adiponektinu se snižuje (Fantuzzi G., 2005).

3.4. **Visfatin**

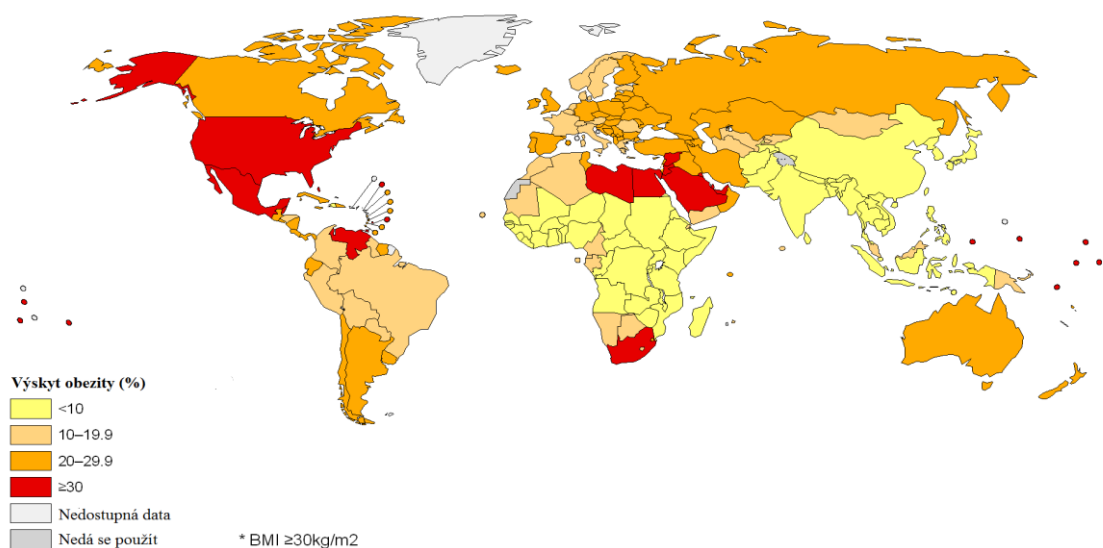
Visfatin je nedávno objevený protein o hmotnosti 52 kDa, produkovaný genem známým jako faktor pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF) v buňkách kostní dřeně, kde podporuje zrání pre-B buněk. PBEF se nachází i v jaterní tkáni, svalech a v nepatrném množství byl objeven i v srdci, placentě, plicích a ledvinách (Samal a spol., 1994). Z výsledků studie Fukuhary a kol vyplynulo, že vyšší hodnoty visfatinu se nachází ve viscerálním tuku oproti tuku podkožnímu (Fukuhara a spol., 2005). Díky přímé vazbě na inzulínový receptor se visfatin může podílet na ovlivnění inzulínové rezistence. Zároveň byly jeho rostoucí koncentrace pozorovány u jedinců obézních a s diabetes mellitus 2. Typu, zatímco při redukci viscerálního tuku jeho hladiny klesaly (Moschen A. R. a spol., 2007). U lidí zatím inzulín-senzitizující účinky visfatinu jednoznačně prokázány nebyly. Ukázalo se však, že visfatin hraje významnou roli při tvorbě NMN (nikotinamid mononukleotid), což je prekurzor NAD (nikotinamid dinukleotid), který je důležitý pro sekreci inzulínu z beta-buněk pankreatu (Revollo J. R. a spol., 2007).

Visfatin taktéž snižuje produkci glukózy v hepatocytech a naopak zvyšuje transport glukózy v myocytech, lipogenezi a diferenciaci adipocytů (Haider a spol., 2006).

4. Nemoci spojené s nadměrným ukládáním či extrémní redukcí tělesného tuku

4.1. Obezita

Podstatou obezity je nadměrná akumulace tělesného tuku, která má negativní vliv na zdraví jedince. V současnosti čelíme celosvětové pandemii obezity zasahující kromě vyspělých států stále výrazněji i mnohé rozvojové země (*Obr. 6*). Nejedná se jen o zdravotní a estetickou otázku, ale její rozvoj má i ekonomické dopady, vyvolané neustále vzrůstajícími výdeji na léčbu obezity a dalších s ní spojených nemocí, jako diabetes mellitus 2. typu a aterosklerotická onemocnění.



Obr. 6 Mapa celosvětového výskytu obezity dle WHO, 2008 (WHO, [online].[cit. 2014-03-12]).

Základním kritériem obezity je tzv. Body Mass Index (BMI), kde se hmotnostní index vypočítá pomocí vzorečku $\text{hmotnost v kg} / \text{výška v m}^2$ (Braunerová R. & Hainer V., 2010). Obezita je klasifikována jako BMI ≥ 30 a s navyšující hodnotou BMI se dále dělí na obezitu 1. stupně (BMI mezi 30 a 35), 2. stupně (BMI mezi 35 a 40) a 3. stupně (BMI nad 40). Extrémní formy obezity se označují jako superobezita (BMI nad 50) a supersuperobezita (BMI nad 60) (*Obr. 7*). Nevýhodou BMI jako měřítka obezity je fakt, že neodráží zcela přesně zastoupení a vzájemný poměr tukové a tukuprosté tkáně.



Obr. 7 Extrémní forma obezity (Bauer media Praha, [online]. [cit. 2013-09-21])

Procento tělesného tuku můžeme stanovit pomocí antropometrických ukazatelů nebo bioelektrické impedance (měření odporu těla při průchodu proudu s nízkou amplitudou a vysokou frekvencí, přičemž se hodnotí tři tělesné kompartmenty: tuk, tukuprostá tkáň a voda). Dalším parametrem používaným k měření stupně obezity je poměr mezi obvodem pasu a boků (waist-hip ratio – WHR), popřípadě jen obvod pasu v porovnání se standardními hodnotami dle věku (tab. 2) (WHO, 2000).

