

**UNIVERZITA KARLOVA**

**3. lékařská fakulta**

**Ruská 87, Praha 10, 100 00**

**Název práce: Etiopatogeneze a zdravotní rizika obezity: Některé aspekty úlohy adenovirové infekce a metabolického zdraví u adolescentů**

**Jméno autorky: MUDr. Irena Aldhoon Hainerová, Ph.D.**

**Instituce, na kterých byl výzkum prováděn:**

Klinika dětí a dorostu 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Endokrinologický ústav v Praze

**V Praze 2017**

# 1. Úvodní část

## 1.1 Referát

Rozvoj obezity je dán interakcí genetických, metabolických, sociálně ekonomických a environmentálních faktorů. V poslední době se i o některých infekcích uvažuje jako o možném etiopatogenetickém faktoru obezity. V roce 1980 byl poprvé izolován lidský adenovirus 36 (Adv36), který u řady zvířat navozuje obezitu. Kromě navýšení tělesné hmotnosti dochází u zvířat k řadě příznivých metabolických účinků, jakými jsou například snížená koncentrace lipidů a zvýšená inzulinová senzitivita. První výsledky potvrzující zvýšený výskyt obezity u lidí s pozitivními protilátkami proti Adv36 byly publikovány v roce 2005. Od té doby řada studií, převážně u dospělých, potvrdila asociaci adenovirové infekce se zvýšenou tělesnou hmotností. Výsledky asociací této infekce s kardiometabolickými ukazateli u lidí jsou nejednoznačné, nicméně i řada z nich potvrdila skutečnost, že adenovirová infekce 36 se pojí s nižším výskytem diabetes mellitus 2. typu a lepší inzulinovou senzitivitou u dospělých. Pouze ojedinělé studie se zabývaly vlivem lidského Adv36 na úspěšnost redukce tělesné hmotnosti v rámci intervenčních programů.

První část této habilitační práce shrnuje výsledky výzkumu zabývající se lidským Adv36 u kohorty českých dospívajících dětí. V první studii jsme potvrdili souvislost protilátek proti Adv36 s obezitou a nadváhou. Ukázalo se, že pozitivita protilátek proti Adv36 významně asociovala se zvýšenou tělesnou hmotností, s indexem tělesné hmotnosti, z-skóre tělesné výšky, s obvodem boků, celkovým a trunkálním tukem a s koncentracemi celkového cholesterolu a lipoproteinu o nízké hustotě. Pozitivita protilátek proti Adv36 rovněž souvisela s nižší glykemií.

Dále jsme se zaměřili na vyhodnocení příjmu energie a jednotlivých živin u dospívajících obézních dívek a odpovědi na měsíční redukční program. Nebyly prokázány žádné rozdíly v příjmu energie a živin mezi obézními dívkami s pozitivními či negativními protilátkami proti Adv36. Měsíční redukční program vedl u dívek s pozitivními protilátkami proti Adv36 k významně vyššímu snížení obvodu pasu a uchování podkožního tuku oproti dívkám s negativními protilátkami.

Druhá část habilitační práce je věnována jak přítomnosti, tak naopak i absenci kardiometabolických komplikací u obézních dospívajících. Je všeobecně známo, že obezita již v dětství a dospívání je spojena s řadou kardiometabolických komplikací včetně rozvoje diabetes mellitus 2. typu. Z tohoto důvodu jsme v kohortě českých adolescentů rozličných

kategorií tělesné hmotnosti zjišťovali výskyt diabetes mellitus 2. typu, porušené glykémie nalačno a inzulinové rezistence. Z našich závěrů vyplynulo, že diabetes mellitus 2. typu je u českých dospívajících včetně těch s obezitou diagnostikován pouze ve výjimečných případech. Na základě nálezů vyšší glykémie a vyšší prevalence porušené glykémie nalačno u chlapců bez ohledů na tělesnou hmotnost je možné konstatovat, že dospívající chlapci jsou oproti dospívajícím dívkám vystaveni vyššímu riziku poruch glukózového metabolismu. Současně obézní chlapci vykazovali vyšší stupeň inzulinové rezistence hodnocené podle koncentrace inzulinu a podle výše indexu homeostatického modelu inzulinové rezistence. V období dospívání jsme identifikovali hodnoty indexu homeostatického modelu inzulinové rezistence  $\geq 3,6$  pro dívky a  $\geq 4,4$  pro chlapce, jako hodnoty spojené se zvýšenými kardiometabolickými riziky. Analýza predikce indexu homeostatického modelu inzulinové rezistence ukázala, že mezi zásadní prediktory se řadí věk, index tělesné hmotnosti, poměr volného trijodtyroninu k volnému tyroxinu, koncentrace gamaglutamyltransferázy, triacylglycerolů a globulinu vázajícího pohlavní hormony.

Výzkumy z posledních několika let ukazují, že obezita není homogenní klinickou jednotkou ani z hlediska výskytu kardiometabolických komplikací. Část obézních jedinců i přes nadměrné zmnožení tělesného tuku nevykazuje metabolické komplikace či zvýšená rizika kardiometabolických onemocnění, hovoříme o tzv. metabolicky zdravé obezitě. Tři z našich studií byly věnovány výzkumu metabolicky zdravé obezity u dospívajících jedinců, jak z hlediska možných prediktorů ve vztahu k délce trvání obezity, tak i ve vztahu k životnímu stylu a hormonálním parametrům.

Výsledky jedné ze studií poukázaly na skutečnost, že časnější začátek obezity a její delší trvání u chlapců souvisely s rizikovým metabolickým fenotypem již v době dospívání. V další studii jsme zjistili souvislost metabolického zdraví u obézních adolescentů s antropometrickými a biochemickými parametry, ale pouze slabou asociací s většinou studovaných faktorů životního stylu. Koncentrace kyseliny močové vykazovala vztah k metabolickému zdraví u analýz srovnávající obézní metabolicky zdravé jedince s normálním obvodem pasu s obézními dětmi s vysoce rizikovým kardiometabolickým profilem. V poslední předložené studii přibližně polovina z vyšetřovaných obézních dospívajících vykazovala dostatečnou inzulinovou senzitivitu hodnocenou pomocí indexu homeostatického modelu inzulinové rezistence. U obou pohlaví koncentrace leptinu, adiponektinu, ghrelinu a globulinu vázajícího pohlavní hormony a poměry volného tyroxinu k tyrotropinu a leptinu k adiponektinu ovlivňovaly inzulinovou senzitivitu.

Obě námi studovaná témata jsou velmi aktuální s řadou neprobádaných oblastí. Jak antihyperglykemický účinek, tak i příznivé ovlivnění jaterního metabolismu prostřednictvím Adv36 představují možnost pro vývoj farmak jak k léčbě diabetes mellitus, tak i k léčbě jaterní steatózy. Identifikace dalších možných determinant metabolicky zdravé obezity by mohla pomoci k prevenci a event. i léčbě kardiometabolických komplikací u obézních jedinců. Dlouhodobé sledování jedinců s metabolicky zdravou obezitou může odhalit faktory určující perzistenci metabolického zdraví resp. přechod metabolicky zdravé obezity v metabolicky nezdravou obezitu.

**Klíčová slova:** adolescence, diabetes mellitus, index homeostatického modelu inzulinové rezistence, kardiometabolické komplikace, lidský adenovirus 36, metabolicky zdravá obezita, obezita, porušená glykémie nalačno, redukční program

## 1.2 Předmluva

Předkládaná habilitační práce čerpá ze souboru vyšetřených jedinců, který pochází z projektu Childhood Obesity Prevalence and Treatment (COPAT), který byl realizován na Endokrinologickém ústavu v Praze v období mezi srpnem 2008 a dubnem 2011. Tento projekt byl uskutečněn částečně ve spolupráci s Klinikou dětí a dorostu Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, která se následně podílela na vyhodnocení tohoto projektu. Studie byly provedeny a výsledky publikovány v letech 2012 – 2017. Významnou roli v mé výzkumné činnosti sehrálo klinické působení na Klinice dětí a dorostu Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, úzká spolupráce s Centrem pro diagnostiku a léčbu obezity Endokrinologického ústavu v Praze a s Virginia Obesity Research Institute v Richmondu ve Spojených státech amerických.

Cílem k provedení daných studií byla snaha ozřejmit roli adenovirové infekce 36 při rozvoji obezity a určit možné determinanty metabolického zdraví u českých dospívajících jedinců. Adenovirová infekce 36 byla zkoumána nejen ve vztahu k antropometrickým parametrům a k četným kardiometabolickým zdravotním rizikům u obézních dospívajících rozličných hmotnostních kategorií, ale i v souvislosti s účinností měsíčního redukčního programu u skupiny českých obézních dívek. Výsledky analýz ve vztahu k adenovirové infekci byly publikovány ve dvou cizojazyčných odborných člancích.

Pět studií se zabývalo problematikou poruchy glukózového metabolismu, prediktory inzulinové rezistence a metabolicky zdravou obezitou u dospívajících jedinců. Téma metabolicky zdravé obezity je zkoumáno z různých pohledů od laboratorních ukazatelů po faktory životního stylu. Každá studie uvedena v této habilitační práci zahrnuje stanovené cíle výzkumu, přehled metod, shrnutí výsledků a komentář. Následně je přiložen původní článek v originálním znění.

Naše studie byly finančně podpořeny Interní grantovou agenturou (NT/13792-4 a NT/12342-5/2011) a DRO (Endokrinologický ústav, 00 023 761) Ministerstva zdravotnictví České republiky, Norským finančním mechanismem (CZ0123) a PRVOUK P31. Všem těmto grantovým institucím patří upřímné poděkování.

Žádná z předložených studií by nebyla možná bez úzké spolupráce a podpory řady kolegů. Chtěla bych zejména poděkovat doc. MUDr. Vojtěchovi Hainerovi za neutuchající inspiraci, plodné diskuze, otevření nových obzorů v oboru obezitologie a motivaci pro vědeckou práci. Dále můj velký dík patří kolegyni a kamarádce RNDr. Hance Zamrazilové, se

kteřou jsme společně trávily mnoho času nad výsledky dat a diskuzemi ohledně jejich interpretace. Poděkování patří Ing. Martinovi Hillovi, DrSc. za pomoc při statistických analýzách a kolegyním Mgr. Lence Dušátkové, Ph.D. a Mgr. Barboře Sedláčkové za práci spojenou s projektem COPAT a za spolupráci při řešení jednotlivých studií. Dále bych ráda poděkovala pracovníkům Centra pro diagnostiku a léčbu obezity pod vedením prof. MUDr. Marie Kunešové, CSc., Oddělení klinické biochemie pod vedením RNDr. Michaely Vosátkové a Oddělení molekulární endokrinologie pod vedením Mgr. Josefa Včeláka v Endokrinologickém ústavu. Díky patří i vedení Endokrinologického ústavu jmenovitě Doc. RNDr. Běle Bendlové, CSc. za to, že mi bylo umožněno spolupracovat na projektu COPAT. Vědecká práce věnovaná adenoviru 36 byla provedená ve spolupráci s laboratoří v Richmondu pod vedením Dr. Richarda Atkinsona, který se řadí mezi hlavní průkopníky tzv. „infectobesity“. Osobní setkání či mailové komunikace s „Dickem“ pro mě byly vždy velkou inspirací a námětem pro další cesty v medicínském poznání. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat vedení 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, přednostovi Kliniky dětí a dorostu doc. MUDr. Felixovi Votavovi, Ph.D., a primáři Kliniky dětí a dorostu MUDr. Vladimíru Volfovi, Ph.D., za možnost propojení vědecké aktivity s klinickou činností.

Poděkování patří všem účastníkům studie COPAT a jejich rodičům, rovněž všem zdravotnickým pracovištím, která se do projektu COPAT zapojila (lázně, léčebny, ozdravovny, ambulance dětských endokrinologů a praktických lékařů pro děti a dorost). Závěrem bych chtěla poděkovat své rodině za podporu a porozumění.

### **1.3 Dedikace**

Tuto práci věnuji svému otci.

## 1.4 Obsah

1. Úvodní část	
1.1 Referát	1
1.2 Předmluva	4
1.3 Dedikace	6
1.4 Obsah	7
1.5 Soupis jednotlivých prací	10
1.6 Seznam ilustrací	11
1.7 Seznam tabulek	11
1.8 Seznam zkratk	12
2. Teoretická východiska a současný stav poznání	14
2.1 Prevalence obezity u dětí ve světě a v České republice	14
2.2 Faktory uplatňující se v patogenezi obezity kromě genetické predispozice, konzumace energeticky bohaté potravy a sedavého způsobu života	15
2.3 Infekce a obezita	16
2.3.1 Souvislost virových infekcí s obezitou u zvířecích modelů	16
2.3.2 Infekční onemocnění a obezita u lidí	17
2.3.3 Lidský adenovirus 36 u zvířat	18
2.3.4 Lidský adenovirus 36 u lidí	19
2.3.4.1 Lidský adenovirus 36 u lidí a jeho vztah k tělesné hmotnosti	19
2.3.4.2 Asociace lidského adenoviru 36 s kardiometabolickými rizikovými faktory	24
2.3.4.3 Longitudinální studie a intervenční programy ve vztahu k infekci adenovirem 36	25
2.3.5 Mechanismus působení lidského adenoviru 36	27
2.3.5.1 Adipogeneze a charakteristika tukové tkáně infikované lidským adenovirem 36	27
2.3.5.2 Lidský adenovirus 36 a zánětlivý proces	28
2.3.5.3 Lidský adenovirus 36 ve vztahu k inzulinové senzitivitě a nealkoholické steatóze jater	29
2.3.5.4 Lidský adenovirus 36 a antidiabetogenní působení	30



2.3.6	Závěr: Vakcinace a budoucnost výzkumu ve vztahu k lidskému adenoviru 36	31
2.4	Metabolicky zdravá obezita	32
2.4.1	Úvod do problematiky	32
2.4.2	Metabolicky zdravá obezita u dětí a dospívajících	33
2.4.3	Metabolicky zdravá obezita v dospělosti	35
2.4.4	Charakteristika metabolicky zdravé obezity	37
2.4.4.1	Tělesné složení a distribuce tělesného tuku	37
2.4.4.2	Genetická predispozice	39
2.4.4.3	Životní styl	40
2.4.4.4	Kardiorespirační zdatnost	42
2.4.5	Metabolicky zdravá obezita: dlouhodobé zdravotní komplikace a mortalita	42
2.4.5.1	Metabolicky zdravá obezita a rozvoj diabetes mellitus 2. typu	44
2.4.5.2	Metabolicky zdravá obezita a riziko vzniku hypertenze a infarktu myokardu	45
2.4.6	Stabilita metabolicky zdravé obezity v průběhu života	45
2.4.7	Přechod metabolicky rizikové obezity v metabolicky zdravou	46
2.4.8	Jak lépe definovat metabolicky zdravou obezitu a její stabilitu?	47
2.4.9	Závěry	47
3.	Cíle práce	49
4.	Popis metodiky společné pro všechny předložené studie	50
5.	Jednotlivé studie s komentářem	54
5.1	Publikace č. 1: Klinická a laboratorní charakteristika 1 179 českých adolescentů vyšetřených na přítomnost protilátek proti lidskému adenoviru 36	54
5.1.1	Cíle	54
5.1.2	Výsledky a diskuze	54
5.1.3	Text původní publikace	57
5.2	Publikace č. 2: Adenovirová infekce 36 a její role v energetickém příjmu a příjmu živin a v úspěšnosti redukčního programu u obézních dívek	64
5.2.1	Cíle	64
5.2.2	Výsledky a diskuze	64
5.2.3	Text původní publikace	66

5.3 Publikace č. 3: Glukózová homeostáza a inzulinová rezistence: prevalence, rozdíly mezi pohlavími a prediktory inzulinové rezistence u adolescentů	70
5.3.1 Cíle	70
5.3.2 Výsledky a diskuze	70
5.3.3 Text původní publikace	73
5.4 Publikace č. 4: Kardiometabolické zdraví u obézních dospívajících chlapců souvisí s délkou trvání obezity: Pilotní studie	82
5.4.1 Cíle	82
5.4.2 Výsledky a diskuze	82
5.4.3 Text původní publikace	84
5.5 Publikace č. 5: Inzulinová senzitivita a její vztah k hormonům u adolescentních chlapců a dívek	92
5.5.1 Cíle	92
5.5.2 Výsledky a diskuze	92
5.5.3 Text původní publikace	95
5.6 Publikace č. 6: Jsou tyreoidální hormony a tyreotropin asociovány s kardiometabolickými riziky a inzulinovou rezistencí u eutyreoidních jedinců?	104
5.6.1 Cíle	104
5.6.2 Výsledky a diskuze	104
5.6.3 Text původní publikace	105
5.7 Publikace č. 7: Vliv příjmu stravy, biochemických parametrů a faktorů životního stylu na metabolické zdraví u obézních dospívajících	111
5.7.1 Cíle	111
5.7.2 Výsledky a diskuze	111
5.7.3 Text původní publikace	114
6. Závěr	122
7. Literatura	125

## 1.5 Soupis jednotlivých prací

1. **Aldhoon-Hainerová I**, Zamrazilová H, Atkinson RL, Dušátková L, Sedláčková B, Hlavatý P, Lee ZP, Kunešová M, Hainer V. Clinical and laboratory characteristics of 1179 Czech adolescents evaluated for antibodies to human adenovirus 36. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38(2):285-91.
2. Zamrazilová H, **Aldhoon-Hainerová I**, Atkinson RL, Dušátková L, Sedláčková B, Lee ZP, Kunešová M, Hill M, Hainer V. Adenovirus 36 infection: a role in dietary intake and response to inpatient weight management in obese girls. *Int J Obes (Lond)*. 2015; 39(12):1757-60.
3. **Aldhoon-Hainerová I**, Zamrazilová H, Dušátková L, Sedláčková B, Hlavatý P, Hill M, Hampl R, Kunešová M, Hainer V. Glucose homeostasis and insulin resistance: prevalence, gender differences and predictors in adolescents. *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6(1):100.
4. Zamrazilova H, Weiss R, Hainer V, **Aldhoon-Hainerová I**. Cardiometabolic Health in Obese Adolescents Is Related to Length of Obesity Exposure: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(8):3088-95.
5. **Aldhoon-Hainerová I**, Zamrazilová H, Hill M, Hainer V. Insulin sensitivity and its relation to hormones in adolescent boys and girls. *Metabolism*. 2017; 67:90-98.
6. Hainer V, Zamrazilová H, **Aldhoon Hainerová I**. Jsou tyreoidální hormony a tyreotropin asociovány s kardiometabolickými riziky a inzulinovou rezistencí u eutyreoidních jedinců? *Vnitř Lék*. 2016; 62(9 Suppl 3):63-67.
7. **Aldhoon-Hainerová I**, Hainer V, Zamrazilová H. Impact of dietary intake, lifestyle and biochemical factors on metabolic health in obese adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; doi: 10.1016/j.numecd.2017.05.002. (v tisku)