UKAZATEL		NADVÁHA	OBEZITA	TĚŽKÁ OBEZITA	EXCES. OBEZITA
BMI	muži	nad 25	nad 30	nad 35	nad 40
	ženy	nad 25	nad 30	nad 35	nad 40
obvod pasu cm	muži	nad 94	nad 102		
	ženy	nad 80	nad 88		
poměr pas/boky	muži		nad 0,95		
	ženy		nad 0,85		

Tab. 2 Stupně obezity na základě rozličných diagnostických kritérií (Češka a spol., 2004, [online]. [cit. 2013-11-17]).

Obezita je v dnešní době považována za jednu z hlavních příčin civilizačních onemocnění. WHO vyhlásila obezitu za globální pandemii 21. století, postihující dospělé stejně jako děti. Obezita není jen kosmetický problém, ale též příčina řady zdravotních problémů, jako například metabolické poruchy, zejména diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulární onemocnění, nádorové, respirační či gastrointestinální nemoci. Stejně tak má vliv na společenský a psychický vývoj jedince (Tsigos C. a spol., 2008). Obezita je multifaktoriální onemocnění, kde kromě genetických dispozic hrají významnou roli i

environmentální, psychické, nutriční či sociální faktory. Dnešní doba je typická omezenou fyzickou aktivitou, která nedostatečně kompenzuje nadměrný kalorický příjem, přičemž tento nepoměr mezi energetickým příjmem a výdajem představuje základní příčinu vzniku obezity. K jejímu vývoji však negativně přispívají také stres, nepravidelný režim, sedavé zaměstnání, ale i vývoj nových technologií, které nám mají usnadnit život (Hill, J. O. & Peters, J. C., 1998, Knight, J. A., 2011).

Obezitu rozdělujeme na abdominální (androidní, centrální, viscerální) a gynoidní.

- Abdominální obezita se vyznačuje nahromaděním tukové tkáně zejména v abdominální oblasti (viscerální tuková tkáň). Postava se vyznačuje tvarem „jablka“ a vyskytuje se převážně u mužů. Androidní obezita je spojená s vyšším rizikem vzniku kardiovaskulárních onemocnění (KVO).
- Gynoidní obezita se vyskytuje více u žen, kde převažuje nahromaděním podkožního tuku v oblasti boků, hýždí a stehen. Postava svým tvarem připomíná „hrušku“. Gynoidní obezita není tak často asociovaná s komplikacemi jako obezita androidní.

Viscerální tuková tkáň je v porovnání s podkožní více metabolicky aktivní a produkuje větší množství prozánětlivých metabolicky nepříznivých faktorů. Navíc jsou její produkty uvolňovány portální žílou přímo do jater, kde mohou ovlivňovat řadu metabolických pochodů. Proto je zvýšená akumulace viscerální tukové tkáně podmiňující vznik abdominální obezity spojena s vyšším výskytem přidružených komplikací.

4.1.1. Metabolické poruchy spojené s obezitou

4.1.1.1. Metabolický syndrom

Metabolický syndrom (MS) byl původně označován jako Syndrom X či Reavenův syndrom, podle amerického endokrinologa Reavena, který v roce 1988 jako první zahrnul do společného syndromu metabolické poruchy primárně ovlivněné inzulinovou rezistencí. Mezi metabolická onemocnění, která jsou součástí MS, se řadí inzulinová rezistence, diabetes mellitus 2. typu, hypertenze a snížené hodnoty HDL cholesterolu (Reaven G. M., 1988), přičemž dnes zařazujeme do MS i obezitu (Despres J. P. a spol., 2008).

Existuje několik odlišných definic MS, jejich základní charakteristiky jsou však prakticky stejné. Podle nejrozšířenější definice The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), jsou kritéria MS následující:

- Abdominální obezita
- Arteriální hypertenze
- Dyslipidémie
- Insulinová rezistence s/bez poruchy glukózové tolerance
- Prozánětlivý stav
- Protrombotický stav

Podle definice ATP III je hlavním parametrem abdominální obezita, doplněna zvýšenou hladinou LDL, snížením HDL cholesterolu a hypertenzí. Prozánětlivý a protrombotický stav jsou doplňující kritéria, stejně jako inzulínová rezistence a porucha glukózové tolerance (Grundy S. M. a spol., 2004). K diagnostice metabolického syndromu je potřebná přítomnost alespoň 3 kritérií. Novější, ale velmi podobná kritéria vytvořila Mezinárodní diabetologická federace (International Diabetes Federation - IDF), kde je hlavním faktorem abdominální obezita doplněná dvěma a více dalšími faktory (Alberti K. G. M. M. a spol., 2006).

Diagnostická kritéria obou federací jsou porovnána v tab. 3.

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA METABOLICKÉHO SYNDROMU DLE NCEP ATP III A DLE IDF + EASD				
sledovaný parametr	NCEP ATP III		IDF + EASD	
	muži	ženy	muži	ženy
abdominální obezita – obvod pasu (cm)*	> 102	> 88	≥ 94	≥ 80
triglyceridy (TG) (mmol/l)	≥ 1,7 (≥ 150 mg/dl)		> 1,7 nebo hypolipidemická léčba	
HDL cholesterol (mmol/l)	< 1,04 (< 40 mg/dl)	< 1,30 (< 50 mg/dl)	< 0,9	< 1,1 nebo hypolipidemická léčba
krvní tlak (TK) (mmHg)	≥ 130/85		≥ 130/ 85 nebo antihypertenzní léčba	
glykémie nalačno (mmol/l)	≥ 6 (≥ 110 mg/dl)		≥ 5,6 nebo diagnostikovaný DM 2. typu	