## 1.6 Seznam ilustrací

<b>Číslo</b>		<b>Strana</b>
1	Adv36 zprostředkuje vycytávání glukózy nezávisle na inzulinu	31
2	Charakteristika metabolicky zdravé a nezdravé obezity	39

## 1.7 Seznam tabulek

<b>Číslo</b>		<b>Strana</b>
1	Publikované studie týkajících se Adv36 infekce u dospělých jedinců	20
2	Publikované studie týkajících se Adv36 infekce u dětí a dospívajících	23
3	Definice metabolického zdraví u dětí a dospívajících	34
4	Definice metabolického zdraví u dospělých	36
5	Definice metabolického syndromu podle kritérií Mezinárodní diabetické federace	52

## 1.8 Seznam zkratek

<b>Adv36</b>	Adenovirus 36
<b>ALT</b>	Alaninaminotransferáza
<b>AST</b>	Aspartátaminotransferáza
<b>BAI</b>	Body adiposity index
<b>BMI</b>	Index tělesné hmotnosti (body mass index)
<b>CDV</b>	Canine distemper virus
<b>CI</b>	Konfidenční interval
<b>COPAT</b>	Childhood Obesity Prevalence And Treatment projekt
<b>CRP</b>	C-reaktivní protein
<b>ČR</b>	Česká republika
<b>DEXA</b>	Duální rentgenová absorpciometrie
<b>DHEAS</b>	Dehydroepiandrosteron sulfát
<b>DNA</b>	Deoxyribonukleová kyselina
<b>E4orf1</b>	Early Region 4 open reading frame 1
<b>FFQ</b>	Food Frequency Questionnaire
<b>ft4</b>	Volný tyroxin
<b>ft3</b>	Volný trijodtyronin
<b>FSH</b>	Folikulostimulační hormon
<b>GLP-1</b>	Glukagonu podobný peptid 1 (glucagon-like peptide-1)
<b>GMT</b>	Gamaglutamyltransferáza
<b>HDL-C</b>	Lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein)
<b>HOMA-IR</b>	Index homeostatického modelu inzulinové rezistence
<b>CH</b>	Celkový cholesterol
<b>IFG</b>	Porušená glykémie nalačno (impaired fasting glucose)
<b>IGF-1</b>	Inzulinu podobný růstový faktor-I
<b>IGFBP-1</b>	Vazebný protein růstového faktoru-1 podobného inzulinu
<b>IL-6</b>	Interleukin-6
<b>IOTF</b>	International Obesity Task Force
<b>IPAQ</b>	International Physical Activity Questionnaire
<b>IR</b>	Inzulinová rezistence
<b>KVO</b>	Kardiovaskulární onemocnění
<b>LDL-C</b>	Lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein)
<b>LH</b>	Luteinizační hormon
<b>MCP-1</b>	Monocytární chemotaktický protein-1
<b>MNO</b>	Metabolicky nezdravá obezita
<b>MS</b>	Metabolický syndrom
<b>MZO</b>	metabolicky zdravá obezita
<b>NAFLD</b>	nealkoholická steatóza jater (non-alcoholic fatty liver disease)
<b>NF-κB</b>	Nukleární faktor κB
<b>NGT</b>	Normální glukózová tolerance (normal glucose tolerance)
<b>OR</b>	Poměr rizika (odd ratio)

<b>PAI-1</b>	Plasminogen activator inhibitor-1
<b>PI3K</b>	Fosfatidylinositol-3-kináza
<b>PTEN</b>	Tumor-supresor phosphatase and tensin homologue
<b>RNA</b>	Ribonukleová kyselina
<b>RR</b>	Poměr rizika (risk ratio)
<b>SHBG</b>	Globulin vázající pohlavní hormony
<b>T2DM</b>	Diabetes mellitus 2. typu
<b>TG</b>	Triacylglyceroly
<b>TK</b>	Krevní tlak
<b>TKd</b>	Krevní tlak systolický
<b>TKs</b>	Krevní tlak diastolický
<b>TNF-alfa</b>	Tumor nekrotizující faktor-alfa
<b>TSH</b>	Tyrotropin
<b>USA</b>	Spojené státy americké (United States of America)
<b>VEGF</b>	Vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
<b>VLDL</b>	Lipoproteinů o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein)
<b>WC</b>	Obvod pasu
<b>WHO</b>	Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)
<b>WHR</b>	Poměr obvodu pasu k obvodu boků (waist-to-hip ratio)
<b>WHtR</b>	Poměr obvodu pasu k výšce (waist-to-height ratio)

## 2. Teoretická východiska a současný stav poznání

### 2.1 Prevalence obezity u dětí ve světě a v České republice

Nadměrná tělesná hmotnost u dětí a dospělých představuje nejen významný zdravotní, ale i socioekonomický problém. Prevalence obezity dosáhla celosvětově rozměrů epidemie a postihuje jak rozvinuté země, tak řadu rozvojových zemí. Za poslední čtyři desetiletí došlo ke změně zastoupení počtu jedinců s podváhou oproti těm s nadměrnou tělesnou hmotností. V minulosti byla prevalence podvýživy dvojnásobná oproti výskytu obezity. Naopak dnes počet obézních jedinců převyšuje počet těch s podvýživou, a to kromě některých oblastí Asie a subsaharské Afriky.<sup>1</sup> Výzkum trendu indexu tělesné hmotnosti (BMI, body mass index) zahrnující více jak 19,2 miliónů dospělých zjistil, že v roce 2014 převýšila prevalence obezity výskyt podvýživy u žen v 68 % a u mužů v 83 % zemí, které se zúčastnily daného šetření.<sup>1</sup> Podle některých statistických údajů je například ve Spojených státech amerických (USA) nárůst tělesné hmotnosti zaznamenán více jak 100 let.<sup>2</sup> K výraznějšímu nárůstu prevalence obezity došlo zejména od 70. a 80. let minulého století.<sup>3</sup> Oproti roku 1980 se celosvětová prevalence obezity více jak zdvojnásobila. V roce 2014 více jak 1,9 biliónů dospělých trpělo nadváhou a z nich 600 miliónů bylo obézních.<sup>4</sup> Z toho vyplývá, že až 39 % jedinců starších 18 let mělo nadváhu a 13 % bylo obézních. Dle výsledků Eurostatu z října 2016 se ukazuje, že průměrná prevalence obezity ve všech zemích Evropské Unie je 15,9 %.<sup>5</sup> Předpovídá se, že do roku 2030 bude na světě kolem jednoho biliónu dospělých jedinců obézních, což představuje asi 20 % z celkové populace.<sup>6</sup> Některé studie naopak uvádějí, že v posledních 10 letech došlo v rozvinutých zemích k určité stabilizaci nebo dokonce i k poklesu výskytu obezity jak u dětí, tak dospělých.<sup>7-9</sup>

Nejenom obezita u dospělých je problém, ale i výskyt obezity u dětí se zvyšuje. Přibližně jedna čtvrtina dětí na celém světě trpí nadváhou či obezitou.<sup>8, 10</sup> Prevalence nadváhy a obezity u dětí se celosvětově více než ztrojnásobila v průběhu dvou dekád. Od roku 1990 dochází celosvětově k vzestupu prevalence obezity zejména u předškolních dětí.<sup>11</sup> Podle posledních údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2014 mělo na světě 41 miliónů dětí mladších 5 let nadváhu nebo obezitu.<sup>4</sup> V České republice (ČR) se problém nadváhy a obezity týká i dětské a dospívající populace. Celonárodní antropologické výzkumy započaté v roce 1951 přinesly řadu výsledků na základě, kterých je možné srovnávat vývoj prevalence nadváhy a obezity u dětí a dospívajících. Od roku 1951 do roku 2001 se výskyt nadváhy a obezity například u českých 7letých dětí kontinuálně zvyšoval.<sup>12</sup> V roce 2001 byl výskyt nadváhy a obezity ve věkové skupině 5–17letých 13 %. Nicméně při použití kritérií

International Obesity Task Force (IOTF) dosahoval výskyt nadváhy a obezity u českých dívek 17 % a u chlapců 25 %.<sup>13</sup> Data získána v rámci WHO studie Childhood Obesity Surveillance Initiative v letech 2008 a 2010 poukázala na to, že stoupající trend ve výskytu nadměrné tělesné hmotnosti u 7letých dětí se částečně zastavil.<sup>14</sup> Poslední průzkum v rámci Celonárodního antropologického výzkumu se uskutečnil v roce 2001. Kromě menších výzkumů nejsou k dispozici aktuální data, která by sledovala současný trend vývoje prevalence nadváhy a obezity u dětské populace. V epidemiologické části projektu Childhood Obesity Prevalence And Treatment (COPAT) bylo vyšetřeno 1 533 adolescentů (786 dívek, 706 chlapců) ve věku 13,0–17,9 let. Prevalence nadváhy a obezity dosahovala u dívek 22,9 % a u chlapců 25 %.<sup>15</sup>

## **2.2 Faktory uplatňující se v patogenezi obezity kromě genetické predispozice, konzumace energeticky bohaté potravy a sedavého způsobu života**

Obezita jako multifaktoriální onemocnění je dána interakcí genetických, metabolických, sociálně ekonomických a environmentálních faktorů a je charakterizována nadměrnou akumulací tukové tkáně.<sup>16</sup> Tělesná hmotnost je významně ovlivněna genetickými faktory. Studie jak monozygotních dvojčat, tak adoptovaných dětí ukázaly vyšší korelaci BMI s biologickými než s adoptivními rodiči.<sup>17, 18</sup> A proto genetická predispozice oproti faktorům prostředí má v rozvoji nadměrné tělesné hmotnosti zásadní vliv. Udává se, že genetické faktory ovlivňují hodnotu BMI ze 40 – 70 %.<sup>19</sup> Geny mají vliv jak na energetický příjem, pocit sytosti a preferenci pokrmů a energetický výdej, tak na změnu tělesné hmotnosti, resp. obsahu tělesného tuku v odpověď na pozitivní nebo negativní energetickou bilanci.<sup>20, 21</sup>

Nárůst výskytu nadměrné tělesné hmotnosti v posledních dekádách nicméně nemohl být způsobem změnou genetické výbavy. Celosvětový nárůst výskytu obezity je především dáván do souvislosti se změnami prostředí, které mají za následek zvýšenou konzumaci potravy o vysokém energetickém obsahu a sedavý způsob života. Pozitivní energetická bilance, zejména pak u geneticky predisponovaných jedinců, vede k nárůstu množství tělesného tuku. Řada odborníků nesdílí názor, že epidemie obezity je dána jenom konzumací nezdravých potravin v důsledku marketingových praktik (instalace prodejních automatů ve školách, zvětšení porcí v restauracích, větší dostupnost zařízení rychlého občerstvení a sladkých nápojů atd.) a snížením pohybové aktivity (automatizace a robotizace pracovního



procesu, nárůst hodin strávených u televize, počítače a mobilu atd.). Keith s kol. v rámci přehledového článku o dalších možných etiopatogenetických faktorech obezity shrnuje, že neexistují jasně podložená data, která by roli výše uvedených faktorů v rámci jak asociačních, tak intervenčních studií jasně prokázala.<sup>22</sup> Autoři apelují na to, aby při výzkumu etiopatogeneze obezity nebyly opomíjeny další možné faktory. Těchto kauzálních faktorů je známa více než osmdesát.

Mezi tyto faktory se řadí intrauterinní programování, mezigenerační vlivy, vyšší věk matek při porodu, prenatalní a postnatální epigenetické faktory (např. výživa rodičky, charakter výživy v časném postnatálním období), nedostatečná délka spánku, charakter střevní mikroflóry, endokrinní disruptory a polutanty vnějšího prostředí, inadekvátní ovlivňování zevní teploty (např. používáním klimatizace či přetápění), zanechání kouření, některá farmaka (některá neuroleptika, antidepresiva, antidiabetika, antihistaminika apod.), demografické změny (zastoupení etnik a věkových kategorií), cílený výběr partnerů (tzv. „assortative mating“ tj. častější sňatky mezi obézními jedinci) a některé infekce.<sup>22</sup> Je nutno uvažovat o možných interakcích mezi jednotlivými faktory a jejich vzájemným vlivem na tělesnou hmotnost. Zdůrazňuje se, že lékaři musí v péči o obézního pacienta cíleně pátrat po širší škále možných etiopatogenetických faktorech, přičemž výzkumné týmy by se měly zaměřit ve svých studiích na méně známé etiopatogenetické faktory a být otevřeni novým hypotézám.<sup>22, 23</sup>

## **2.3 Infekce a obezita**

### **2.3.1 Souvislost virových infekcí s obezitou u zvířecích modelů**

Výzkum infekce v patogenezi obezity začal experimentálními studiemi již před 30 lety.<sup>24</sup> U šesti infekčních agens byla u zvířat popsána souvislost s rozvojem obezity.<sup>25, 26</sup> V roce 1982 prokázal Lyons s kol., že Canine distemper virus (CDV) způsobuje u myši encefalitidu s následným zvětšením tukových buněk a rozvojem obezity.<sup>27</sup> CDV se řadí k paramyxovirům, stejně jako virus spalniček, u kterého však nebyla prokázána souvislost s nárůstem tělesné hmotnosti. Mechanismus účinku CDV byl později objasněn. U myši nakažených touto infekcí byly detekovány nižší hladiny cirkulujících katecholaminů a snížená exprese řady neuropeptidů a receptoru pro leptin v hypotalamu.<sup>28, 29</sup> Rous-associated virus-7 se řadí mezi ptačí retroviry a je častou infekcí u kuřat.<sup>30</sup> Postižená kuřata jsou obézní, mají porušený růst, ataxii, lymfoblastickou infiltraci štítné žlázy a pankreatu, steatózu jater,

hyperurikémii a hyperlipidémií.<sup>30</sup> Borna disease virus navozuje degeneraci mozkových struktur a obezitu u krys s lymfomonocytární infiltrací hypotalamu. Zvířata s touto infekcí dále vykazují hyperplazii ostrůvků pankreatu, mají zvýšené koncentrace triacylglycerolů (TG) a glukózy v krvi.<sup>25, 31</sup>

U myši a křečků byl prokázán rozvoj obezity po inokulaci priony.<sup>32</sup> Infekce priony u makaků vyvolala během 1,5 roku rychlý vzestup tělesné hmotnosti.<sup>33</sup> V této studii se ukázalo, že priony se akumulovaly v gastrointestinálním traktu a zřejmě způsobily pokles množství buněk produkujících glucagon-like peptide-1 (GLP-1). GLP-1 je hormon gastrointestinálního traktu, který potlačuje chuť k jídlu a příznivě ovlivňuje glukózovou homeostázu.<sup>34</sup> Z výše uvedeného lze soudit, že porucha sekrece tohoto hormonu navozená priony zřejmě vedla k rozvoji obezity. Od 90. let minulého století byl studován vliv adenovirů na tukovou tkáň. Poprvé byl prokázán adipogenní vliv ptačího adenoviru SMAM-1 u kuřat.<sup>35</sup> U infikovaných kuřat došlo ke zmnožení viscerálního tuku a tukové infiltraci jater, ale paradoxně ke snížení koncentrací sérových lipidů oproti neinfikovaným kuřatům.<sup>35, 36</sup>

### **2.3.2 Infekční onemocnění a obezita u lidí**

Až od 80. let minulého století se začalo o infekci zvažovat jako o jednom z možných patogenetických faktorů obezity i u lidí.<sup>37</sup> Od té doby se poukazuje na úlohu infekce nejen při rozvoji obezity, ale i při rozvoji zdravotních rizik, které obezitu provází. Role infekce v souvislosti s obezitou je zřejmě dvojitá.<sup>37</sup> Infekce může přispívat k rozvoji obezity. Na druhé straně může obezita díky porušené imunitě ovlivňovat náchylnost k některým infekčním onemocněním.<sup>38</sup> Bylo ukázáno, že obézní jedinci jsou náchylnější k rozvoji infekčních onemocnění.<sup>39, 40</sup> U obézních pacientů se častěji rozvinou nozokomiální nákazy. Dále bylo prokázáno zvýšené riziko infekce *Helicobacter pylori* a častější výskyt komplikací spojených s pandemickou chřipkou včetně zvýšené úmrtnosti.<sup>41</sup> Děti s nadměrnou hmotností měly třikrát vyšší riziko nákazy *Neisseria meningitis* oproti štíhlým vrstevníkům.<sup>42</sup> Zároveň se ukazuje, že jedinci s těžším stupněm obezity mají závažnější průběh infekčního onemocnění.<sup>43, 44</sup>

Na druhou stranu, výsledky studií z posledních několik let prokázaly, že některé infekce mohou souviset se vznikem obezity.<sup>24, 37</sup> Infekce způsobené bakterií *Chlamydia pneumoniae* souvisely s výší BMI, velikostí částic lipoproteinu o nízké hustotě (low density lipoprotein, LDL-C), inzulinémií a s množstvím tělesného tuku.<sup>45, 46</sup> Dřívější studie poukázaly na to, že jedinci s kombinovanou séropozitivitou *Helicobacter pylori* a *Chlamydia pneumoniae* jsou kromě vyššího věku a nižšího socioekonomického postavení charakterističtí

vyšším BMI a vyšší koncentrací inzulinu nalačno.<sup>47</sup> Současná přítomnost protilátek proti oběma těmto bakteriím synergicky zvyšovala riziko nadváhy (poměr rizika - OR - 2,54).<sup>48</sup> Byla potvrzena nejen souvislost pozitivita protilátek typu imunoglobulinu G proti *Chlamydia pneumoniae* s BMI, ale i souvislost s obvodem pasu a boků.<sup>49</sup> U těchto dvou bakteriálních infekcí nelze jednoznačně potvrdit jejich roli v rozvoji obezity, jelikož dosud chybí experimentální modely, které by potvrdily jejich vliv na zmnožení tělesného tuku. Jak bylo řečeno, potvrzené asociace těchto infekcí s BMI mohou být způsobené větší predispozicí obézních jedinců k těmto infekcím.