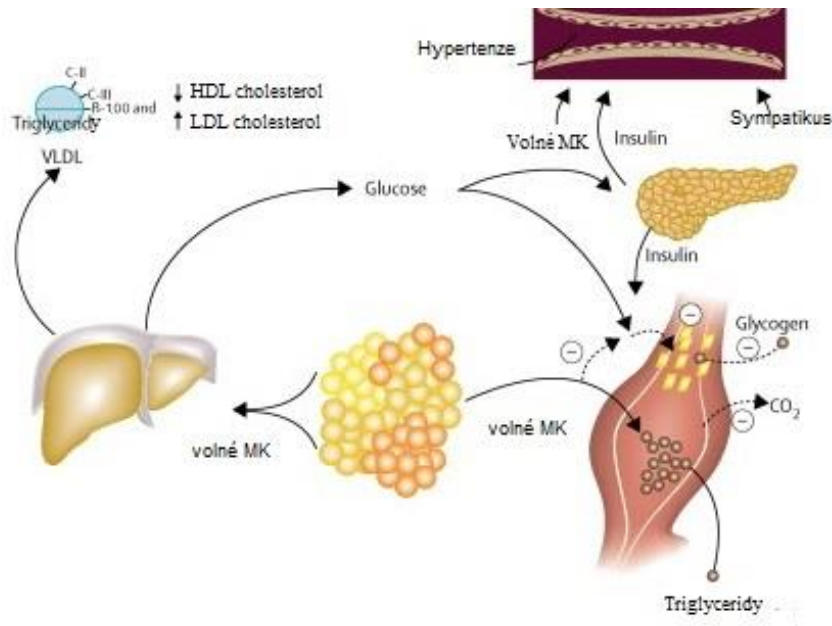
Tab. 3 Diagnostická kritéria metabolického syndromu (Rosolová H., 2006, [online]. [cit. 2013-11-20]).

4.1.1.2. Inzulínová rezistence

Inzulínová rezistence (IR) je jednou z hlavních příčin MS. IR je definována jako snížená schopnost periferních tkání využít glukózu v důsledku jejich snížené citlivosti na inzulín. Na vzniku IR se kromě dalších faktorů podílejí i změny v plazmatických hladinách určitých adipocytokinů vylučovaných AT. Vedle hormonů existují v tukové tkáni i další mechanismy, kterými lze ovlivnit inzulínovou rezistenci. Tuková tkáň je důležitým zdrojem mastných kyselin (MK), které vznikají štěpením triacylglycerolů (TAG). K štěpení TAG dochází při hladovění, kdy je snížena hladina inzulínu. Ta naopak stoupá při příjmu potravy a tím se utlumí štěpení TAG. Při inzulínové rezistenci tak inzulín neovlivní štěpení TAG a tím vzrůstá množství MK v organismu a dochází k ektopickému ukládání TAG a lipidových metabolitů v jaterní a svalové tkáni, což vede k rozvoji inzulínové rezistence v těchto tkáních (*Obr. 9*) (Haluzík M., 2005). Tuková tkáň jako zásobárna triglyceridů uvolňuje MK pomocí cAMP závislé aktivace hormon-senzitivní lipázy. MK jsou také produkovány lipolýzou z lipoproteinů bohatých na triglyceridy pomocí lipoproteinové lipázy (Eckel R. a spol., 2005).

Při inzulínové rezistenci organismus nejeví dostatečnou biologickou odezvu na inzulín v inzulín-dependentních tkáních (jaterní a svalová), což vede ke sníženému vstřebávání glukózy v periférii a zvýšené glykolýze a glukoneogeneze v játrech (Žďárská D. a spol., 2001. [online]. [cit. 2013-11-20]). Výsledná hyperglykémie vede k nadměrné sekreci inzulínu z beta-buněk, které se postupem času vyčerpávají a jejich funkce se snižuje, což v konečném důsledku vede ke snížení (a v extrémních případech až k vymizení) inzulínové produkce projevující se jako diabetes mellitus 2. typu.

Nejčastější příčinou inzulínové rezistence je porucha přenosu signálu z inzulínového receptoru do nižších etáží buňky, ve které hraje jednu z nejdůležitějších rolí zvýšená exprese prozánětlivého cytokínu TNF- α . Při větším množství viscerálního tuku se zvyšují plazmatické hladiny TNF- α a jeho inhibice pomocí monoklonální protilátky vede k významnému zlepšení inzulínové senzitivity (Hotamisligil, G. S. a spol., 1996). Mezi další molekuly, které inhibují účinky inzulínu, patří signální molekula Rad (malá GTPáza), která je zvýšeně exprimována ve svalové tkáni u pacientů s DM 2. typu (Reynet, C. & Kahn C. R., 1993). Také molekula PC-1 (plazmatický membránový glykoprotein 1) inhibuje inzulínovou signální kaskádu, podobně jako leptin nebo MK (Maddux B. A. & Goldfine I. D., 2000).



Obr. 9 Volné mastné kyseliny (MK) se při nárůstu tukové tkáně uvolňují ve větším množství do systémové cirkulace. V játrech vyvolávají větší produkci glukózy, triglyceridů a lipoproteinů s velmi nízkou denzitou (VLDL), což snižuje sekreci vysokodenzních lipoproteinů (HDL) a přispívá ke zvýšení metabolicky negativního LDL. Velké množství volných MK cirkulujících v krvi negativně ovlivňuje vychytávání glukózy pomocí inzulinu, čímž snižuje citlivost na inzulin. Následkem je hyperinzulinémie, kdy pankreas reaguje na zvýšenou koncentraci glukózy v krvi sekrecí pořád větších množství inzulinu, až do doby kdy dojde k postupnému vyčerpání sekreční kapacity beta-buněk. Hyperinzulinémie zvyšuje aktivitu sympatiku a také zvyšuje reabsorpci sodíku, čímž může přispívat k hypertenzi a k dalšímu zvýšení hladiny volných MK (Eckel R. H. a spol., 2005).