### 2.3.3 Lidský adenovirus 36 u zvířat

Pomocí polymerázové řetězové reakce bylo dosud identifikováno 54 typů lidských adenovirů.<sup>50</sup> Většina infekcí lidskými adenoviry vede k respiračním onemocněním, ale může se projevit i jako gastroenteritida, kerato/konjunktivitida, močová či pohlavní infekce.<sup>25, 51, 52</sup> Cesty přenosu jsou přímým kontaktem, orofekální či kontaminovanou vodou. Adenovirus 5 a 37 zvýšily množství tukové tkáně u zvířat.<sup>53</sup> Na druhé straně lidský adenovirus 2 a 31 neovlivnily adipogenezi u zvířat.

V roce 1980 byl poprvé izolován lidský adenovirus 36 (Adv36) ze stolice dívky s diabetes mellitus, která trpěla enteritidou.<sup>54</sup> Adv36 je doposud nejvíce prostudován ve vztahu k rozvoji obezity i pro to, že neutralizační protilátky proti Adv36 jsou specifické a že existuje jen minimální zkřížená reaktivita s ostatními lidskými adenoviry.<sup>55-57</sup> Je pochopitelné, že nelze zjišťovat vliv injikovaného Adv36 u lidí, a proto se tento výzkum vede na řadě zvířat včetně primátů.<sup>58</sup> Lidský Adv36 navozuje obezitu u kuřat, myši a opic a obdobně jako u SMAM-1 viru významně snižuje koncentrace celkového cholesterolu (CH) a TG<sup>26, 58-60</sup>. Dhurandhar s kol. prokázal souvislost mezi infekcí lidským Adv36 u makaků a sníženou glykemií nalačno.<sup>61</sup> Po inokulaci kuřat lidským Adv36 buď sdílením jedné klece či infikovanou krví byl výskyt obezity 3-5,6krát vyšší oproti kontrolní skupině.<sup>62</sup> Virovou deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) Adv36 bylo možné detekovat v krvi infikovaných kuřat až po dobu 25 dnů. Longitudinální studie u primátů prokázala, že oproti kontrolní skupině došlo po nákaze Adv36 u makaků k nárůstu tělesné hmotnosti o 15-30 % a k signifikantnímu snížení koncentrace CH.<sup>58</sup> Pasarica s kol. zjistil, že krysy infikované Adv36 mají kromě vyšší tělesné hmotnosti i vyšší inzulinovou senzitivitu a zvýšené vychytávání glukózy.<sup>60</sup> Krysy inokulované Adv36 měly detekovatelnou virovou messenger ribonukleovou kyselinu (RNA) a DNA v játrech, mozku a tukové tkáni stejně tak jako infikované opice.<sup>58</sup>

## 2.3.4 Lidský Adv36 u lidí

### 2.3.4.1 Lidský adenovirus 36 u lidí a jeho vztah k tělesné hmotnosti

Souvislost mezi obezitou u lidí a adenovirovou infekcí byla poprvé prokázána v Bombaji při infekci ptačím adenovirem SMAM-1.<sup>36</sup> Jedinci s pozitivními protilátkami proti SMAM-1 měli oproti jedincům, kteří měli tyto protilátky negativní, signifikantně vyšší tělesnou hmotnost (95,1 vs. 80,1 kg,  $p < 0,02$ ) a BMI (35,3 vs. 30,7 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). Obdobně jako u kuřat byly i u lidí infikovaných virem SMAM-1 významně nižší koncentrace CH ( $p < 0,02$ ) a TG ( $p < 0,001$ ) v séru.<sup>36</sup>

Co se týká lidských adenovirů, i přes studium šesti subtypů v souvislosti s obezitou, přesvědčivé a nejpočetnější studie prokazující asociaci s obezitou jsou především u Adv36.<sup>36, 59, 63, 64</sup> Infekce Adv36 u lidí se prokazuje zejména přítomností neutralizačních protilátek.<sup>65</sup> Izolace virové DNA Adv36 v tukové tkáni se podařila pouze ve výjimečných případech.<sup>66-68</sup> Ponteriová s kol. prokázala přítomnost adenovirové DNA v tukové tkáni u 4 z 21 dospělých jedinců s nadváhou či obezitou.<sup>68</sup> Studie provedená u tureckých dospělých neprokázala virovou DNA v žádném ze vzorků tukové tkáně.<sup>69</sup> Neschopnost prokázat infekci Adv36 v tukové tkáni pomocí polymerázové řetězové reakce může být dána i tím, že bylo použito menší množství tukové tkáně oproti předchozím studiím (10 vs. 1000 mg).<sup>70</sup> DNA Adv36 byla zjištěna u polymorbidního obézního diabetika s nápadným zmnožením viscerálního tuku v oblasti krku a po stranách hrudníku, avšak s minimálním množstvím podkožního tuku na horních končetinách a na břiše.<sup>67</sup> Pacient měl zároveň velmi nízké hladiny sérových lipidů. Autoři spekulovali, že rozvoj této atypické viscerální obezity by mohl souviset s Adv36 infekcí.<sup>67</sup>

První výsledky potvrzující zvýšený výskyt obezity u jedinců s pozitivními protilátkami proti Adv36 byly publikovány v roce 2005.<sup>65</sup> Souvislost Adv36 infekce s obezitou byla následně prokázána ve většině studií jak u dospělých (Tabulka 1), tak i u dětí (Tabulka 2). Přítomnost protilátek proti Adv36 se u dospělých obézních jedinců ve studiích významně liší (Tabulka 1). Rozdíly jsou i v prevalenci séropozitivity Adv36 u neobézních dospělých jedinců, která je nicméně nižší než u obézních (Tabulka 1). I když většina studií u dospělých potvrdila asociaci přítomnosti protilátek proti Adv36 s obezitou, studie Brodericka s kol. a Goosense s kol. tuto asociaci nenašly.<sup>71, 72</sup> První zmiňovaná studie byla provedená na příslušnících amerického vojenského personálu v San Diegu a našla pouze asociaci pozitivních protilátek proti Adv36 s pohlavím, rasou a věkem.<sup>71</sup> Ve studii Goosense s kol. nebyl nalezen rozdíl v prevalenci séropozitivity Adv36 u 509 osob z Belgie a Holandska

rozdělených podle výše BMI.<sup>72</sup> Autoři této studie též neprokázali přítomnost adenovirové DNA ve viscerálním tuku 31 těžce obézních pacientů, což mohlo být způsobené i tím, že k analýze bylo použito malé množství tukové tkáně.<sup>67</sup> Kritici poslední zmiňované studie poukazovali i na možnost falešné séronegativity z důvodu použití nevhodné králičí protilátky a opakovaného rozmrazování a zmrazování analyzovaných vzorků. Longitudinální finská studie nenašla žádné rozdíly v dospělosti, jak ve výši BMI, tak ani obvodu pasu mezi jedinci s pozitivními vs. negativními protilátkami proti Adv36.<sup>73</sup> Nicméně u těch, kteří v průběhu života výrazněji zvýšili svoji tělesnou hmotnost, byla v dospělosti vyšší pravděpodobnost Adv36 séropozitivity. Na druhé straně, nedávná studie potvrdila riziko váhového přírůstku u jedinců s pozitivními protilátkami proti Adv36 u dospělých jedinců, ale nikoliv u dětí.<sup>74</sup>

**Tabulka 1** Publikované studie týkající se Adv36 infekce u dospělých jedinců (řazeno chronologicky, upraveno podle Ponteriové<sup>68</sup> a Karamesa<sup>75</sup>)

Země vyšetřovaných jedinců <small>Literární odkaz</small>	Vyšetřovaní jedinci	Vyšetřované parametry	Prevalence Adv36 pozitivity	Ostatní nálezy
USA <sup>65</sup>	360 OB 142 non-OB 89 párů dvojčat	BMI, TG, CH, tělesné složení (BIA, DEXA)	OB: 30,0 % non-OB: 11,0 % Dvojčata: 22,0 %	Adv36+ nižší CH a TG, vyšší BMI a množství tělesného tuku
Itálie <sup>76</sup>	68 OB 135 non-OB	BMI, TG, CH, LDL-C, HDL-C, glykémie, inzulinémie, HOMA-IR, TK, WHR, tělesné složení (BIA)	OB: 64,7 % non-OB: 32,6%	Adv36+ vyšší BMI, TK, WHR, inzulin, HOMA-IR, TG a nižší HDL-C
USA <sup>71</sup>	146 OB 147 non-OB	BMI, CH, TG, LDL-C, HDL-C	OB: 34,3 % non-OB: 38,8 %	Adv36+ vyšší frekvence u žen
Itálie <sup>77</sup>	65 s NAFLD 114 bez NAFLD	BMI, TG, CH, LDL-C, HDL-C, glykémie, sonografie jater	NAFLD: 32 % bez NAFLD: 46 %	Adv36+ vyšší BMI, vyšší množství tělesného tuku, nižší riziko NAFLD
USA <sup>78</sup>	HERITAGE Family Study (n = 671) PBRC Study (n = 206)	Inzulinémie, glykémie, inzulinová senzitivita, glukózový toleranční test, HOMA-IR, množství intrahepatálního tuku	HERITAGE Family Study: 13,6 % PBRC Study: 17,9 %	Adv36+ lepší glukózový metabolismus, vyšší inzulinová senzitivita, nižší HOMA-IR, nižší množství intrahepatálního tuku

Holandsko <sup>72</sup>	136 OB 281 non-OB 92 neznámé BMI	BMI	Celkově: 5,5 % OB: 6,1 %	Nepotvrzena asociace mezi Adv36+ a obezitou
Jižní Korea <sup>79</sup>	180 OB 180 OW 180 NW	BMI, TG, CH, HDL-C, glykémie, TK, WC	OB: 30,0 % OW: 40,0 % NW: 32,8 % non-OB: 36,0 %	Adv36+ OW: nižší hmotnost, výška, WC a TG NW+OB: nižší TG, vyšší HDL OB: vyšší CH
Itálie <sup>80</sup>	62 OW/OB s NAFLD	BMI, TG, CH, LDL-C, HDL-C, glykémie, inzulinémie, ALT, AST, GMT, ALP, HOMA-IR, sonografie jater, tělesné složení (BIA), roční redukční režim	40,3 %	Adv36+ vyšší redukce BMI, HOMA-IR a zlepšení steatózy
Švédsko <sup>81</sup>	1522 nediabetiků 89 anonymních dárců	BMI, TG, CH, LDL-C, HDL-C, glykémie, inzulinémie	7,2 % v letech 1992-98 17,6 % v letech 2002-06 u štíhlých jedinců	Adv36+ vyšší výskyt těžké obezity u žen, snížené riziko hyperlipidémie
USA <sup>82</sup>	San Antonio Family Heart Study (n = 1400)	BMI, glykémie, inzulinémie, tělesné složení (BIA), sledování po dobu 10 let	Všeobecně: 14,5 %	Adv36+ větší množství tukové tkáně Za cca 10 let: Adv36+ vyšší nárůst tukové tkáně, nižší inzulin, lepší glukózový metabolismus
USA <sup>83</sup>	115 žen (věk 18-19 let)	Tělesné složení a kostní síla (DEXA)	52 % s průměrným množstvím tukové tkáně 64 % s nadměrným množstvím tukové tkáně	Adv36+ snížená kostní síla u těch s nadměrným množstvím tukové tkáně
USA <sup>84</sup>	500 (18-22 let)	Retrospektivní hodnocení změny BMI	20,8 %	Adv36+ neasociovalo s vyšším BMI na začátku, vyšší riziko vzniku OW/OB zejména u NW jedinců
Čína <sup>85</sup>	90 OB 95 non-OB	Makrofágy CD68, adiponektin,		Adv36+ vyšší hladiny i genová exprese

		visfatin a genová exprese		adiponektinu a visfatinu, vyšší exprese makrofágů CD 68
Turecko <sup>75</sup>	80 OB 50 non-OB	CH, LDL-C, TG, TNF-alfa, IL-6, leptin	OB: 17,5 % non-OB: 4,0 %	Adv36+ nižší leptin
Turecko <sup>69</sup>	49 OB 49 non-OB	CH, TG, leptin, adiponektin	12,2 %	Adv36+: vyšší leptin, nižší adiponektin
Finsko <sup>73</sup>	449 longitudinální studie v průměrné délce sledování 29,4 let	BMI, CH, LDL-C, HDL-C, TG, glykémie, inzulinémie, TK, hsCRP, WC	NW→NW: 11,6 % NW→OB: 21,3 %	Nebyl rozdíl mezi BMI ani WC v dospělosti Vyšší pravděpodobnost Adv36+ v dospělosti u těch, kteří měli vyšší nárůst hmotnosti v průběhu života

*Zkratky:* Adv36, adenovirus 36; ALT, alaninaminotransferáza; ALP, alkalická fosfatáza; AST, aspartátaminotransferáza; BIA, bioelektrická impedance; BMI, index tělesné hmotnosti (body mass index); DEXA, duální rentgenová absorpciometrie; GMT, gama glutamyltransferáza; HDL-C, lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein); HOMA-IR, index homeostatického modelu inzulinové rezistence; hsCRP, vysoce senzitivní C-reaktivní protein; CH, celkový cholesterol; IL-6, interleukin-6; LDL-C, lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein); NAFLD, nealkoholická steatóza jater (non-alcoholic fatty liver disease); non-OB, neobézní jedinci; NW, jedinci s normální tělesnou hmotností; OB, jedinci s obezitou; OW, jedinci s nadváhou; TG, triacylglyceroly; TK, krevní tlak; TNF-alfa, tumor nekrotizující faktor-alfa; WC, obvod pasu (waist circumference); WHR, poměr obvodu pasu k obvodu boků (waist-to-hip ratio).

Studie prováděné na dětech a dospívajících ukázaly, že i zde existují významné rozdíly, jak v prevalenci pozitivních protilátek proti Adv36 u obézních, tak i u neobézních jedinců (obézní od 22 do 59 %; neobézní od 6 do 41 %, Tabulka 2). V rámci studií u dětí pouze studie Bergera s kol. neprokázala souvislost mezi Adv36 séropozitivitou a množstvím tukové tkáně měřené duální rentgenovou absorpciometrií (DEXA).<sup>86</sup> Byly publikovány dvě metaanalýzy shrnující výsledky doposud provedených studií.<sup>87, 88</sup> Závěr první metaanalýzy na více jak 10 tisících jedincích potvrdil asociaci infekce Adv36 s rizikem obezity.<sup>87</sup> Oproti štíhlým kontrolám měli obézní jedinci vyšší riziko infekce Adv36 [OR 2,0; 95% konfidenční interval (CI): 1,46 - 2,74; p < 0,001]. Poměr rizika u Adv36 infekce byl pro obezitu 1,77 pro dospělé a 2,26 pro děti. Z-skóre BMI u Adv36 séropozitivních dětí bylo vyšší, avšak nedosahovalo statistické významnosti. Dle druhé metaanalýzy infekce Adv36 rovněž zvyšovala riziko rozvoje obezity (OR 1,60; 95% CI: 1,14-2,25; p < 0,01) a to zejména u dětí (OR 1,95; 95% CI: 1,3-2,85; p < 0,01).<sup>88</sup>

**Tabulka 2** Publikované studie týkající se Adv36 infekce u dětí a dospívajících (řazeno chronologicky, upraveno podle Ponteriové<sup>68</sup> a Karamesa<sup>75</sup>)

Země vyšetřovaných jedinců <small>Literární odkaz</small>	Vyšetřovaní jedinci	Vyšetřované parametry	Prevalence Adv36 pozitivity	Ostatní nálezy
Jižní Korea <sup>89</sup>	83 OW/OB (14,8 ± 1,9 let)	BMI, CH, glykémie, TK, WC	OW/OB: 30,0 %	Adv36+ vyšší z-BMI, vyšší WC
USA <sup>90</sup>	67 OB 57 non-OB (8-18 let)	BMI, WC, WHtR	OB: 22,0 % non-OB: 7,0 %	OB Adv36+ vyšší hmotnost, BMI, WC a WHtR
Jižní Korea <sup>91</sup>	259 OB, 59 non-OB (6-15 let)	BMI, TG, CH, LDL-C, HDL-C, glykémie, TK, WC, tělesné složení (BIA)	OB: 28,6 % non-OB: 13,6 %	Adv36+ vyšší prevalence obezity; OB Adv36+ vyšší CH, LDL-C a TG
USA <sup>78</sup>	MET Study (n = 45 prepubertálních) VIVA LA FAMILIA Study (n = 585 Hispánci)	Inzulinémie, glykémie, inzulinová senzitivita, glukózový toleranční test, HOMA-IR, množství intrahepatálního tuku pomocí počítačové tomografie	MET Study: 22,2 % VIVA LA FAMILIA Study: 7,2 %	Adv36+ lepší glukózový metabolismus, vyšší inzulinová senzitivita, nižší HOMA-IR, nižší množství intrahepatálního tuku
Švédsko <sup>81</sup>	221 OW/OB (10-18 let) 203 NW (16-17 let)	BMI, TG, CH, LDL-C, HDL-C, glykémie, inzulinémie	OW/OB: 28,8 % NW: 20,1 %	Adv36+ vyšší výskyt obezity u dětí
USA <sup>92</sup>	13 OB adolescenti	BMI	46,2 %	Adv36+ vyšší BMI
USA <sup>93</sup>	73 (10-17 let)	BMI, CH, HDL-C, LDL-C, glykémie, 4 týdenní redukční program	23,3 %	Adv36+ nižší CH, TG, nižší redukce BMI
Mexiko <sup>94</sup>	82 OB 75 non-OB (6-11 let)	BMI, tělesné obvody, kožní řasy, CH, LDL-C, HDL-C, TG, inzulinémie, glykémie, HOMA-IR, TK	Celkově: 73,9 % OB: 58,6 % non-OB: 41,4 %	Adv36+ souvislost s obezitou, nižším HDL-C a vyšším rizikem čtyř metabolických abnormalit
USA <sup>86</sup>	291 (9-13 let)	TNF-alfa, IL-6, VEGF, MCP-1, tělesné složení (DEXA)	42,0 %	Adv36+ vyšší TNF-alfa, IL-6 a VEGF
Turecko <sup>95</sup>	120 (OB vs. non-	CH, LDL-C,	OB: 26,6 %	Adv36+ vyšší



Turecko <sup>75</sup>	OB, BMI 95. percentil 146	HDL-C, TG, leptin CH, LDL-C, TG, TNF-alfa, IL-6, leptin	Non-OB: 10,0 % OB: 27,1 % non-OB: 6,0 %	adiponektin, visfatin Adv36+ nižší leptin
-----------------------	------------------------------	--	---	--

*Zkratky:* Adv36, adenovirus 36; BIA, bioelektrická impedance; BMI, index tělesné hmotnosti (body mass index); DEXA, duální rentgenová absorpciometrie; HDL-C, lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein); HOMA-IR, index homeostatického modelu inzulinové rezistence; CH, celkový cholesterol; IL-6, interleukin-6; LDL-C, lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein); MCP-1, monocytární chemotaktický protein-1; non-OB, neobézní jedinci; n, počet (number); NW, jedinci s normální tělesnou hmotností; OB, jedinci s obezitou; OW, jedinci s nadváhou; TG, triacylglyceroly; TK, krevní tlak; TNF-alfa, tumor nekrotizující faktor-alfa; VEGF, vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor); WC, obvod pasu (waist circumference); WHtR, poměr obvodu pasu k výšce (waist-to-height ratio).