4.2. Mentální anorexie

Opakem obezity je mentální anorexie (anorexia nervosa – AN) (*obr. 10*), jejíž výskyt v posledních desetiletích značně stoupá. Mentální anorexie je psychické onemocnění, které je založeno na malnutrici způsobené chronickým odmítáním jídla a strachem z tloušťky.



Obr. 10 Žena v kritickém stadiu mentální anorexie (Sehha.com [online]. [cit. 2013-09-21]).

Ohrožuje zejména adolescenty, obzvláště dívky v pubertálním věku, dále ženy v produktivním věku, ale stále více přibývá i mužů (*obr. 11*) či malých dětí propadajících této nemoci, která může vést k řadě dalších závažných komplikací jako jsou srdeční poruchy, orgánová dysfunkce a jiné (Garner a spol., 1983).



Obr. 11 Anorexie ohrožuje i muže (Sehha.com [online]. [cit. 2013-09-21]).

Etiologie AN je multifaktoriální, i když jasné příčiny anorexie nejsou zatím známy. Biologické faktory závisí na možné genetické predispozici. Psychologické faktory jako jsou nízké sebevědomí, nucení k dokonalosti, stres nebo negativní emoce mají za následek chronickou nespokojenost s fyzickým vzhledem doprovázenou potřebou dokazovat okolí

svou odlišnost. K rozvoji AN přispívají v neposlední řadě také faktory sociálně kulturní, mezi které patří média, fotky modelek a hereček či elegance založená na štíhlosti.

Základní příznaky AN jsou úbytek tělesné hmotnosti, udržování váhy pod normální hranicí stanovenou BMI, zvracení, zneužívání projímadel, extrémní diety a extrémní cvičení či odmítání společnosti. To vše má za následek podvýživu, poruchy neuroendokrinního a metabolického systému, termoregulace a imunity, únavu a amenoreu (Smolík, 1996).

▪ **Diagnostická kritéria mentální anorexie**

Diagnostická kritéria podle Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN-10) jsou daná tělesnou hmotností alespoň o 15% nižší než je odpovídající danému věku a výšce, odmítáním kalorických jídel a plánováním jídelníčku, pocitem stále tlustého těla, nutností zvýšit energetický výdej extrémním cvičením a naopak snížit příjem potravy. Extrémní úbytek tělesné hmotnosti vede k poruše hypotalamo-hypofyzo-gonadální osy způsobující amenoreu, ztrátu sexuálního pudu, popřípadě impotenci. Když se anorexie projeví u dětí před pubertou, ovlivňuje normální hormonální vývoj, čehož výsledkem je zpomalení růstu a zástava pubertálního vývoje (prsa, genitálie aj.).

Mezi další kritéria AN patří pokles BMI pod 17,5 spolu s dalšími parametry zahrnujícími obvod břicha, paží a stehen (Smolík, 1996).

Mentální anorexie se dělí na dva typy:

- a) Restriktivní = postižený jedinec nejí (R-AN)
- b) Purgativní = občas se objeví záchvaty přejídání a následné zvracení (BP-AN)

Nebo podle psychického chování:

- a) Hyperaktivní (H-AN)
- b) Ne-hyperaktivní (NH-AN)

4.2.1. Klinické projevy mentální anorexie

Anorexie patří mezi nejfatálnější psychiatrická onemocnění s úmrtností dosahující 5,6 %, často v relativně mladém věku (Misra a spol., 2004). Typickými příznaky u jedinců s AN není jen ztráta hmotnosti, ale i malnutrice, odmítání jídla, stálý strach z nárůstu váhy. Poruchy příjmu potravy jsou často asociovány s dysfunkcí hypotalamu, která se projevuje nízkou

bazální hladinou LH (luteinizačního hormonu) (Marshall & Fruster, 1971). Mezi základní klinické projevy AN patří amenorea, která se u jedné třetiny případů objevuje již před dalšími klinickými příznaky anorexie a nemusí být vyvolána jen ztrátou hmotnosti, ale například i nadměrným cvičením či stresem. (Golden, N. H. & Shenker I. R., 1994). Při ztrátě menstruačního cyklu se navozuje umělá menstruace pomocí hormonů, tzv. pseudomenstruace. Spontánní návrat menstruace se neobjevuje okamžitě po nárůstu váhy do normálních hodnot, ale většinou až po více jak půl roce, kdy je nutno aby se veškeré hormony vrátili do optimálních hladin a zlepšil se i psychický stav pacientky (Mitan L. A. P., 2004).

Pacienti s mentální anorexií mají i dermatologické problémy – suchou pokožku, slabé vlasy, které vypadávají ve velkém množství, křehké a lámavé nehty nebo nárůst jemného ochlupení v oblasti rukou či nohou (Leonard D., Mehler, P. S., 2001). Tyto potíže mohou korelovat s poruchou termoregulace, jelikož anorektičtí pacienti často trpí zimou kvůli nedostatku tukových zásob.

AN je spojena se změnami v metabolismu jak lipidů, tak glukózy, stejně jako s odchylkami v endokrinním systému a imunitními či hematologickými defekty (Delporte a spol., 2003). Snížen je bazální metabolismus, ale i přesto roste hladina cholesterolu v krvi. Dochází i ke zvýšené citlivosti na inzulin provázené nedostatkem glykogenu a vyčerpáním jaterních glukoneogenetických zásob, což vede k rozvoji závažných hypoglykemií. Zároveň však u AN může dojít i ke snížení citlivosti na inzulin a to v důsledku vylučování katecholaminů (Navrátilová a spol., 2000).