### 2.3.4.2 Asociace lidského adenoviru 36 s kardiometabolickými rizikovými faktory

V některých studiích se též u lidí potvrdil obdobný vliv Adv36 na hladiny lipidů jako u zvířat.<sup>59</sup> Byly prokázány nižší hladiny CH a TG u jedinců s prokázanými protilátkami proti Adv36.<sup>65, 79, 81</sup> Studie Trovata s kol. našla souvislost mezi pozitivitou Adv36 protilátek s esenciální hypertenzí.<sup>76</sup> V rámci některých studií byl též zaznamenán vyšší výskyt abdominální obezity hodnocený pomocí obvodu pasu u Adv36 séropozitivních oproti séronegativním jedincům.<sup>76</sup> Jiné studie tuto asociaci nepotvrdily.<sup>73</sup>

Výsledky studií sledujících souvislost Adv36 infekce s koncentracemi lipidů jsou nekonzistentní.<sup>91, 93</sup> Jedny z prvních studií prováděných u dětí potvrdily asociaci Adv36 séropozitivity s vyšším obvodem pasu.<sup>89, 90</sup> Ve studii mexických dětí byla výrazně častěji zaznamenána přítomnost čtyř metabolických abnormalit u Adv36 séropozitivních jedinců.<sup>94</sup> Závěr metaanalýzy na více jak 10 tisících jedincích neprokázal souvislost s ukazateli, jakými například byly lipidový profil, či míra obvodu pasu.<sup>87</sup> Zánětlivé parametry, jakými jsou tumor nekrotizující faktor-alfa (TNF-alfa), interleukin-6 (IL-6) či vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF, vascular endothelial growth factor), u kohorty téměř 300 dětí byly asociovány s Adv36 infekcí.<sup>86</sup> Naproti tomu výsledky týkající se vztahu leptinu s touto infekcí jsou nekonzistentní.<sup>69, 75</sup> U infikovaných však byla prokázána jak vyšší genová exprese, tak i zvýšené hladiny adiponektinu a visfatinu.<sup>85, 95</sup> Vyšetření kostí a svalů pomocí počítačové tomografie u 115 dívek ve věku 18-19 let prokázalo sníženou pevnost kostí u dívek s pozitivními protilátkami proti Adv36.<sup>83</sup>

Orální glukózový test společně se stanovením koncentrací glukózy, inzulinu a vazebného proteinu růstového faktoru-1 podobného inzulinu (IGFBP-1) byl proveden u 1 734 dospělých.<sup>96</sup> Adv36 séropozitivita byla výrazně častěji prokázána u jedinců s normální glukózovou tolerancí (NGT) oproti pacientům s diabetem (ženy: OR 17,2; muži: OR 3,5). Zároveň vyšší prevalence Adv36 pozitivních protilátek byla u žen s NGT než u těch s porušenou glykemií nalačno (IFG, impaired fasting glucose) či/a porušenou glukózovou tolerancí (OR 1,8). Ženy s prediabetem a Adv36 séropozitivitou měly nižší index homeostatického modelu inzulinové rezistence (HOMA-IR) a vyšší IGFBP-1. Tyto výsledky poukazují na to, že Adv36 infekce se pojí s nižším výskytem diabetes mellitus 2. typu (T2DM) a lepší inzulinovou senzitivitou u dospělých, zejména pak u žen.

#### **2.3.4.3 Longitudinální studie a intervenční programy ve vztahu k infekci adenovirem 36**

Longitudinální studie Lina s kol. sledovala změny koncentrací glukózy a inzulinu nalačno po dobu 10 let u 1 400 dospělých Adv36 séronegativních vs. séropozitivních jedinců.<sup>82</sup> Séropozitivní jedinci (14,5 %) se na začátku sledování prezentovali vyšším množstvím tukové tkáně, nicméně nižšími hladinami inzulinu. Podrobnější analýzy s ohledem na BMI ukázaly, že v průběhu sledování Adv36 séropozitivní normostenici měli lepší glykémii a inzulinémii a že u séropozitivních mužů s nadváhou a obezitou došlo k nárůstu BMI.<sup>82</sup> Závěry potvrzují, že Adv36 infekce je spojena s vyšším množstvím tukové tkáně, přičemž poruchy glukózové homeostázy jsou mírnější. Voss s kol. ve studii provedené na příslušnicích letectva ve věku 18-22 let prokázal, že přítomnost protilátek proti Adv36 nesouvisela se vstupním či průběžným BMI.<sup>84</sup> Nicméně přítomnost infekce asociovala s vyšší pravděpodobností nadváhy/obezity zejména u těch, kteří byli při vstupu štíhlí. Park s kol. sledoval změnu tělesného složení a metabolických rizikových faktorů u 79 korejských adolescentních chlapců podle přítomnosti protilátek proti Adv36 po dobu 1 roku.<sup>97</sup> U séropozitivních chlapců bylo procentuální zastoupení tělesného tuku a koncentrace inzulinu vyšší oproti těm s negativními protilátkami.

Kauzalita mezi séropozitivitou Adv36 během období dětství a dospělosti a obezitou v době dospělosti byla zkoumána ve finské studii.<sup>73</sup> Jedinci, kteří v průběhu života zvýšili svoji tělesnou hmotnost, měli větší pravděpodobnost Adv36 séropozitivity oproti těm, kteří svoji tělesnou hmotnost nezměnili. Na druhé straně autoři v závěru zmiňují fakt, že sledování váhových změn vzhledem k Adv36 nepotvrdilo kauzální roli Adv36 infekce v rozvoji obezity.

Obezita je spojená s řadou kardiometabolických komplikací. Váhový úbytek je bezesporu účinným prostředkem ke zmírnění či vyléčení řady komplikací. Všeobecně je známo, že většina redukčních programů není schopna dlouhodobě udržet váhový pokles a s ním i spojené zlepšení kardiometabolického profilu. Tudíž přístupy, které by vedly ke zlepšení kardiometabolických abnormalit nezávisle na váhovém úbytku by byly vhodné a smysluplné. Případy tzv. metabolicky zdravé obezity (MZO) ukazují na to, že i přes nadměrnou tělesnou hmotnost je možné mít příznivý metabolický profil. Na 10. Stockově konferenci v Praze se odborníci zabývali možnými přístupy, mezi kterými byla též diskutována infekce lidského Adv36. Ne mnoho bylo publikováno o intervencích ve vztahu k Adv36 infekci. Zajímavá studie s extraktem moruše a jejím možným antiobezitogenním a protizánětlivým vlivem byla provedena u myši infikovaných Adv36.<sup>98</sup> U myši požívajících složky extraktu či tento extrakt se snížila virová replikace o 50 a 70 % oproti kontrolní infikované skupině. Zároveň ve skupině s extraktem došlo ke snížení prozánětlivých cytokinů, jakými jsou monocytární chemotaktický protein-1 (MCP-1) a TNF-alfa, a ke snížení počtu infiltrujících buněk a makrofágů v tukové tkáni. Autoři se domnívají, že extrakt moruše může představovat jeden z terapeutických přístupů jak v léčbě a prevenci virem vyvolané obezity, tak zánětlivých stavů při metabolických onemocněních.<sup>98</sup>

Doposud bylo publikováno jen málo studií u lidí, které by se zabývaly vlivem Adv36 na úspěšnost redukce tělesné hmotnosti v rámci intervenčních programů. Výsledky studie Vander Wala s kol. ukázaly, že z kohorty 73 mladistvých ve věku 10-17 let došlo po 4týdenním redukčním režimu k menšímu snížení BMI u jedinců s pozitivními protilátkami proti Adv36 oproti těm s negativními protilátkami ( $p < 0,05$ , rozdíl cca 0,48 kg).<sup>93</sup> Před intervencí se jedinci nelišili v antropometrických parametrech a v parametrech tělesné zdatnosti, ale ti s pozitivními protilátkami měli nižší koncentrace CH a TG. Studie vlivu 2měsíční pohybové aktivity u 54 korejských dětí a 12týdenní pohybové intervence u myších modelů na váhový úbytek a na chronický zánětlivý stav zjistila, že Adv36 séropozitivní jak děti, tak myši byly rezistentní k úbytku tělesné hmotnosti i k redukci zánětlivých parametrů.<sup>99</sup> Nicméně u infikovaných myších modelů došlo ke zlepšení glykemického a lipidového profilu a ke zvýšení mitochondriální aktivity v játrech. Na druhé straně i přes zvýšenou pohybovou aktivitu vykazovaly myši infikované Adv36 nadále chronický prozánětlivý stav.<sup>99</sup> Trovato s kol. sledoval vliv ročního redukčního programu u 62 obézních pacientů s jaterní nealkoholickou steatózou (NAFLD).<sup>80</sup> Ukázalo se, že jedinci s pozitivními protilátkami proti

Adv36 více snížili stupeň inzulinové rezistence (IR), závažnost NAFLD a tělesnou hmotnost oproti těm s negativními protilátkami.<sup>80, 100</sup>

### **2.3.5 Mechanismus působení lidského adenoviru 36**

#### **2.3.5.1 Adipogeneze a charakteristika tukové tkáně infikované lidským adenovirem 36**

Adv36 stimuluje diferenciaci a proliferaci lidských preadipocytů v adipocyty.<sup>57, 64, 66, 101</sup> Zároveň zvyšuje akumulaci tuku v adipocytech a to nezávisle na přítomnosti induktorů diferenciaci preadipocytů, jakými jsou například inzulin, methyl-isobutyl-xanthin či dexamethazon.<sup>57, 102</sup> Adv36 současně navozuje zvýšenou expresi genů signalizační kaskády adipogeneze.<sup>57, 101-103</sup> *In vitro* experimenty na kmenových buňkách lidské tukové tkáně a na stromálních buňkách potvrdily hypotézu zvýšené adipogeneze vlivem Adv36.<sup>66</sup> U lidských kmenových a stromálních buněk tukové tkáně s DNA Adv36 došlo k výraznější diferenciaci adipocytů oproti těm bez Adv36. Dle Wanga s kol. vykazuje Adv36 dvojitý vliv na lipidový metabolismus, jednak snížením beta oxidace tuků, jednak zvýšením *de novo* lipogeneze.<sup>104</sup> Dále bylo prokázáno, že akumulace tuků je zprostředkována genem proteinu Adv36, který se nazývá early region 4 open reading frame 1 (E4orf1), a má schopnost aktivovat lipogenetické enzymy (např. lipoproteinovou lipázu a syntázu mastných kyselin).<sup>102</sup>

Je všeobecně známo, že tuková tkáň je velmi bohatou endokrinní žlázou s produkcí řady hormonů, prozánětlivých chemokinů, adipokinů a cytokinů, včetně leptinu, adiponektinu, rezistinu, visfatinu, TNF-alfa, omentinu a MCP-1.<sup>39</sup> U obézních jedinců je sekrece adipokinů změněna díky zvýšenému množství tukové tkáně.<sup>105, 106</sup> Leptin hraje význačnou roli v regulaci energetické bilance.<sup>107</sup> Sekrece leptinu tukovou tkání závisí nejen na jejím množství, ale i na pohlaví. S nárůstem množství tukové tkáně obvykle stoupá sekrece leptinu. Hyperleptinémie u obézních jedinců je obrazem rezistence k účinkům endogenního leptinu.<sup>108</sup> Studie na krysách ukázala, že tuková tkáň infikovaných krys Adv36 vykazovala nižší expresi messenger RNA leptinu ve srovnání s kontrolními neinfikovanými zvířaty obdobné tělesné hmotnosti a tělesného složení.<sup>60, 64</sup> Dále došlo u infikovaných krys v přítomnosti inzulinu ke sníženému uvolňování leptinu z adipocytů až o 40 %.<sup>64</sup> V experimentu na potkanech se prokázalo, že infekce Adv36 vede k poklesu sérové koncentrace kortikosteronu a koncentrace noradrenalinu v paraventriculárním jádře hypotalamu.<sup>60</sup>

U myši infikovaných Adv36 i při dietě o vysokém obsahu tuku se významně zvýšily všechny tři formy (vysokomolekulární, středněmolekulární a nízkomolekulární) adiponektinu v tukové tkáni.<sup>78</sup> Adiponektin se podílí na zlepšení inzulinové senzitivity a brání rozvoji metabolického syndromu (MS).<sup>109</sup> Je možné spekulovat o tom, že Adv36 infekce zřejmě přispívá k příznivému metabolickému profilu díky svému vlivu na remodelování tukové tkáně.<sup>78</sup> To bylo taky potvrzeno na explantátech lidské tukové tkáně, ve kterých došlo po Adv36 ke zvýšenému vychytávání glukózy, potlačení exprese prozánětlivého MCP-1 a zvýšené expresi genu adiponektinu a syntázy mastných kyselin.<sup>108</sup> Čínská studie prokázala v preadipocytech jedinců s nadváhou infikovaných Adv36 zvýšenou expresi genů pro adiponektin a visfatin.<sup>85</sup> Autoři tudíž spekulovali o tom, že účinek Adv36 u obézních jedinců je zprostředkován právě geny pro adiponektin a visfatin.<sup>85</sup> U dětí s Adv36 pozitivitou byly nalezeny vyšší hladiny adiponektinu a visfatinu oproti Adv36 séronegativním jedincům.<sup>95</sup>

### **2.3.5.2 Lidský adenovirus 36 a zánětlivý proces**

Souvislost mezi obezitou a prozánětlivým stavem je znám již desítky let z řad epidemiologických a cytologických studií.<sup>110, 111</sup> Hypertrofické adipocyty produkují řadu prozánětlivých cytokinů, jakými jsou MCP-1, TNF-alfa, rezistin a plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1).<sup>112, 113</sup> Naopak tuková tkáň štíhlých jedinců je oproti obézním jedincům charakteristická nezánětlivým profilem. Adv36 infekce má prozánětlivý efekt, neboť zvyšuje produkci IL-6 a současně snižuje tvorbu PAI-1.<sup>114</sup> Infekce Adv36 navozuje stav chronického zánětu zvýšením infiltrace tukové tkáně makrofágy prostřednictvím specifické bílkoviny MCP-1. Myši s chybějícím MCP-1 byly ochráněny jak před zánětem, tak proti obezitě navozené Adv36 infekcí.<sup>115</sup> Uvažuje se tudíž o tom, že Adv36 navozuje obezitu prostřednictvím zánětu a MCP-1 může být klíčovým faktorem v rozvoji obezity u myši nakažených Adv36.<sup>115</sup> Adv36 zřejmě vede ke chronickému zánětu zvýšením hladin MCP-1 a aktivací nukleárního faktoru  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), a tím dochází k infiltraci adipocytů makrofágy a ke změně lipidového metabolismu.<sup>115</sup> Autoři studie též prokázali vyšší hladinu MCP-1 u lidí s pozitivními oproti těm s negativními Adv36 protilátkami.<sup>115</sup>

V lidských mezenchymálních stromálních buňkách Adv36 infekce spouštěla zánětlivou kaskádu.<sup>116</sup> Souvislost MCP-1 s obezitou, IR a NAFLD byla doložena na MCP-1 transgenních obézních myších.<sup>117</sup> Zároveň bylo ukázáno, že inhibice MCP-1 vedla ke zlepšení IR a NAFLD.<sup>117</sup> MCP-1 má podíl na zvýšení počtu monocytů a makrofágů v tukové tkáni.<sup>117, 118</sup> Pokusy na myších modelech ukázaly, že makrofágy v tukové tkáni obézních myši

exprimují geny asociované s cestou klasicky aktivovaných makrofágů oproti těm neobézním, u kterých převažuje exprese tzv. alternativní cesty aktivace makrofágů.<sup>119</sup> Adv36 infekce zvyšuje podíl klasické cesty makrofágové infiltrace tukové tkáně prostřednictvím NF-κB, a tím dochází k uvolňování prozánětlivých cytokinů.<sup>116</sup> Lze říci, že prozánětlivý stav vyvolaný tímto virem je zodpovědný za obezitu způsobenou Adv36. MCP-1 tudíž může být cílem pro prevenci virem indukované obezity.

Na základě znalosti o tom, že lidský Adv36 souvisí s vyšším množstvím tukové tkáně, zlepšenou glykemickou kontrolou a prozánětlivým stavem, byla zkoumána role a charakteristika makrofágů tukové tkáně a jejich produktů u obezity indukované Adv36. Virem indukovaný model obezity u myši vedl ke zvýšení angiogeneze v tukové tkáni a ke zlepšení glykemické kontroly. Naopak u myších modelů s obezitou navozenou Adv36, ale s makrofágy vykazující deficit inzulinu podobného růstového faktoru-1 (IGF-1) nedošlo k nárůstu tukové tkáně, angiogeneze, infiltraci makrofágů v tukové tkáni či ke zlepšení glykemické kontroly.<sup>120</sup> Tyto závěry poukazují na možnost, že IGF-1 produkovaný makrofágy přispívá k hyperplazii a hypertrofii tukové tkáně prostřednictvím zvýšené angiogeneze.

Ve studii Bergera s kol. byly u kohorty 291 dětí ve věku 9-13 let mj. zjišťovány prozánětlivé ukazatele, jakými jsou TNF-alfa, IL-6, VEGF a MCP-1.<sup>86</sup> Koncentrace TNF-alfa a IL-6 v horní třetině byly výrazně častěji u jedinců s pozitivitou protilátek proti Adv36. Zároveň byl zaznamenán trend k častějšímu zastoupení Adv36 séropozitivity u jedinců s hodnotami VEGF v horní třetině. Autoři studie však neprokázali souvislost mezi Adv36 séropozitivitou a hladinami MCP-1. Vyšší koncentrace adiponektinu a visfatinu a zároveň vyšší infiltrace tukové tkáně makrofágy byly prokázány u obézních jedinců s Adv36 infekcí.<sup>85</sup> Inkonzistentní výsledky byly nalezeny ve vztahu Adv36 k hladinám leptinu, například ve dvou tureckých studiích.<sup>69, 75</sup>

### **2.3.5.3 Lidský adenovirus 36 ve vztahu k inzulinové senzitivě a nealkoholické steatóze jater**

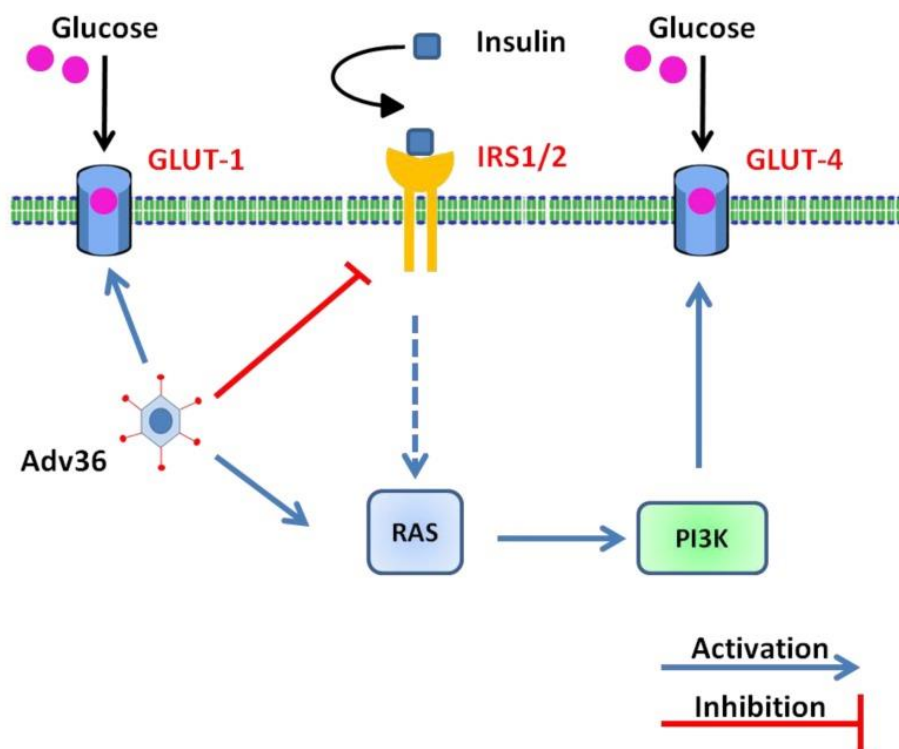
Již v roce 2007 bylo prokázáno, že Adv36 infekce vedla ke zvýšenému vylučování glukózy tukovými buňkami.<sup>64</sup> U potkanů došlo po intraperitoneální inokulaci Adv36 nejen k akumulaci tělesného tuku, ale i ke zlepšení inzulinové senzitivity hodnocené pomocí HOMA-IR.<sup>60</sup> Infikovaná zvířata vykazovala zvýšenou expresi řady enzymů včetně peroxizomálního proliferací aktivovaného receptoru gamma.

Řada studií se zabývala výzkumem vztahu adenovirové infekce k inzulinové senzitivě a NAFLD.<sup>60, 61, 64, 77, 78, 80, 96, 100, 121</sup> Infekce Adv36 u myši krmených dietou o vysokém obsahu tuku zabránila rozvoji jaterní steatózy.<sup>78</sup> Oproti neinfikovaným kontrolám došlo v játrech u infikovaných myši k významnému poklesu množství tuku v játrech, ale i k vzestupu obsahu glykogenu. Tyto výsledky se potvrdily i u lidí. Adv36 séropozitivita asociovala nejen s nižším výskytem NAFLD ale i s nižší závažností ultrasonograficky posuzované jaterní steatózy.<sup>77</sup> Pacienti s pozitivními protilátkami proti Adv36 a s jaterní steatózou vykazovali i nižší IR.<sup>100</sup>

#### **2.3.5.4 Lidský adenovirus 36 a antidiabetogenní působení**

T2DM je výsledkem chronické IR s řadou zásadních patofyziologických změn. Inzulin reguluje mnoho biochemických pochodů ve vztahu k metabolismu sacharidů a tuků. Cílem výzkumu nových antidiabetik je efektivnější léčba jak diabetu, tak jeho komplikací. Účinný lék by měl mít schopnost zvýšit vychytávání glukózy tukovou tkání a skeletálním svalstvem. Současně by měl snížit hepatální výdej glukózy nezávisle na proximální inzulinové signalizaci. Z klinického hlediska není možné inokulovat adipogenní Adv36 s cílem remodelovat lidskou tukovou tkáň tak, aby se zabránilo rozvoji diabetu. A proto se další výzkum ubíral zkoumáním bílkoviny 17 kDa nazvané jako E4orf1 a produkované Adv36. E4orf1 je mediátorem antidiabetogenního účinku Adv36.<sup>56, 98, 99, 121, 122</sup> Při infekci Adv36 je E4orf1 zodpovědná za zvýšené vychytávání glukózy v preadipocytech, adipocytech a myoblastech a naopak vede ke sníženému výdeji glukózy z jaterních buněk, a to prostřednictvím aktivace enzymové cesty Ras a fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K).<sup>56, 99, 102, 104</sup> Zvýšené vychytávání glukózy přispívá u infikovaných zvířecích modelů ke zlepšení glykemického profilu nezávisle na redukcí tukové tkáně.<sup>60, 121</sup> Adv36 infekce u myši, ať krmených standardní dietou, tak dietou o vysokém obsahu tuku, vyvolala snížení tělesné hmotnosti, glykémie a inzulinémie. Adv36 zvýšila u myši vychytávání glukózy jak v tukové tkáni, tak ve svalu a současně došlo ke snížení uvolňování glukózy z jater.<sup>108</sup> Bylo prokázáno, že exprese E4orf1 v adipocytech probíhá nezávisle na inzulinu a vede k podpoře distální inzulinové signalizace.<sup>108, 123, 124</sup> Zvýšené vychytávání glukózy preadipocyty, adipocyty a myoblasty bylo potvrzeno i v rámci *in vitro* studií.<sup>56, 57, 66</sup> Studie na lidských svalových buňkách jak u pacientů s T2DM, tak u zdravých normosteniků prokázala zvýšenou genovou expresi glukózových transportérů typu 1 a cestou Ras/PI3K a to nezávisle na inzulinu (Obrázek 1).<sup>78</sup>

**Obrázek 1** Adv36 zprostředkuje vychytávání glukózy nezávisle na inzulinu (přejato se souhlasem Ponteriové<sup>68</sup>, původně upravené podle Wanga<sup>123</sup>)



*Adv36 aktivuje PI3K prostřednictvím Ras cesty a zvyšuje se vychytávání glukózy pomocí glukózových transportérů 1 a 4 (GLUT 1 a 4) i přes to, že Adv36 současně inhibuje substrát inzulinového receptoru (IRS).*

Jak již bylo zmíněno, Krishnapuram s kol. zjistil u kohorty 1 507 dospělých a dětí ze čtyř klinických studií, že Adv36 infekce byla spojena s nižší glykemií a inzulinémií a nižším množstvím tuku v játrech nezávisle na věku, pohlaví a tělesné hmotnosti.<sup>78</sup> V podsouboru 671 jedinců byla též prokázána pomocí euglykemického klempu lepší inzulinová senzitivita.<sup>78</sup> Švédská studie u 1 734 dospělých jedinců zjistila, že infekce lidským Adv36 není častá u T2DM a asociuje se zvýšenou inzulinovou senzitivitou, a to zejména u žen.<sup>96</sup>

### 2.3.6 Závěr: Vakcinace a budoucnost výzkumu ve vztahu k lidskému adenoviru

#### 36

Jak je zřejmé, infekce Adv36 vede ke zvýšení množství tukové tkáně v těle a prozánětlivému procesu. Inaktivní Adv36 vakcína byla vyzkoušena na myších modelech.<sup>125</sup> Skutečně se ukázalo, že u vakcinovaných myší nedošlo k nárůstu tukové tkáně oproti těm infikovaným bez vakcinace. V jiné studii vakcinované myši vykazovaly pokles prozánětlivých cytokinů a menší infiltraci imunitních buněk v tukové tkáni.<sup>126</sup> Tyto pokusy



naznačují to, že vakcína vyvinutá proti Adv36 je schopná ochránit proti nárůstu tělesné hmotnosti a tukové tkáně, jakož i zabránit rozvoji prozánětlivého stavu. Výhodou event. vývoje vakcinace proti Adv36 je fakt, že Adv36 vykazuje genomickou stabilitu a že genetická variabilita je velmi nízká.<sup>127</sup>

Antidiabetogenní vlastnosti proteinu E4orf1 otevírají nové možnosti ve vývoji nových farmak v léčbě IR i u obézních pacientů či těch konzumujících nadměrné množství tuku. Vliv Adv36/E4orf1 na jaterní metabolismus je další oblast možného výzkumu ve vztahu k terapii jaterní steatózy. Antihyperglykemický účinek Adv36 prostřednictvím bílkoviny E4orf1 představuje nový ligand pro vývoj hypoglykemického farmaka, jak na inzulinu závislého, tak nezávislého diabetes mellitus. Data o příznivém ovlivnění metabolismu prostřednictvím E4orf1 jsou natolik povzbuzivá, že by jeho derivát mohl být využíván i v prevenci NAFLD a IR i při vysokotukové dietě.

## **2.4 Metabolicky zdravá obezita**

### **2.4.1 Úvod do problematiky**

Obezita již v dětství a dospívání je spojena s řadou kardiometabolických komplikací.<sup>128</sup> Obezita u dětí a dospívajících velmi často přetrvává do dospělosti a je spojena s vysokým rizikem rozvoje řadu kardiometabolických komplikací a předčasným úmrtím.<sup>129</sup> Obezita souvisí s vyšší nemocností, invaliditou, zhoršenou kvalitou života a zvyšuje celkovou i kardiovaskulární mortalitu. Zejména abdominální typ obezity je příčinou rozvoje T2DM, dyslipidémie, kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a některých nádorových onemocněních. S nárůstem výskytu obezity došlo k výraznému nárůstu prevalence T2DM a MS, který je kromě abdominální obezity charakterizován IR, hypertenzí a dyslipidemií.<sup>38</sup> Nicméně v posledních letech se ukazuje, že obezita není homogenní klinickou jednotkou jak z hlediska etiopatogeneze, tak z hlediska výskytu kardiometabolických komplikací. Část obézních jedinců i přes nadměrné zmnožení tělesného tuku nevykazuje metabolické komplikace či zvýšená rizika kardiometabolických onemocnění tak, jako například námi prezentovaná 61 letá pacientka se závažným stupněm obezity.<sup>130</sup>

Stav, kdy obézní jedinec má zachovanou inzulinovou senzitivitu, normální krevní tlak, glykémii nalačno a lipidový profil a neléčí se antihypertenzivy, hypolipidemiky či antidiabetiky, bývá označován jako metabolicky zdravá obezita (MZO).<sup>131, 132</sup> Obvod pasu se ve většině případů do definice MZO nezařazuje a i jedinci s MZO mívají obvod pasu zvýšený.

U jedinců s nadměrnou tělesnou hmotností se mnohdy metabolické zdraví definuje jako absence IR nebo je definice založena na absenci MS či většiny jeho komponent.<sup>133-136</sup> Velmi často definice MZO připouští přítomnost jednoho abnormálního ukazatele MS. Řada autorů v rámci kritérií pro definici MZO používají nepřítomnost IR stanovené pomocí HOMA-IR či Matsuda indexu či výsledku orálního glukózového tolerančního testu.<sup>134, 137</sup> Některé definice MZO zohledňují koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP) a kyseliny močové.<sup>138, 139</sup>

V klinické praxi je k identifikaci MZO nejjednodušší používat ukazatelé metabolického zdraví, jakými jsou např. komponenty MS (krevní tlak, lipidové spektrum, glykémie). Je otázkou, do jaké míry jsou tyto parametry schopné opravdu rozpoznat stav metabolického zdraví. Parametry MS neodhalí zánět v cévní stěně či subklinické známky koronární aterosklerózy.<sup>140, 141</sup> IR začíná na úrovni periferních orgánů, jakými jsou kosterní svaly a játra. Charakteristickým znakem MZO je nižší ukládání ektopického tuku v játrech, kosterním svalu a epikardu (Obr. 2).<sup>137, 142</sup> Je nutné si ale uvědomit, že se i u obézních jedinců s MZO, i když jsou bez metabolických komplikací, manifestují ostatní zdravotní komplikace, které odrážejí nadměrnou tělesnou hmotnost a zmnožení tukové hmoty jako takové. Mezi tyto komplikace se řadí degenerativní onemocnění kloubů a páteře, syndrom spánkové apnoe, poruchy reprodukce, některá nádorová onemocnění, cholelitiáza, kožní infekce a ekzémy, psychosociální poruchy včetně depresí a poruch kognitivních funkcí.<sup>131</sup>

Naopak pro metabolicky nezdravou obezitu (MNO) je charakteristická přítomnost MS či jeho ukazatelů a IR (Obr. 2). Zajímavá je skutečnost, že na druhé straně existují jedinci s normální či nižší tělesnou hmotností, kteří vykazují patologický metabolický profil a zvýšená kardiometabolická rizika. Dosavadní výzkum se zaměřil zejména na dospělé jedince z MZO fenotypem a podstatně méně byla zkoumána MZO u dětí.

#### **2.4.2 Metabolicky zdravá obezita u dětí a dospívajících**

Jak již bylo řečeno výše, nárůst prevalence obezity nelze vysvětlit pouze genetickými faktory či změnou životního stylu. Existuje řada epidemiologických studií, které podporují názor, že původ mnoha chronických onemocnění včetně obezity, MS, KVO a T2DM je v časných stádiích života. Nadměrná tělesná hmotnost a IR v dětství predisponuje jedince k rozvoji MS, T2DM a KVO v dospělosti.<sup>143-147</sup> Expozice faktorům vnějšího prostředí, jako například nezdravé výživě v časně fázi života, hraje významnou roli při ovlivnění zdravotního stavu potomka nejen v době dětství, ale i v dospělosti. Teorie o původu zdraví a nemoci podle Barkera předpokládá, že i přechodná expozice některým faktorům v kritických vývojových

obdobích (prekoncepční, fetální a časné postnatální) mohou změnit fyziologické pochody a natrvalo ovlivnit metabolismus a genovou expresi jedince.<sup>148, 149</sup> A tak se může u jednotlivce již v raném věku rozhodnout o budoucím zdraví a zdravotních rizicích v pozdějších fázích života. Výzkum metabolického zdraví a tělesného složení u dětí je důležitý i z hlediska možných preventivních kroků, které by zabránily nepříznivému metabolickému profilu již v raném dětství.