Malnutrice vede také k poruše funkce štítné žlázy. Hladiny tyrosinu (T4) i tyreotropního hormonu (TSH) jsou v normě nebo lehce sníženy, avšak důsledkem hladovění je snížena přeměna tyrosinu (T4) na trijodtyronin (T3) v periferiích a zároveň se objevuje zvýšené množství neúčinného reverzního trijodtyroninu. Tyto změny jsou vesměs reverzibilní a spontánně se upraví po normalizaci hmotnosti (Leonard D., Mehler, P. S., 2001).

Úbytek váhy a nedostatek živin kromě narušení endokrinních funkcí působí negativně i na kardiovaskulární systém, kostní tkáň, gastrointestinální trakt a imunitu, což za určitých okolností může vést až k rozvoji terminálního stavu. Kardiovaskulární systém bývá u AN jedním z nejpostiženějších, což se projevuje jako brachykardie, hypotense, srdeční arytmie a další patologie ovlivňující normální chod srdce a oběhového systému. Kostní tkáň má menší hustotu, dochází ke snížení hladin kalcia se vznikem osteopenie a osteoporózy. Pacienti jsou náchylnější na zlomeniny a nevytvoří si dostatečnou zásobu kostní tkáně pro stáří, během

kteřeho tkáň řídne. Gastrointestinální komplikace se projevují často špatnou peristaltikou střev a zácpou. Při používání laxativ dochází k poškození střevního epitelu a k morfoloické i funkční atrofii střevní sliznice (Navrátilová a spol., 2000).

4.2.2. Patofyziologie mentální anorexie

Složení tukové tkáně u mentální anorexie

Obsah tukové tkáně u pacientů s AN je velmi redukováný, ale stále působí jako endokrinní orgán. Některé produkované adipocytokiny se však výrazně liší svou koncentrací oproti fyziologickému stavu nebo situace u obézních. Zejména změny v koncentraci leptinu, adiponektinu či resistinu mají dopad na patofyziologii AN. Leptin informuje CNS o hladinách energetických zásob organismu a koreluje s množstvím tukové tkáně. Hladina leptinu při úbytku váhy klesá, čímž leptin slouží jako marker pro výkyvy hmotnosti, přičemž je důležitějším senzorem poklesu tukových zásob než jeho nárůstu. Leptin působí i na reprodukční systém, kdy jeho úbytek až úplný deficit má za následek opožděnou pubertu a hypogonadotropní hypogonadotropismus (Kowalska I. a spol., 2011). Snížené hladiny leptinu v séru jsou konzistentně přítomné u všech typů AN, zatímco hladina adiponektinu v séru může být vysoká, normální i nízká. Podobně i hladina resistinu může být snížená i normální.

Studie Nogueira a kol porovnávala rozdíl v hladinách adipocytokinů u restriktivního a purgativního typu AN a zároveň také mezi hyperaktivním a nehyperaktivním typem AN. Z výsledků vyplývá, že BP-AN se výrazně liší vyšší hladinou adiponektinu v séru oproti R-AN. A u H-AN se dokonce naměřily vyšší hladiny leptinu a nižší rezistinu oproti NH-AN (Nogueira J. P. a spol., 2010). Plasmatická koncentrace resistinu u AN klesá a zároveň roste jeho exprese v podkožní tukové tkáni. Dále nebylo prokázáno, že by plasmatická hladina resistinu u AN či u zdravých jedinců přímo korelovala s BMI, IR nebo hladinou leptinu (Dostálová I. a spol., 2006). Podstatné změny v koncentracích dalších adipocytokinů nebyly zatím zjištěny, u visfatinu nebyly zaznamenány odchylky pacienty trpícími poruchou příjmu potravy a zdravými jedinci (Dostálová I. a spol., 2009).

Ostatní hormony, které reagují na poruchu příjmu potravy

S mentální anorexií jsou spojeny i změny hladin dalších hormonů (*tab. 4*). Gonadotropiny, hormony hypofýzy, pozitivně korelují s úbytkem tělesné hmotnosti. U žen se snižují hladiny hypofyzárních gonadotropinů, LH (luteinizační hormon), FSH (folikuly stimulující hormon), i přes nízké hladiny estrogenů. Nízké hladiny LH mění metabolismus estradiolu, dalšího

ženského pohlavního hormonu, přičemž jeho hladina koreluje více s nedostatkem potřebných živin než se ztrátou tělesné hmotnosti (Athey J., 2003). Hladina testosteronu u žen zůstává stejná, ale u mužů anorektiků klesá, což se projevuje vznikem hypogonadismu.

Nízká	Normální	Vysoká
FSH	TSH	Kortizol
LH	Prolaktin	
Estradiol	ACTH	
Leptin		
IGF-1		
DHEAS		

Tab. 3 Hladiny hormonů při anorexii (Mitan, L. A. P., 2004).

Byla prokázána i zvýšené hladiny kortizolu, zatímco bazální plasmatická hladina adrenokortikotropního hormonu (ACTH) byla ve fyziologickém rozmezí. Zároveň dochází i ke ztrátě diurnální variability kortizolémie (Athey J., 2003).

Příjem potravy reguluje značné množství hormonů, peptidů a neurotransmiterů. Pocit hladu a sytosti je kromě CNS ovlivňován i látkami pocházejícími z tukové tkáně nebo gastrointestinálního systému, stejně jako aktuálně přijatými živinami jako je glukóza nebo MK. Jedná se o složitou komplexní regulaci a nedostatek živin stejně jako jejich nadměrný příjem může mít fatální důsledky na homeostázu organismu a správnou funkci všech orgánů a tkání.

5. Závěr

Cílem této práce bylo poskytnout bližší pohled na tukovou tkáň a porovnat její vliv na dva protichůdné patofyziologické modely, obezitu a mentální anorexii. Tuková tkáň je významný endokrinní orgán, který vylučuje řadu faktorů působících v celém organismu. Koncentrace vylučovaných faktorů závisí do značné míry na množství tukové tkáně. U obézních jedinců rostou hladiny leptinu, prozánětlivých cytokinů jako jsou TNF α či IL-6, visfatinu a dalších, přičemž tyto faktory pozitivně korelují se vznikem diabetes mellitus 2. typu, inzulinové rezistence a jiných metabolických poruch. Hladiny uvedených faktorů naopak klesají při ztrátě tělesné hmotnosti a u anorektických pacientů je jejich produkce minimální. Naopak hladina adiponektinu negativně koreluje s BMI a jeho vyšší hladiny jsou přítomny u AN, zatímco u obézních jsou jeho plasmatické koncentrace nízké.

U řady adipokinů zatím nejsou známy všechny jejich funkce a vlivy na organismus. Další výzkum zaměřený na identifikaci přesných mechanismů, kterými se adipokiny podílejí na vzniku inzulinové rezistence a jiných komplikací asociovaných s obezitou může proto přinést nové poznatky umožňující vznik účinnějších terapeutických intervencí a preventivních strategií zaměřených na boj s pandemií obezity a přidružených onemocnění.

6. Literatura

AHIMA R. S. & FLIER J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 11 (8). 2000. 327-332.

AKIRA S. H., HIRANO T. O., TAGA T. E. & KISHIMOTO T. A. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *The FASEB Journal* 4 (11). 1990. 2860-2867.

ALBERTI K. G. M. M., ZIMMET P. & SHAW J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*, 23 (5). 2006. 469-480.

ALESSI M. C., PEIRETTI F., MORANGE P., HENRY M., NALBONE G., & JUHAN-VAGUE I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes*, 46 (5). 1997. 860-867.

ATHEY J. Medical complications of anorexia nervosa. *Primary Care Update for OB/GYNS*, 10 (3). 2003. 110-115.

BLACK S., KUSHNER I. & SAMOLS D. C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry* 274 (47). 2004. 48487-48490.

BOZAOGLU K., BOLTON K., McMILLAN J., ZIMMET P., JOWETT J., COLLIER G., & SEGAL D. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, 148 (10). 2007. 4687-4694.

BRAUNEROVÁ R. & HAINER V. Obezita – diagnostika a léčba v praxi. *Medicína pro praxi*. 2010. 19-22.

CANNON B. & NEDERGAARD J. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews*, 84 (1). 2004. 277-359.

DELPORTE M. L., BRICHARD S. M., HERMANS M. P., BEGUIN C. & LAMBERT M.. Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa. *Clinical endocrinology*, 58 (1). 2003. 22-29.

DESHMANE S. L., KREMLEV S. & SAWAYA B. A. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009. 313-326.

- DESPRÉS J. P., LEMIEUX I., BERGERON J., PIBAROT P., MATHIEU P., LAROSE E. & POIRIER P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008. 1039-1049.
- DOSTÁLOVÁ I., KOPSKÝ V., DUŠKOVÁ J., PAPEŽOVÁ H., PACÁK K. & NEDVÍDKOVÁ J. Leptin concentrations in the abdominal subcutaneous adipose tissue of patients with anorexia nervosa assessed by in vivo microdialysis. *Regulatory peptides*, 128 (1). 2005. 63-68.
- DOSTÁLOVÁ I., KUNEŠOVÁ M., DUŠKOVÁ J., PAPEŽOVÁ H. & NEDVÍDKOVÁ J. Adipose tissue resistin levels in patients with anorexia nervosa. *Nutrition*, 22 (10). 2006. 977-983.
- DOSTÁLOVÁ I., SEDLÁČKOVÁ D., PAPEŽOVÁ H., NEDVÍDKOVÁ J. & HALUZÍK M. Serum visfatin levels in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Physiological Research*, 58 (6). 2009. 903-907.
- ECKEL R. H., GRUNDY S. M. & ZIMMET P. Z. The metabolic syndrome. *The Lancet*, 365 (9468). 2005. 1415-1428.
- ENERBÄCK SVEN M. D. The Origins of Brown Adipose Tissue. *N Engl J Med*, 360. 2009. 2021-2023.
- FANTUZZI G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115 (5). 2005. 911-919.
- FRIEDMAN J. M. The Alphabet of Weight Control. *Nature*, 385 (6612). 1997. 119-120.
- FRIEDMAN J. M., HALAAS J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395 (6704). 1998. 763-770.
- FUKUHARA A., MATSUDA M., NISHIZAWA M., SEGEWA K., TANAKA M., KISHIMOTO K. & MATSUKI Y. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 307 (5708). 2005. 426-430.
- GARNER D. M., OLMSTEAD M. P. & POLIVY J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *International Journal of Eating Disorders*, 2 (2). 1983. 15.

GHILARDI N., ZIEGLER S., WIESTNER A., STOFFEL R., HEIM M. H., SKODA R. C. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 93 (13). 1996. 6231-6235.

GOLDEN N. H. & SHENKER I. R. Amenorrhea in anorexia-nervosa neuroendocrine control of hypothalamic dysfunction. *International Journal of Eating Disorders*, 16 (1). 1994. 53-60.

GRUNDY S. M., BREWER H. B., CLEEMAN J. I., SMITH S. C. & LENFANT C. Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109 (3). 2004. 433-438.

HAIDER D. G., SCHALLER G., KAPIOTIS S., MAIER C., LUGER A. & WOLTZ M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia*, 49 (8). 2006. 1909-1914.