Podobně jako u dospělých neexistuje ani u dětí jednotná definice metabolického zdraví. Tabulka 3 uvádí některé z používaných definic u dětí a dospívajících.<sup>150-155</sup> Další faktor, který ovlivňuje výrazné rozdíly ve výskytu MZO mezi studii, je nejednotnost v definici obezity. Jednak se používají různé antropometrické ukazatele a jednak různé hraniční hodnoty. Hranice BMI percentilového pásma pro definici obezity u dětí je od 85. přes 95. až 97. percentilu.<sup>151, 152, 154, 156</sup>

**Tabulka 3** Definice metabolického zdraví u dětí a dospívajících (řazeno chronologicky, upraveno podle Phillipsově<sup>132</sup>)

	Li <sup>150</sup>	Vukovic <sup>151</sup>	Camhi <sup>152</sup>	Prince <sup>153</sup>	Prince <sup>153</sup>	Vukovic <sup>154</sup>	Chun <sup>155</sup>
TK	< 75.perc.	-	≥ 90.perc.	≥ 90.perc.	-	TKs < 130 či TKd < 85 mmHg	≥ 90.perc.
TG (mmol/l)	< 75.perc	-	≥ 1,25 či na léčbě	≥ 1,25	-	< 1,70	≥ 1,24
HDL-C (mmol/l)	> 25.perc.	-	≤ 1,04 či na léčbě	< 1,02	-	≥ 1,03	≤ 1,04
LDL-C (mmol/l)	< 75.perc	-	-	-	-	-	-
Glykémie nalačno (mmol/l)	< 75.perc	-	≥ 5,60 či na léčbě	≥ 5,60	-	< 5,60	≥ 5,60
HOMA-IR	-	< 25.perc.	-	-	< 3,16	-	-
Obvod pasu (cm)	-	-	-	-	-	-	≥ 90.perc.
BMI percentil	≥ 75.	≥ 95.	≥ 95.	≥ 85.	≥ 85.	≥ 95.	-
Kritérium metabolického zdraví	Všechny uvedené parametry	Všechny uvedené parametry	< 1 kardio- metabolický parametr	Žádný z uvedených parametrů	Všechny uvedené parametry	Všechny uvedené parametry	≤ 1 kardio- metabolický parametr

*Zkratky:* BMI, index tělesné hmotnosti (body mass index); HDL-C, lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein); HOMA-IR, index homeostatického modelu inzulinové rezistence; LDL-C, lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein); TG, triacylglyceroly; TKd, diastolický krevní tlak; TKs, systolický krevní tlak

Korejská studie pro definici obezity používala u dětí obvod pasu.<sup>155</sup> Toto jsou samozřejmě úskalí, která bezpochyby znemožňují zcela přesně srovnávat provedené studie. Je to i jeden z důvodů, proč se výskyt MZO v provedených studiích výrazně lišil (od 4,2 do 68 %).<sup>150-155</sup>

Úloha faktorů vnějšího prostředí, genetického pozadí, životního stylu a chování v MZO byla jen částečně studována. Ukazuje se, že děti s MZO fenotypem bývají mladší, v časnější fázi puberty, ženského pohlaví, s vyšší porodní hmotností a menším množstvím viscerálního tuku, mají zachovanou inzulinovou senzitivitu, vysoké koncentrace adiponektinu, příznivý lipidový profil, nižší aktivitu jaterních enzymů a koncentraci kyseliny močové a nepřítomnost NAFLD (Obr.2).<sup>151, 153, 154, 157-163</sup> Mezi prediktory MZO byly ve studii 1 213 čínských dětí identifikovány chůze do školy, frekvence konzumace sladkých nápojů společně s řadou demografických ukazatelů.<sup>164</sup> Autoři se též zabývali studiem 22 genetických variant a zjistili, že některé z nich sami o sobě či v interakci s faktory životního stylu jsou nezávislými prediktory MZO.<sup>164</sup> Prince s kol. analyzoval prediktory MZO u dětí.<sup>153</sup> Obvod pasu byl významným ( $p = 0,0002$ ) a nezávislým prediktorem IR, resp. senzitivity u souboru dětí ve věku 8–17 let. V této studii se ukázaly jako prediktory MZO i nižší příjem tuků a pohybová činnost střední intenzity.<sup>153</sup> Camhi s kol. naproti tomu prokázal, že pohybová činnost se výrazně lišila mezi dospělými, avšak nikoliv mezi dětmi, s MZO a s MNO.<sup>152</sup> Následující práce stejného autora zjistila, že dospívající s MZO se více řídí nutričními doporučeními oproti těm s MNO.<sup>156</sup>

### **2.4.3 Metabolicky zdravá obezita v dospělosti**

Výskyt MZO u dospělých se mezi studii výrazně liší. Na jedné straně je to zapříčiněno nejednotností v definici jak MZO, tak v klasifikaci obezity a na druhé straně rozdílností v souborech jednotlivých studií (věk, etnikum, velikost souboru, genetické a environmentální faktory).<sup>165</sup> V Tabulce 4 jsou uvedena některá z používaných definic MZO u dospělých.<sup>133-136, 138, 139</sup>

**Tabulka 4** Definice metabolického zdraví u dospělých (řazeno chronologicky, upraveno podle Phillipsově<sup>132</sup>)

	NCEP ATPIII <sup>166</sup>	Bioshare- EU <sup>166</sup>	Meigs <sup>134</sup>	Meigs <sup>134</sup>	Aguilar- Salinas <sup>135</sup>	Wildman <sup>138</sup>	Karelis <sup>139</sup>
TK (mmHg)	TKs > 130 a/nebo TKd > 85	TKs ≥ 140 a TKd ≥ 90 či na léčbě	TKs ≥ 130 či TKd ≥ 85 či na léčbě	-	TKs < 140 a TKd < 90 či bez léčby	TKs ≥ 130 či TKd ≥ 85 či na léčbě	-
TG (mmol/l)	≥ 1,70	≥ 1,70 či na léčbě	≥ 1,70	-	-	≥ 1,70	≤ 1,70
HDL-C (mmol/l)	< 1,03 (♂) < 1,29 (♀)	< 1,03 (♂) < 1,30 (♀) či na léčbě	< 1,04 (♂) < 1,30 (♀)	-	≥ 1,04	< 1,04 (♂) < 1,30 (♀) či na léčbě	≥ 1,30 a bez léčby
LDL-C (mmol/l)	-	-	-	-	-	-	≤ 2,60 a bez léčby
CH (mmol/l)	-	-	-	-	-	-	≤ 5,20
Glykémie nalačno (mmol/l)	≥ 5,60	≥ 7,0 či ≥ 7,80 nelačná či léčba či dg. T2DM	≥ 5,60 či na léčbě	-	< 7,0 a bez léčby	≥ 5,55 či na léčbě	-
HOMA-IR	-	-	-	<75.perc.	-	> 90.perc.	≤ 1,95
Další parametr	WC > 102 cm (♂) WC > 88 cm (♀)	KVO	WC > 102 cm (♂) WC > 88 cm (♀)	-	-	CRP > 90.perc.	-
Kritérium metabolického zdraví	< 3 z uvedených parametrů	Žádný z uvedených parametrů	< 3 z uvedených parametrů	Všechny uvedené parametry	Všechny uvedené parametry	< 2 z uvedených parametrů	≥ 4 z uvedených parametrů

*Zkratky:* BMI, index tělesné hmotnosti (body mass index); CRP, C-reaktivní protein; HDL-C, lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein); HOMA-IR, index homeostatického modelu inzulinové rezistence; CH, celkový cholesterol; LDL-C, lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein); NCEP ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; TG, triacylglyceroly; TK, krevní tlak; TKd, diastolický krevní tlak; TKs, systolický krevní tlak; WC, obvod pasu (waist circumference)

Výskyt MZO u dospělých byl sledován v řadě studií na početných kohortách. Ve většině případů MZO byla definována dle BMI a bez přítomnosti jakéhokoliv rizikového faktoru MS či nepřítomností dříve diagnostikovaného KVO. MZO bylo častěji u žen a výskyt se snižoval s narůstajícím věkem u obou pohlaví.<sup>136</sup> Analýza deseti studií zahrnující 165 517

jedinců ze sedmi evropských zemí zjistila výraznou odlišnost mezi zeměmi (7-28 % u žen a 2-19 % u mužů).<sup>136</sup> Meta-analýza 31 studií zjistila prevalenci MZO 7,27 % (1,3-22,9 % u Američanů; 2,1-23,9 % u Evropanů a 2,8-25,8 % u Asiatů).<sup>167</sup>

Srovnávající studie MZO v dospělé populaci za použití různých definic poukazují na výrazné rozdíly nejen ve výskytu mezi jednotlivými studii, ale i s ohledem na použité definice metabolického zdraví.<sup>168-170</sup> Srovnáním 15 studií se výskyt MZO pohyboval od 18 do 40 % dle použité definice.<sup>168</sup> U 186 obézních korejských mužů s průměrným věkem 37 let se výskyt MZO v závislosti na použité definici pohyboval mezi 24,2 a 70,4 %.<sup>141</sup> Švýcarská studie dospělých ve věku 35 – 75 let zjistila, že výskyt MZO byl u mužů mezi 3,3 a 32,1 % a u žen mezi 11,4 a 43,3 %.<sup>169</sup> Vyšší výskyt MZO byl zaznamenán, pokud obezita byla definována procentuálním množstvím tělesného tuku. V irské studii dospělých jedinců ve věku 50-69 let byla prevalence MZO zjištěna mezi 6,8 až 36,6 % jedinců v závislosti na definici obezity.<sup>170</sup> Standardizace klasifikace obezity a MZO je proto nutností i pro dospělou populaci.<sup>132</sup>

#### **2.4.4 Charakteristika metabolicky zdravé obezity**

Poslední roky je výzkumu v této oblasti věnována značná pozornost a díky tomu byly identifikovány specifické charakteristiky odlišující MZO a MNO.<sup>137, 171</sup> Kromě gynoidní distribuce tělesného tuku a genetických faktorů mají jedinci s MZO menší adipocyty, nižší infiltraci makrofágy, specifický profil adipokinů a střevní mikroflóry (Obr. 2).<sup>131, 172</sup>

##### **2.4.4.1 Tělesné složení a distribuce tělesného tuku**

Výše obvodu pasu se nezařazuje mezi kritéria pro definici MZO. Většina obézních pacientů, i těch s MZO, má obvod pasu zvýšený. Bylo prokázáno, že jedinci s MZO s abdominální obezitou měli o 43 % vyšší mortalitu oproti jedincům s MZO, u kterých se ale abdominální obezita nevyskytovala.<sup>173</sup> Výsledky vyšetření počítačovou tomografií potvrdily, že jedinci s MZO mají ve srovnání s jedinci s MNO více tuku v subkutánní a gluteofemorální oblasti a menší množství viscerálního tuku.<sup>174, 175</sup> Zvýšené ukládání tuku v těchto oblastech pak chrání jedince před ukládáním mastných kyselin ve formě ektopického tuku v játrech a v kosterním svalstvu.<sup>137</sup> Dále se ukazuje, že u jedinců s gluteofemorální distribucí tuku je větší pravděpodobnost perzistence MZO a je nižší riziko vzniku kardiometabolických onemocnění.<sup>176</sup> Rozdíl v citlivosti na inzulin mezi jedinci s MZO a MNO byl z 35 % vysvětlen množstvím viscerálního tuku a obdobím vzniku obezity.<sup>175</sup> Snijder s kol. prokázal, že větší obvod boků a stehen souvisí s nižší incidencí T2DM bez ohledu na výši BMI, věku a

obvodu pasu.<sup>177</sup> Negativní korelace byla prokázána mezi obvodem lýtka a výskytem aterosklerotických plátů v karotidách a mezi tukem na dolních končetinách a aterosklerózou koronárních tepen.<sup>178, 179</sup>

Pohlavní hormony prostřednictvím svých receptorů hrají důležitou roli ve funkci tukové tkáně.<sup>180</sup> Díky estrogenům dochází u premenopauzálních žen především k ukládání tuku v subkutánní a gluteofemorální oblasti, a proto je u nich zaznamenán i vyšší výskyt MZO. Naopak při nedostatku estrogenů u žen, například po menopauze, či při nadbytku mužských pohlavních hormonů dochází k preferenčnímu ukládání tukové tkáně ve viscerální oblasti. Naopak u mužů adekvátní sekrece testosteronu zabraňuje zvýšené akumulaci tuku ve viscerální oblasti. K ní dochází při snížené sekreci androgenů.<sup>181</sup>

Predispozice jednotlivce k MZO či k MNO je zřejmě dána tím, jak tělo zachází s nadměrným příjmem energie při inadekvátní konzumaci potravin a při nedostatečné pohybové aktivitě při sedavém způsobu života. Jak již bylo zmíněno, zvýšená akumulace tělesného tuku ve viscerální a ektopické oblasti (intramuskulární, jaterní a epikardiální) souvisí s kardiometabolickými riziky spojenými s obezitou.<sup>182-184</sup> Nadměrná akumulace viscerálního tuku asociovala se zvýšenou koncentrací lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL, very low density lipoprotein) a TG intrahepatálně, s porušenou glukózovou homeostázou a IR.<sup>185-189</sup> V řadě studií bylo množství jaterního tuku identifikováno jako významný prediktor MNO, T2DM a subklinické aterosklerózy.<sup>190-194</sup>

U jedinců s MZO je energie přednostně ukládána do inzulinosenzitivní subkutánní tukové tkáně, která je schopna expanze. Tudíž množství viscerální tukové tkáně a tukové tkáně v ektopických oblastech je sníženo. Obdobně je pozorována menší infiltrace makrofágy a menší stupeň chronického prozánětlivého stavu. Je zachována inzulinová senzitivita, a tím je jedinec chráněn před rozvojem MS.<sup>171, 195-198</sup> Naopak MNO je charakteristická dysfunkcí tukové tkáně (hypertrofie adipocytů), chronickým prozánětlivým profilem, zmnožením ektopické tukové tkáně, sníženou kapacitou expanze subkutánní tukové tkáně a zvýšenou infiltrací buněk imunitního systému. Tento stav pak vede k lipotoxicitě, IR a dalším metabolickým změnám (Obr. 2).<sup>199</sup> Heianza s kol. zjistil ultrasonograficky jaterní steatózu u 47,8 % jedinců s MZO.<sup>190</sup> Je tedy zřejmé, že současně využívaná laboratorní vyšetření a měření krevního tlaku zřejmě nepostačují k definování metabolického zdraví. Je patrné, že tělesné složení a distribuce tuku, zejména pak ve viscerální oblasti a v játrech, hrají významnou roli v kardiometabolickém zdraví.

**Obrázek 2** Charakteristika metabolicky zdravé a nezdravé obezity (upraveno podle McMorrova<sup>199</sup>)

Metabolicky nezdravá obezita	Metabolicky zdravá obezita
Inzulínová rezistence	Normální citlivost k inzulínu
Dyslipidémie	Normální lipidový profil
Hypertenze	Normální krevní tlak
Zvýšená aktivita jaterních enzymů	Normální aktivita jaterních enzymů
Prozánětlivý stav	Nižší zánětlivá aktivita
Zvýšená infiltrace buněk imunitního systému	Nižší infiltrace makrofágy
Hypertrofie adipocytů	Menší adipocyty
Viscerální obezita	Gluteofemorální distribuce tuku
Vyšší poměr množství viscerálního tuku k subkutánnímu tuku	Nižší poměr množství viscerálního tuku k subkutánnímu tuku
Zvýšení ektopického tuku epikardiálně, ve svalech a játrech	Absence ektopického tuku epikardiálně, ve svalech a játrech
Lipotoxicita	Vyšší schopnost expanze subkutánního tuku
Nižší koncentrace adiponektinu	Vyšší koncentrace adiponektinu
Přítomnost kandidátních genů metabolického syndromu	Nepřítomnost kandidátních genů metabolického syndromu

#### 2.4.4.2 Genetická predispozice

Celogenomové asociační studie prokázaly vztah genetických predispozic k MS a MZO.<sup>172, 200</sup> Dosud bylo popsáno 25 genových variant, které asociují s výskytem komponent MS a chronického zánětu.<sup>200</sup> Nepřítomnost kandidátních genů MS přispívá k manifestaci fenotypu MZO. Bylo prokázáno, že různá uskupení genových variant mohou odlišně ovlivňovat jak hromadění tuku v těle a v játrech, tak výskyt T2DM a ischemické choroby srdeční.<sup>172</sup>

Obdobně jako obezita, tak i metabolické zdraví má polygenní charakter. Nicméně byla identifikována raritní mutace jediného genu tumor-supresor phosphatase and tensin homologue (PTEN), který sice zvyšuje inzulínovou senzitivitu a tudíž snižuje riziko rozvoje T2DM, avšak současně vede k časnému vzniku obezity a nádorů.<sup>201</sup> Byla vytvořena řada genetických modelů MZO na experimentálních zvířatech, u kterých došlo ke zvýšení inzulínové senzitivity zvýšenou expresí adiponektinu či k potlačení chronického zánětu (např. prostřednictvím suprese TNF-alfa, IL-6).<sup>123, 202</sup> Identifikace genů, které potlačují rozvoj IR a chronického zánětu u MZO v interakci s vnějšími podněty by mohla v budoucnosti přispět k vývoji nových léčebných postupů u T2DM.<sup>202</sup>



Již výše byla zmíněna studie čínských dětí sledující genetické predispozice a vlivy vnějšího prostředí v patogenezi MZO.<sup>164</sup> Bylo vyšetřeno 22 genetických variant. KCNQ1 rs227892 a rs227897 genové polymorfismy byly identifikovány jako nezávislé prediktory MZO. Dále byla v této studii doložena existence genové interakce s výživou (konzumace sladkých nealkoholických nápojů) a pohybovou aktivitou (pěší chůze do školy) predisponující k MZO. V minulosti byly popsány asociace mezi některými geny a MS stejně tak jako interakce genů s příjmem živin.<sup>203, 204</sup> Dvojnásobná pravděpodobnost MNO byla nalezena u jedinců s polymorfismem T45T genu pro adiponektin oproti nositelům G alely.<sup>205</sup> Výzkum 27 dříve identifikovaných polymorfismů u 4 000 dospělých a 1 380 dospívajících ve vztahu k obezitě, poruchám příjmu potravy či metabolickým rizikům našel nové asociace mezi řadou genů zapojených do řízení energetické bilance, jídelního chování, jídelního odměňování („food reward“) a sytosti s dlouhodobými změnami BMI a obvodu pasu a rozvojem nepříznivého metabolického profilu.<sup>206</sup> Výzkum v oblasti vlivů genetických, nutričních a epigenetických faktorů na patogenezi MZO si zaslouží více pozornosti v budoucnu. Současné výsledky podtrhují důležitost poznání na poli genetiky, ale i neurobiologie zapojené do regulace tělesné hmotnosti tak, aby bylo v budoucnu možné lépe zacílit strategii v boji proti obezitě a zejména pak MNO.

#### 2.4.4.3 Životní styl

Faktory vnějšího prostředí, jakými jsou např. stravovací návyky, pohybová aktivita, konzumace alkoholu a kouření, bezesporu hrají roli v rozvoji obezity a mohou přispívat k charakteru metabolického zdraví. MZO bezpochyby souvisí se zdravým životním stylem. Nadměrný energetický příjem společně s nízkou pohybovou aktivitou a/či sedavým způsobem života zapříčiňují pozitivní energetickou bilanci, která následně vede k nadměrnému ukládání tělesného tuku.<sup>132</sup> Dietní zvyklosti mohou sehrávat důležitou roli ve výskytu MS. Metaanalýza prospektivních studií potvrdila, že výskyt MS se snižoval s dostatečnou konzumací ovoce, zeleniny, celozrnného pečiva, mléka a mléčných výrobků, bílkovin syrovátky, vápníku, vitamínu D, mono-nenasycených a n-3 mastných kyselin.<sup>207</sup> Nižší konzumace jednoduchých sacharidů, zejména pak ve formě slazených nápojů, vedla k nižšímu riziku rozvoje MS.<sup>208</sup>

I když stravovací návyky v souvislosti s MZO byly předmětem řady studií, jejich výsledky nejsou jednoznačné. Je překvapivé, že u jedinců s MZO a MNO byly popsány obdobný celkový energetický příjem a zastoupení základních živin ve stravě.<sup>170, 209-211</sup> Vědci

se proto více zaměřili na jiné parametry, jakými jsou kvalita a typ stravování a dodržování doporučení ke zdravému stravování. Bylo prokázáno, že s každým příznivým ovlivněním stravovacích návyků se zvyšuje pravděpodobnost metabolicky zdravého profilu.<sup>212</sup> Ve studii u 1 739 dospělých porovnávaní tzv. skóre středomořské diety byla u jedinců s MZO zaznamenána nižší konzumace červeného masa a vyšší poměr nenasycených k nasyceným mastným kyselinám.<sup>213</sup> Lepší adherence k středomořskému stylu stravování asociovala s nižší mortalitou u jedinců s MZO. Vyšší skóre indexů zdravého stravování byly prokázány u dospívajících a u žen s MZO oproti jedincům s MNO.<sup>156</sup> U kohorty 2 047 žen a mužů středního věku lepší adherence k výživovým doporučením (např. k tzv. potravinové pyramidě) souvisela s fenotypem MZO.<sup>136</sup>

Obdobně jako u nutričních ukazatelů nebyl vliv pohybové aktivity na metabolické zdraví jasně potvrzen. Habituální pohybová aktivita u dospělých s MZO, ale nikoliv u dospívajících, byla vyšší oproti těm s MNO.<sup>152</sup> Avšak nebyl zaznamenán rozdíl v čase stráveném u televize či počítače. Souvislost MZO s pohybovou aktivitou byla potvrzena, pokud MZO byla definována pomocí HOMA-IR.<sup>170</sup> V jiné studii byla nalezena souvislost mezi volnočasovou fyzickou aktivitou a výskytem MZO.<sup>138</sup>

Existuje pouze málo studií zabývajících se vlivem redukčního programu u MZO.<sup>214-217</sup> U 262 jedinců s MZO a MNO (definované podle BMI a HOMA-IR) podstupující 9 měsíční intervenční program došlo u obou skupin k redukci viscerálního tuku.<sup>217</sup> Nicméně redukce celkového tělesného tuku a steatózy jater byla zaznamenána pouze u těch s MNO. U nich zároveň došlo ke zlepšení inzulínové senzitivity, i když nadále vykazovali určitý stupeň IR.<sup>217</sup> Studie Karelise s kol. ukázala, že u postmenopauzálních žen s MZO po 6 měsíční dietní intervenci došlo překvapivě ke zhoršení inzulínové senzitivity.<sup>215</sup> Naopak u žen s MNO se stupeň IR snížil. Naopak u 103 jedinců s MZO podstupujících 2 měsíční nutriční intervenci došlo ke zlepšení řady metabolických parametrů, jakými byly HOMA-IR, CRP, lipoprotein o vysoké hustotě (HDL-C), leptin, adiponektin, ghrelin, GLP-1 a profil mastných kyselin.<sup>218</sup> Bohužel tato studie nezahrnovala jedince s MNO. Žádný rozdíl ve změnách antropometrických ukazatelů nebyl pozorován mezi 25 ženami s MZO a 53 ženami s MNO po 12 týdenním režimu s restrikcí energetického příjmu.<sup>219</sup> Po 3 až 6 měsíčním redukčním programu se snížila u obou skupin tělesná hmotnost, množství celkového a viscerálního tuku a zlepšila se inzulínová senzitivita, výrazněji však u žen s MNO. Snížení tělesné hmotnosti o 5 – 10 % se zdá být klinicky relevantní a vede ke zlepšení metabolického zdraví.<sup>220</sup> Studium vlivu 5% redukce tělesné hmotnosti u 392 jedinců s MZO a MNO se

zjistilo, že v obou skupinách došlo ke zlepšení většiny kardiometabolických rizikových faktorů.<sup>221</sup> Z toho plyne, že redukce tělesné hmotnosti má význam u všech obézních pacientů.

#### **2.4.4.4 Kardiorespirační zdatnost**

Kardiorespirační zdatnost a její změny mohou mít vliv na morbiditu a mortalitu.<sup>222, 223</sup> Výsledky studie Leeho s kol. potvrdily zásadní přínos kardiorespirační zdatnosti na mortalitu v každé kategorii BMI.<sup>224</sup> Tento zásadní nález vedl k často citovanému konceptu, že je lepší být obézní, avšak kardiorespiračně zdatní oproti neobézním jedincům, kteří jsou kardiorespiračně nezdatní („being fat and fit is better than unfat and unfit“). Vyšší kardiorespirační zdatnost bezesporu souvisí s lepším metabolickým profilem a nižším rizikem výskytu KVO a mortalitou.<sup>225-228</sup> V porovnání s jedinci s malou kardiorespirační zdatností se MS u jedinců s větší kardiorespirační zdatností vyskytuje desetkrát méně často.<sup>229</sup> Rizikové faktory determinující MS byly sledovány u 332 dospělých v rámci 14týdenního programu zaměřeného na cvičení s cílem zlepšit kardiometabolické rizikové faktory.<sup>230</sup> I tato poměrně krátkodobá intervence vedla ke zlepšení kardiorespirační zdatnosti, ke změně statutu MNO na MZO a snížila i výskyt rizikových faktorů MS. Lepší výsledky byly docíleny u těch, kteří měli intenzivnější trénink.

V rámci Aerobics Center Longitudinal Study byly u 43 265 dospělých vyšetřeny zdatnost, tělesné složení a parametry metabolického zdraví.<sup>231</sup> Výsledky této studie ukázaly, že fenotyp MZO souvisí s lepší kardiorespirační zdatností jak u žen, tak u mužů. V závěru nedávné rešeršní práce se uvádí, že lepší kardiorespirační zdatnost je ukazatelem charakterizujícím MZO.<sup>232</sup> Charakteristika kosterního svalu, jako například typ svalových vláken a výše svalové síly, může ovlivňovat metabolické zdraví. Lepší inzulinová senzitivita byla zaznamenána u postmenopauzálních žen s nadváhou a obezitou, které vykazovaly při dynamometrii větší svalovou sílu.<sup>233</sup> Je však známo, že se u MZO mnohdy zjišťuje nižší celkové množství beztukové tělesné hmoty než u MNO.<sup>175, 233, 234</sup>

#### **2.4.5 Metabolicky zdravá obezita: dlouhodobé zdravotní komplikace a mortalita**

Vliv jednak samotného metabolického zdraví a jednak v interakci s BMI na dlouhodobé kardiometabolické komplikace a mortalitu není dostatečně objasněn.<sup>132</sup> Výzkum trendu MZO v letech 1986 – 2009 v rámci studie Northern Sweden MONICA prokázal, že sice došlo k navýšení počtu jedinců s nadváhou či obezitou, ale současně se zvýšil podíl těch s MZO.<sup>235</sup> Studie Guoa s kol. sledovala 14 685 jedinců po dobu 17,5 let a metabolické zdraví

bylo definováno absencí hypertenze, zvýšené glykémie nalačno, zvýšené koncentrace glykovaného hemoglobinu a dyslipidémie.<sup>236</sup> Na základě těchto poměrně přísných kritérií metabolické zdraví bylo identifikováno pouze u 6,5 % obézních jedinců. Nezávisle na výši BMI vykazovali jedinci s MZO v průběhu sledování nižší riziko rozvoje T2DM, cévní mozkové příhody, ischemické choroby srdeční a úmrtí oproti těm s MNO. Ve srovnání se zdravými normosteniky měli jedinci s MZO signifikantně vyšší výskyt T2DM, avšak nelišili se v incidenci ischemické choroby srdeční a cévních mozkových příhod a ani v celkové mortalitě. Dalším zajímavým zjištěním je fakt, že v průběhu sledování pouze malá část iniciálně metabolicky zdravých jedinců (2,8 % ve studii ARIC, resp. 0,5 % ve studii CARDIA) přešlo do kategorie metabolicky nezdravých. Důvodem stability metabolického zdraví může bezesporu být přísnost vstupních kritérií při definování MZO (tj. absence jakékoliv metabolické abnormality).

Studie sledující 2 011 dospělých středního věku po dobu 15 let upozornila na zvýšené riziko rozvoje KVO, nádorů a mortality u obézních inzulinorezistentních jedinců [poměr rizika (RR, risk ratio) 1,40], avšak nikoliv u inzulinosenzitivních, ať normostenických či obézních jedinců.<sup>237</sup> Při sledování 22 303 dospělých průměrného věku 54,1 let nebyl v průběhu 7 let zjištěn rozdíl ve výši rizika vzniku KVO (RR) 1,26 a celkové mortality (RR 0,91) mezi jedinci s MZO a štíhlými zdravými vrstevníky.<sup>238</sup> Naopak vyšší riziko mortality bylo zaznamenáno u dospělých s MNO (RR 1,72) oproti těm s MZO. Obdobných výsledků bylo dosaženo, pokud byl k definici obezity použit obvod pasu. Riziko celkového úmrtí v rámci šetření NHANES III nebylo u jedinců s MZO zvýšené oproti štíhlým zdravým kontrolám.<sup>239</sup> Vedle zvýšeného výskytu KVO byly jak u metabolicky nezdravých obézních, tak ale i u metabolicky nezdravých štíhlých jedinců popsány horší angiografické nálezy na koronárních tepnách ve srovnání s jedinci s MZO či se štíhlými zdravými dospělými.<sup>240</sup>

Je stále diskutabilní, zdali fenotyp MZO dostatečně charakterizuje zdraví mezi obézními jedinci.<sup>241-243</sup> Výsledky prospektivních studií sledující rozvoj kardiometabolických onemocnění, T2DM a mortality u jedinců s MZO jsou nejednotné.<sup>173, 237-239, 244-246</sup> Zvýšené riziko vzniku KVO, T2DM a celkové mortality vykazovali jedinci s MZO oproti štíhlým zdravým kontrolám.<sup>246, 247</sup> Ve studii Hinnouho s kol. bylo však u jedinců s MZO oproti jedincům s MNO zaznamenáno nižší riziko rozvoje T2DM.<sup>247</sup> Tento fenomén se však nepotvrdil pro rozvoj KVO.

U 22 654 jedinců ve věku 20-59 let sledovaných v průměru po dobu 13,4 let byl ke klasifikaci obezity použit obvod pasu a nikoliv BMI. Metabolicky zdraví jedinci

s abdominální obezitou vykazovali zvýšené riziko mortality (RR 1,43) než metabolicky zdraví obézní jedinci bez abdominální obezity.<sup>173</sup> Obdobná výše rizika byla zjištěna u metabolicky nezdravých obézních jedinců bez abdominální obezity (RR 1,31). Avšak vyšší stupeň rizika (RR 1,99) byl zaznamenán u MNO s abdominální obezitou. V rámci 30 letého sledování 1 758 mužů bylo identifikováno zvýšené riziko mortality jak u obézních jedinců s MS (2,4krát), tak u obézních bez MS (1,7krát) oproti štíhlým jedincům bez MS.<sup>245</sup> Obdobné výsledky přinesla studie NHANES III.<sup>244</sup> U 475 žen středního věku s MZO byla též popsána vyšší rizika rozvoje KVO oproti štíhlým zdravým kontrolám.<sup>248</sup> Z výše uvedených závěrů vyplývá, že výsledky studií zabývajících se dlouhodobým vlivem MZO na kardiometabolická rizika a mortalitu nejsou jednoznačné.<sup>132</sup>

#### **2.4.5.1 Metabolicky zdravá obezita a rozvoj diabetes mellitus 2. typu**

Riziko rozvoje T2DM souvisí nejen s BMI a metabolickým zdravím, ale i s dynamikou jejich změn v průběhu života jedince.<sup>249</sup> Sledováním 8 090 japonských dospělých po dobu 5 let se zjistilo, že incidence T2DM dosahovala 1,2 % u zdravých normosteniků, 2,8 % u jedinců s MZO, 6 % u metabolicky rizikových štíhlých jedinců a 10,3 % u jedinců s MNO.<sup>190</sup> Tuková infiltrace jater byla identifikována jako časný ukazatel IR. NAFLD byla nalezena až u poloviny případů s MZO. Pokud byli tito jedinci vyloučeni z dalších analýz, pak incidence T2DM u MZO bez steatózy jater byla srovnatelná s incidencí zdravých štíhlých jedinců (1,1 vs. 0,9 %).<sup>190</sup> Vliv změny BMI na rozvoj T2DM byl sledován v souboru 27 478 jedinců iniciálně bez T2DM.<sup>250</sup> Riziko rozvoje T2DM se zvýšilo na 1,96 i u původně metabolicky zdravých jedinců, kteří se během 6 let stali metabolicky zdravými obézními jedinci. Příznivý vývoj byl zaznamenán u jedinců původně s MZO, kteří zhubli, a tudíž se rekvalifikovali na metabolicky zdravé normosteniky, tak poměr rizika rozvoje T2DM klesl na 1,3. Poměr rizika rozvoje T2DM se zvýšil na 7,09, pokud se jedinci s MZO rekvalifikovali na jedince s MNO. Při setrvání stavu MNO byl poměr rizika 12,5.

Nezávislost rizika vzniku T2DM na BMI u jedinců s MNO byl prokázán v longitudinální studii z Koreje.<sup>251</sup> Zvýšené riziko vzniku T2DM bylo prokázáno jak u metabolicky nezdravých štíhlých jedinců (RR 2,5), tak u jedinců s MZO (RR 3,9).<sup>252</sup> Dále byla nalezena nestabilita fenotypu MZO a též obdobná incidence T2DM mezi jedinci s MZO a nezdravými normosteniky (21,0 vs. 22,5 %) po 6 letech sledování.<sup>253</sup> U jedinců s MNO dosahovala incidence T2DM 42,0 % a u zdravých štíhlých jedinců pak 6,8 %. Výše uvedené studie poukazují na skutečnost, že část jedinců s MZO přejde do kategorie MNO a výrazně se

tím zvyšuje pravděpodobnost rozvoje T2DM. Lze předpokládat, že přísnější kritéria pro definici MZO by vedla k identifikaci jedinců se stabilní MZO asociující s nižší incidencí T2DM.

#### **2.4.5.2 Metabolicky zdravá obezita a riziko vzniku hypertenze a infarktu myokardu**

Inzulinosenzitivní jedinci s nadváhou a obezitou ve srovnání se štíhlými jedinci měli v průběhu 10 letého sledování vyšší riziko rozvoje hypertenze (RR 1,46).<sup>254</sup> Obdobné výsledky přinesla i čínská studie sledující děti a dospívající.<sup>255</sup> Definovat metabolické zdraví pouze na základě nepřítomnosti MS se neukázalo vhodným nástrojem k určení rizika infarktu myokardu. Ve studii Thomsena s kol. bylo vyšší riziko infarktu myokardu nezávislé na přítomnosti MS.<sup>256</sup> Sledováním 61 299 jedinců iniciálně bez KVO po dobu 12 let se zjistilo, že riziko rozvoje akutního infarktu myokardu se u jedinců s MZO oproti štíhlým kontrolám významně nelišilo (RR 1,1).<sup>257</sup> Naopak jedinci s MNO vykazovali RR 2,0. Z longitudinálních studií opět vyplývá, že riziko vzniku hypertenze a infarktu myokardu významně závisí na striktnosti definice MZO.<sup>249</sup>

#### **2.4.6 Stabilita metabolicky zdravé obezity v průběhu života**

Na fenotyp MZO bylo zprvu nahlíženo jako na trvalý stav. I když někteří jedinci jsou schopni si metabolické zdraví celoživotně udržet, je nyní zřejmé, že MZO je ve své podstatě přechodným stavem.<sup>132</sup> Řada jedinců s MZO se časem manifestuje jako MNO.<sup>249</sup> Snahou proto je určit, jaké faktory přispívají k udržení metabolického zdraví od dětství do dospělosti. Pokud by bylo možné identifikovat faktory, které přispívají k udržení metabolického zdraví či naopak progresi do MNO, pak by bylo možné co nejdříve začít s cílenou intervencí.

V Bogalusa Heart Study bylo vyšetřeno 1 098 jedinců ve věku 5-17 let a pak následně ve věku 24-43 let.<sup>150</sup> Metabolické zdraví si do dospělosti udrželo jen 13 % dětí. Nicméně děti původně s MZO měly 2,7-9,3krát vyšší pravděpodobnost zůstat metabolicky zdravými v době dospělosti oproti svým vrstevníkům s MNO.