HALUZÍK M. Význam tukové tkáně a jejích endokrinních produktů při rozvoji metabolických změn u malnutrice, obezity. *Habilitační a inaugurační přednášky na I. lékařské fakultě UK v Praze*. 2005. 52-65.

HILL J. O. & PETERS J. C. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*, 280 (5368). 1998. 1371-1374.

HOTAMISLIGIL G. S., SHARGILL N. S. & SPIEGELMAN B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259 (5091). 1993. 87-91.

HOTAMISLIGIL G. S., PERALDI P., BUDAVARI A., ELLIS R., WHITE M. F. & SPIEGELMAN B. M. IRS-1-Mediated Inhibition of Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity in TNF- α and Obesity-Induced Insulin Resistance. *Science - New York then Washington*. 1996. 665-667.

CHOY L. N., ROSEN B. S. & SPIEGELMAN B. M. Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *Journal of Biological Chemistry* 267 (18). 1992. 12736-12741.

KERSHAW E. E. & FLIER J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89 (6). 2004. 2548-2556.

- KNIGHT J. A. Diseases and disorders associated with excess body weight. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 41 (2). 2011. 107-121.
- KOWALSKA I., KARCZEWSKA-KUPCZEWSKA M. & STRACZKOWSKI M. Adipocytokines, gut hormones and growth factors in anorexia nervosa. *Clinica Chimica Acta* 412 (19). 2011. 1702-1711.
- KRIST J., WIEDER K., KLOTING N., OBERBACH A., KRALISCH S., WIESNER T., & BLUHER M. Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Obesity facts*, 6 (1). 2013. 57-69.
- LEONARD D. & MEHLER P. S. Medical issues in the patient with anorexia nervosa. *Eating Behaviors*, 2 (4). 2001. 293-305.
- MADDUX B. A. & GOLDFINE I. D. Membrane glycoprotein PC-1 inhibition of insulin receptor function occurs via direct interaction with the receptor alpha-subunit. *Diabetes*, 49 (1). 2000. 13-19.
- MARSHALL J. & FRASER T. Amenorrhoea in anorexia nervosa: assessment and treatment with clomiphene citrate. *British Medical Journal*, 4 (5787). 1971. 590-592.
- MISRA M., AGGARWAL A., MILLER K. K., ALMAZAN C., WORLEY M., SOYKA L. A. & KLIBANSKI A.. Effects of anorexia nervosa on clinical, hematologic, biochemical, and bone density parameters in community-dwelling adolescent girls. *Pediatrics*, 114 (6). 2004. 1574-1583.
- MITAN L. A. P. Menstrual dysfunction in anorexia nervosa. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2004. 81-85.
- MOHAMED-ALI V., PINKNEY J. H., COPPACK S. W. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *International Journal of Obesity*, 22. 1998. 1145-1158.
- MOSCHEN A. R., KASER A., ENRICH B., MOSHEIMER B., THEURL M., NIEDEREGGER H. & TILG H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *The Journal of Immunology*, 178 (3). 2007. 1748-1758.
- MOSCHOS S., CHAN J. L. & MANTZOROS CH. S. Leptin and reproduction: a review. *Fertility and sterility*, 77 (3). 2002. 433-444.

- NAGAEV I. & SMITH U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 285 (2). 2001. 561-564.
- NAVRÁTILOVÁ, M., ČEŠKOVÁ, E. & SOBOTKA, L. *Klinická výživa v psychiatrii*. Maxdorf-Jesenius. 2000.
- NOGUEIRA J. P., MARANINCHI M., LOREC A. M., CORROLLER A. B. L., NICOLAY A., GAUDART J., PORTUGAL H., BARONE R., VIALETES B. & VALÉRO R. Specific adipocytokines profiles in patients with hyperactive and/or binge/purge form of anorexia nervosa. *European journal of clinical nutrition* 64 (8). 2010. 840-844.
- NOVOTNÝ D., VAVERKOVÁ H., KARÁSEK D., & HALENKA M. Adiponektin – parametr s protizánětlivým a protiatrogenním potenciálem. *Klin Biochem Metab*, 16. 2008. 171-177.
- OUELLET V., LABBÉ S. M., BLONDIN D. P., PHONIX S., GUÉRIN B., HAMAN F., & CARPENTIER A. C. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *The Journal of clinical investigation*, 122 (2). 2012. 545.
- PAJVANI U. B., DU X., COMBS T. P., BERG A. H., RAJALA M. W., SCHULTHESS T., & SCHERER P. E. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin Implications for metabolic regulation and bioactivity. *Journal of Biological Chemistry*, 278 (11). 2003. 9073-9085.
- PATEL L, BUCKELS A. C., KINGHOM I. J., MURDOCK P. R., HOLBROOK J. D., PLUMPTON C., MACPHEE C. H. & SMITH S. A. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003. 472-476.
- REAVEN G. M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37 (12). 1988. 1595-1607.
- REVOLO J. R., KORNER A., MILLS K. F., SATOH A., WANG T., GARTEN A., & IMAI S. I. Nampt/PBEF/visfatin regulates insulin secretion in β cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell metabolism*, 6 (5). 2007. 363-375.

- REYNET C. & KAHN C. R. Rad: a member of the Ras family overexpressed in muscle of type II diabetic humans. *Science*, 262 (5138). 1993. 1441-1444.
- ROSEN B. S., COOK K. S., YAGLOM J., GREVES D. L., VOLANAKIS J. E., DAMM D., & SPIEGELMAN B. M. Adipsin and complement factor D activity: an immune-related defect in obesity. *Science*, 244 (4911). 1989. 1483-1487.
- ROSEN E. D. & SPIEGELMAN B. M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*, 444. 2006. 847-853.
- SAMAL B., SUN Y. H., STEARNS G., XIE C. S., SUGGS S. & McNIECE I. Cloning and characterization of the cDNA-encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Molecular and Cellular Biology* 14. 1994. 1431-1437.
- SCHERER P. E., WILLIAMS S., FOGLIANO M., BALDINI G. & LODISH H. F. A novel serum-protein similar to C10, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* 270 (45). 1995. 26746-26749.
- SCHRAUWEN P. & HESSELINK M. K. C. Oxidative capacity, lipotoxicity, and mitochondrial damage in type 2 diabetes. *Diabetes* 53 (6). 2004. 1412-1417.
- SMITKA K. Adipokiny a hormonální funkce tukové tkáně. *Česká kinantropologie*, 15. 2011. 11-16.
- SMOLÍK P. Duševní a behaviorální poruchy. *Praha-Maxdorf*. 1996. 152.
- STEPPAN C. M., BAILEY S. T., BHAT S., BROWN E. J., BANERJEE R. R., WRIGHT C. M., PATEL H. R., AHIMA R. S. & LAZAR M. A. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001. 307-312 .
- STUMVOLL M. & HARING H. Resistin and Adiponectin - of Mice and Men. *Obesity Research*, 10. 2002. 1197-1199.
- SUCHARDA P. Leptin – hormon tukových buněk. *Vesmír*, 76. 1997. 133.
- TRAYHURN P. & BEATTIE J. H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proceedings of the Nutrition Society* 60 (03). 2001. 329-339.

TRAYHURN P. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British journal of nutrition*, 92 (03). 2004. 347.

TSIGOS C., HAINER V. & BASDEVANT A. Management of obesity in adults: obes facts *European Clinical Practice Guidelines*, 1. 2008. 106–116.

VÁZQUEZ-VELA M. E. F., TORRES N. & TOVAR A. R. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Archives of Medical Research*, 39 (8). 2008. 715-728.

WABITSCH M., JENSEN P. B., BLUM W. F., CHRISTOFFERSEN C. T., ENGLARO P., HEINZE E. & HAUNER H. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*, 45. 1996. 1435-1438.

WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. *Report of a WHO consultation. Geneva, WHO Technical Report Series 894*. 2000.

WOZNIAK S. E., GEE L. L., WACHTEL M. S. & FREZZA E. E. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ?. *Digestive Diseases and Sciences*, 54 (9). 2009. 1847-1856.

YANG R. Z., LEE M. J., HU H., PRAY J., WU H. B., HANSEN B. C., SHULDINER A. R., FRIED S. K., McLENITHAN J. C. & GONG D. W. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 290. 2006. E1253-E1261.

YOUN B. S., KLOTING N., KRATZSCH J., LEE N., PARK J. W., SONG E. S., & BLUHER M. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 57 (2). 2008. 372-377.

ZHANG Y., PROENCA R., MAFFEI M., BARONE M., LEOPOLD L. & FRIEDMAN J. M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372. 1994. 425-432.

ZHU N., PANKOW J. S., BALLANTYNE C. M., COUPER D., HOOGEVEEN R. C., PEREIRA M., & SCHMIDT M. I. High-molecular-weight adiponectin and the risk of type 2 diabetes in the ARIC study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95 (11). 2010. 5097-5104.

Elektronické zdroje:

ALBRIGHT A. L. & STERM J. S. Adipose tissue. *Encyclopedia of Sports Medicine and Science*. 1998. [online]. [cit. 2014-03-11]. Dostupné z: Internet Society for Sport Science: <http://sportsoci.org>.

AUTOR NEUVEDEN. Anorexia Nervosa. *Sehha.com* [online]. [cit. 2013-09-21]. Dostupné z: <http://www.sehha.com/diseases/metabolic/Anorexia-Nervosa.htm>

AUTOR NEUVEDEN. Canadian scientists discover cause of high cholesterol. In: *SCIENCE CODEX* [online]. [cit. 2013-08-29]. Dostupné z: http://www.sciencecodex.com/canadian_scientists_discover_cause_of_high_cholesterol-101029

BAUER MEDIA PRAHA. JENPROZENY.CZ: Foto speciál: 9x šokující obezita. [online]. [cit. 2013-09-21]. Dostupné z: <http://www.jenprozeny.cz/pribehy/30080-fotospecial-9-x-sokujici-obezita>

ČEŠKA R., ŠTULC T., BÝMA S., KAREN I., SEIFERT B. & HERBER O. Dyslipidémie. *Evropské centrum pro medicínskou informatiku, statistiku a epidemiologii*. [online]. 2004 [cit. 2013-11-17]. Dostupné z: http://www.euromise.cz/health/recommendation/GuidelinesPR/dyslipidie_2004.html

HALE L. P. Introduction to Systemic Histology: Duke University. [online]. [cit. 2013-09-24]. Dostupné z: <http://pathology.mc.duke.edu/research/PTH225.html>

HALUZÍK M. V jakém vztahu je diabetes a tuková tkáň. *Medical Tribune*. [online]. 2011 [cit. 2014-05-08]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/22563-v-jakem-vztahu-je-diabetes-a-tukova-tkan>

KING M. W. Adipose Tissue: Not Just Fat. [online]. 2013 [cit. 2014-03-12]. Dostupné z: <http://themedicalbiochemistrypage.org/adipose-tissue.php>

ROSOLOVÁ H. Metabolický syndrom. *Remedia online: Editorial*, 2. [online]. 2006. [cit. 2013-11-20]

WHO. Overweight/Obesity. [online]. 2011. [cit. 2014-03-12]. Dostupné z: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/overweight_obesity/atlas

ŽĎÁRSKÁ D., SÝKORA M., KVAPIL M. LADA a Inzulínová rezistence. *Postgradualni medicina*, 7. [online]. 2001. [cit. 2013-11-20]. Dostupné z:
<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/lada-a-inzulinova-rezistence-139912>