Některé dřívější studie ukázaly, že fenotyp MZO je zhruba pro třetinu jedinců tranzientním stavem.<sup>176, 253 249</sup> Stabilita MZO byla častěji zaznamenána u žen, u mladších jedinců s gynoidní distribucí tuku a u jedinců s vyšším socioekonomickým postavením. Riziko rozvoje KVO a T2DM bylo u těch s MZO srovnatelné s metabolicky zdravými štíhlými jedinci. Recentní studie naopak dokládají, že procento jedinců s přechodem ze

stavu MZO do MNO je mnohem vyšší. V San Antonio Heart Study téměř polovina jedinců přešla během přibližně 8 letého sledování z metabolického zdraví do MNO.<sup>258</sup> Progrese do MNO byla častěji zaznamenána u starších jedinců s nižšími koncentracemi HDL-C a větším množstvím tělesného tuku.<sup>258</sup> V této studii naopak BMI, obvod pasu a ani nárůst tělesné hmotnosti nijak nepřispívaly k predikci této změny.<sup>258</sup> V rámci English Longitudinal Study of Ageing, ve které byla sledována stabilita metabolického zdraví u 2 422 mužů a žen v průběhu 8 let, až 44,5 % metabolicky zdravých obézních, 16,6 % zdravých normosteniků a 26,2 % zdravých jedinců s nadváhou se reklasifikovalo na metabolicky rizikové.<sup>238</sup> Vzestup kardiometabolických rizik významně souvisel se vzestupem obvodu pasu a nikoliv s faktory životního stylu. V dalších studiích se obvod pasu, krevní tlak, IR, koncentrace lipidů (TG, HDL-C), CRP a glykovaného hemoglobinu ukázaly být významnými prediktory přechodu z MZO do MNO.<sup>238, 259</sup> Do budoucna jsou bezpochyby žádoucí studie zabývající se charakteristikou přetrvávajícího metabolického zdraví a longitudinální studie prediktorů fenotypu MZO.<sup>132</sup>

#### **2.4.7 Přejchod metabolicky rizikové obezity v metabolicky zdravou**

V řadě případů vede intervence založená na snížení energetického příjmu, navýšení pohybové aktivity a na úpravě životního stylu u obézních jedinců ke zlepšení až k normalizaci kardiometabolických rizik, i přestože pacient zůstává obézním.<sup>249</sup> V prospektivní Pizarra studii se téměř pětina obézních jedinců s původně rizikovým kardiometabolickým profilem requalifikovala na jedince s MZO.<sup>253</sup> V 5,4 % případů se z metabolicky rizikových obézních stali metabolicky zdraví štíhlí jedinci. Hojně se diskutuje výše hmotnostního poklesu, která vede k pozitivnímu ovlivnění metabolických komplikací. Bylo zjištěno, že již 5% hmotností redukce může příznivě ovlivnit kardiometabolický profil obézního jedince.<sup>260</sup> I když pozitivní vliv na metabolické parametry exponenciálně narůstá s poklesem tělesné hmotnosti, je známo, že i v případech, kdy nedošlo ke snížení tělesné hmotnosti, ale intervence vedla k redukci obvodu pasu a k příznivé distribuci tělesného tuku, pacienti se stali metabolicky zdravými. Cvičební program po dobu 14 týdnů vedl u 40 % obézních pacientů původně s metabolicky rizikovým profilem k normalizaci metabolických parametrů.<sup>230</sup> Tento program souvisel s redukcí obvodu pasu a výrazným zlepšením kardiorespirační zdatnosti bez vlivu na tělesnou hmotnost jako takovou. V řadě případů bariatrická chirurgie dokazuje, že i těžce obézní jedinec s kardiometabolickými komplikacemi může po zákroku být metabolicky zdravým.<sup>261,</sup>

#### 2.4.8 Jak lépe definovat metabolicky zdravou obezitu a její stabilitu?

K lepší identifikaci stabilní MZO by určitě přispěla skutečnost, která by v rámci definice MZO nepřipustila přítomnost žádného parametru MS či by striktněji definovala inzulinovou senzitivitu (např. pomocí dolního kvartilu HOMA-IR či jeho hodnoty  $< 1,95$ ).<sup>214, 263</sup> Dále se nabízí zohlednění dalších faktorů, které mají buď rizikový či naopak protektivní charakter vůči rozvoji kardiometabolických onemocnění.<sup>249</sup> Někteří autoři doporučují zařadit přítomnost NAFLD mezi kritéria definující MS.<sup>142</sup> Pro diagnostiku se proto nabízí ultrasonografické vyšetření jater, elastografie či alespoň vyšetření aktivity alaninaminotransferázy.<sup>264, 265</sup> Koncentrace alaninaminotransferázy (ALT) je ovlivněna inzulinovou senzitivitou, inzulinémií a jaterní sekrecí glukózy.<sup>265</sup> Dalším pomocným vyšetřením by mohlo být běžně v klinické praxi užívané stanovení hypersenzitivního CRP.<sup>249</sup> Zvýšená akumulace tuku v gluteofemorální oblasti a v podkoží naopak brání jeho zmnožení v játrech, epikardu a kosterních svalech.<sup>137</sup> Je otázkou, zda zohlednění některých antropometrických parametrů (např. tělesných obvodů a tloušťky kožních řas) v rámci definice MZO by vedlo k přesnější diagnóze MZO.

Je známo, že metabolické zdraví nezávisle na BMI je ovlivňováno adiponektinem. Tento významný hormon tukové tkáně zvyšuje oxidaci tuků a potlačuje IR. Jeho vyšší koncentrace jsou zaznamenány u metabolicky zdravých jedinců.<sup>266</sup> Problémem je skutečnost, že stanovení jeho koncentrace není v rámci rutinní diagnostiky možné. Výsledky studií naznačují, že jedinci s pozitivními protilátkami proti Adv36 infekci i přes navozený nárůst tělesné hmotnosti vykazují vyšší citlivost k inzulinu.<sup>37</sup> Rutinní stanovení těchto protilátek je taktéž zatím nemožné. Hereditární faktory bezesporu hrají důležitou roli v rozvoji MZO, ale dosud nejsme schopni výsledky genetických studií použít v klinické praxi.<sup>249</sup> Lze předpokládat, že s přesnější diagnostikou MZO bude možné identifikovat jedince s relativně stabilním fenotypem od těch s tranzitorním stavem. Nestabilita metabolického zdraví se nachází i u jiných hmotnostních kategorií, včetně zdravých štíhlých jedinců. Změny metabolického profilu souvisejí jak s narůstajícím věkem, tak se změnami životního stylu.

#### 2.4.9 Závěry

I přestože byla publikována řada studií týkajících se rozličných metabolických fenotypů ve vztahu k obezitě, několik aspektů daného problému není zcela vyjasněno. Stále chybí přesná definice nadměrného zmnožení tělesného tuku, tak jednotná definice metabolického zdraví. Závěry longitudinálních studií zabývajících se stabilitou MZO ve



vztahu ke kardiometabolickým rizikům jsou nejednoznačné. Částečně je to dáno i tím, že mnohdy definice MZO připouštějí přítomnost jedné komponenty MS a tudíž kritéria pro MZO nejsou dostatečně přísná a nemusí proto odhalit skrytá kardiometabolická rizika. Diskutuje se tudíž o tom, že k diagnóze stabilnějšího fenotypu metabolického zdraví by se daly využít další faktory reflektující metabolické zdraví. Mezi ně by se dala například řadit charakteristika podkožní tukové tkáně, orgánové steatózy a chronického zánětlivého stavu. Je třeba si uvědomit, že metabolické zdraví nebývá stabilním jevem ani u zdravých štíhlých jedinců. Stabilita metabolického zdraví je dána jak samotným genotypem a stárnutím, tak i změnami životního stylu, a tím pak i změnami tělesného složení a distribuce tělesného tuku. Nelze opomenout, že i přes absenci metabolických komplikací provází nadměrnou tělesnou hmotnost i další zdravotní komplikace, které ohrožují zdraví a kvalitu života obézního jedince.

### 3. Cíle práce

Detailnější cíle jsou uvedeny u každé zařazené studie. Studie předložené habilitační práce sledovaly tyto základní cíle:

- Ozřejmit roli adenovirové infekce 36 při rozvoji obezity a její vztah k antropometrickým a laboratorním ukazatelům u dospívajících jedinců rozličných hmotnostních kategorií stejně tak, jako zjistit vliv této infekce na účinnost měsíčního redukčního programu u skupiny českých obézních dívek.
- Sledovat výskyt poruch glukózového metabolismu u českých dospívajících jedinců a určit prediktory inzulinové rezistence pomocí indexu homeostatického modelu inzulinové rezistence.
- Určit možné determinanty metabolického zdraví u českých dospívajících jedinců od laboratorních ukazatelů přes faktory životního stylu.

#### 4. Popis metodiky společné pro všechny předložené studie

Soubory vyšetřených jedinců předložených článků vycházejí z projektu Childhood Obesity Prevalence and Treatment (COPAT), který byl realizován na Endokrinologickém ústavu v Praze v období mezi srpnem 2008 a dubnem 2011 částečně ve spolupráci s Klinikou dětí a dorostu Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. V rámci epidemiologické části projektu bylo vyšetřeno 1 533 adolescentů (786 dívek, 706 chlapců) reprezentativního vzorku ve věku 13,0–17,9 let a zapojilo se do něho 79 praktických lékařů pro děti a dorost z celé ČR. V rámci intervenční studie byli vybráni adolescenti, kteří se léčili pro nadváhu či obezitu v pobytových či ambulantních zařízeních. Vyšetřeno bylo 562 jedinců ve věku 13,0–17,9 let (344 dívek, 218 chlapců). Všichni adolescenti byli vyšetřeni při vstupu do projektu podle stejného vyšetřovacího protokolu.

Adolescenti v intervenční části studie byli vyšetřeni navíc ještě po měsíci redukčního programu. Čtyřtýdenní komplexní redukční pobytový program (lázně, ozdravovny, léčebny) prováděný pod dohledem pediatra, nutričního terapeuta, fyzioterapeuta a psychologa se skládal z vyvážené nízkenergetické diety podávané v 6 denních porcích. Příjem tuků, bílkovin a sacharidů byl cca 30%, 15-20% a 50-55% celkového energetického příjmu. Průměrný příjem jednoduchých cukrů představoval  $\leq 5\%$  z celkového příjmu energie. Program dále zahrnoval intenzivní fyzickou aktivitu aerobního charakteru po dobu 3,5–4,0 hod denně. Čas strávený u televize, počítače, mobilu apod. byl limitován na 1 hodinu denně. Program byl doplněn edukačními kurzy a kognitivně-behaviorální terapií. Adolescenti, kteří byli sledováni v rámci ambulantních zdravotnických zařízení, se snažili za podpory rodičů dodržovat výživová a pohybová doporučení v domácích podmínkách. Podrobný popis celého projektu a metodiky je v dříve publikovaném sdělení.<sup>267</sup>

U všech jedinců byli zjišťováni následující parametry:

*Anamnestická data pomocí dotazníků:* porodní hmotnost a délka, perinatální komplikace, délka kojení, medikace, délka spánku, závažná onemocnění a komorbidity u vyšetřovaných jedinců, jejich rodičů a prarodičů.

*Antropometrické vyšetření dle standardních protokolů:* tělesná výška a hmotnost, tělesné obvody (pas, břicho, boky, paže); kožní řasy (biceps, triceps, břicho, subskapulární, suprailiackální), sagitální abdominální rozměr.

Byly vypočítány následující *indexy*: BMI, poměr obvodu pasu k výšce (WHtR), poměr obvodu pasu k obvodu boků (WHR), index centrality tj. poměr subskapulární k tricipitální kožní řase, body adiposity index [BAI: (obvod boků/tělesná výška<sup>1.5</sup>)-18].<sup>268</sup> České referenční

percentilové grafy s ohledem na věk a pohlaví byly použity k vyhodnocení BMI, stejně tak jako pro výpočet z-skóre BMI, tělesné hmotnosti, výšky a obvodu boků.<sup>269</sup> K vyhodnocení výše obvodu pasu byly použity německé referenční percentily z důvodu absence českých dat.<sup>270</sup>

*Ve studiích bylo použito hodnocení tělesné hmotnosti dle BMI: podváha BMI  $\leq$  10. percentilem, normostenie BMI 25.-74,9. percentil, nadváha BMI 90.-96,9. percentil, obezita BMI  $\geq$  97. percentil podle pohlaví a věku dle českých referencí.<sup>271</sup>*

*Vznik obezity a její trvání* byly zhodnoceny podle z-skóre BMI a to na základě dat vývoje tělesné hmotnosti a výšky v době narození, v roce života a dále po dvou letech až do aktuálního věku. Tato data byla získána ze zdravotní dokumentace každého jedince.

*Množství celkového tělesného, viscerálního a trunkálního tuku* bylo hodnoceno pomocí elektrické biopedance (Tanita BC-418 MA a Tanita Viscan, Tanita Corporation, Tokyo, Japonsko).

K hodnocení *krevního tlaku (TK)* byla použita průměrná hodnota ze dvou měření (Omron Healthcare Co., Ltd., Kyoto, Japonsko). Vysoký systolický či diastolický TK byl hodnocený podle doporučení Fourth Report on Blood Pressure, tj. TK nad 95. percentilem k danému věku, pohlaví a výšce.<sup>271</sup>

*Laboratorní vyšetření nalačno:* glukóza, inzulin, C-peptid, CH, HDL-C a LDL-C, TG, ALT, AST, GMT, kyselina močová, CRP, kortizol, tyotropin (TSH), volný tyroxin (fT4), volný trijodtyronin (fT3), luteinizační hormon (LH), folikulostimulační hormon (FSH), testosteron, estradiol, progesteron, prolaktin, globulin vázající pohlavní hormony (SHBG), glukagon, dehydroepiandrosteron sulfát (DHEAS), leptin, adiponektin, ghrelin, adiposin, obestatin, gastrický inhibiční polypeptid neboli glukóza-dependentní inzulinotropní peptid, GLP-1, PAI-1, rezistin a visfatin. Protilátky proti Adv36 byly stanoveny pomocí kompetitivní imunoanalytické metody v Obetech Obesity Research Center v Richmondu v USA.<sup>81</sup>

HOMA-IR byl vypočten dle následující formule: (glykémie x inzulinémie)/22,5.

*Metabolický syndrom* byl definován podle kritérií Mezinárodní diabetické federace (Tabulka 5).<sup>272</sup>

**Tabulka 5** Definice metabolického syndromu podle kritérií Mezinárodní diabetické federace<sup>272</sup>

Věk (roky)	Obvod pasu	TG (mmol/l)	HDL-C (mmol/l)	TK (mmHg)	Glykémie (mmol/l)
10-16	≥ 90. percentil* (či použít hodnoty pro dospělé, pokud 90. percentil bude nižší než hraniční hodnota pro dospělé)	≥ 1,70	< 1,03	TKs ≥ 130 a/či TKd ≥ 85	5,60 či T2DM
≥ 16**	♀ ≥ 88 cm ♂ ≥ 102 cm	≥ 1,70 či terapie hypolipidemiky	♀ < 1,29 ♂ < 1,03 či terapie hypolipidemiky	TKs ≥ 130 a/či TKd ≥ 85 či terapie antihypertenzivy	5,60 či T2DM

Pro splnění definice metabolického syndromu je nutná přítomnost abdominální obezity hodnocené obvodem pasu a přítomnost alespoň dvou rizikových kardiometabolických rizikových ukazatelů. \*Pro absenci národních referenčních hodnot pro obvod pasu byly v našich studiích použity německé referenční percentily<sup>270</sup>; \*\*Kritéria pro dospělé.<sup>272</sup>

Zkratky: HDL-C, lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein); TG, triacylglyceroly; TKd, diastolický krevní tlak; TKs, systolický krevní tlak; T2DM, diabetes mellitus 2. typu.

*Glukózový metabolismus:* porušená glykémie nalačno (IFG): koncentrace glukózy nalačno je 5,6-6,9 mmol/l a T2DM při glykémii ≥ 7,0 mmol/l.<sup>273</sup>

*Informace o stravování a životním stylu:* Záznam 3denního jídelníčku (celkový energetický příjem, příjem jednotlivých živin a vápníku) byl hodnocen pomocí programu NutriMaster SE verze 1,0 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). Účastníci studie dále vyplnili dotazník Eating Inventory, International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)<sup>274</sup> a vlastní Food Frequency Questionnaire (FFQ). FFQ byl vytvořen na základě běžně užívaných dotazníků ve světě, ve kterém jsme zohlednili populaci adolescentů, potravinové složky českého jídelníčku a předchozí zkušenosti s těmito dotazníky. Pomocí dotazníku byly získány informace o délce kojení (nikdy, < 6 měsíců, ≥ 6 měsíců), počtu hodin strávených u televize, počítače apod., celkovém počtu hodin spánku, čase ukládání se k spánku, chrápání (odpověď „ano“, pokud jedinec alespoň někdy v noci chrápe), pravidelnosti stravování (odpověď „ano“, pokud jedinec pravidelně konzumuje snídani, oběd a večeři), vynechávání snídaně (odpověď „ano“, pokud jedinec nesnídá pravidelně), nočním jedením (odpověď „ano“, pokud jedinec jí občas v noci) a času posledního jídla.

*Statistické analýzy* zahrnovaly následující testy: neparametrický Mann-Whitneyův, Fisherův exaktní test, Kruskal-Wallisův a  $\chi^2$ . V některých studiích byly použity tyto metody: analýza

logistické regrese, Spearmanovy korelace, Bonferroniho korekce a mnohočetná regrese s redukcí dimenzionality (tzv. OPLS metoda).<sup>275</sup> V některých případech byla původní data transformována a podstoupila analýzu obecného lineárního modelu ANOVA. Bylo použito Statgraphics Centurion verze XV.II (Warrenton, VA, USA).

## **5. Jednotlivé studie s komentáři**

### **5.1 Publikace č. 1: Klinická a laboratorní charakteristika 1 179 českých adolescentů vyšetřených na přítomnost protilátek proti lidskému adenoviru 36**

#### **5.1.1 Cíle**

Tato studie měla objasnit výskyt pozitivních protilátek proti Adv36 v různých hmotnostních kategoriích u dospívajících jedinců a dále zjistit souvislost těchto protilátek s antropometrickými parametry a kardiometabolickými riziky. Do této studie bylo zahrnuto 1 179 českých adolescentů různých hmotnostních kategorií (podváha, normostenie, nadváha a obezita).

#### **5.1.2 Výsledky a diskuze**

Studie 1 179 českých adolescentů je stále doposud největší studií týkající se Adv36 infekce co do počtu vyšetřených jedinců. Naše výsledky poukázaly na souvislost Adv36 s obezitou a ještě silnější asociaci s nadváhou obdobně jako v korejské studii.<sup>79</sup> Z celého souboru 26,5 % (n=312) vykazovalo pozitivní protilátky proti Adv36. Adv36 pozitivita byla 22,3 % u jedinců s podváhou, 21,5 % u normosteniků, 40,0 % u jedinců s nadváhou a 28,0 % u obézních jedinců. Jak již sděleno v úvodu práce řada studií u dospělých z USA<sup>65</sup>, Švédska<sup>81</sup>, Koreje<sup>79</sup>, Itálie<sup>76</sup> a Turecka<sup>75</sup> a na dětech z USA<sup>90</sup>, Švédska<sup>81</sup>, Koreje<sup>76, 78</sup>, Mexika<sup>94</sup> a Turecka<sup>75, 95</sup> potvrdila souvislost mezi přítomností pozitivních protilátek proti Adv36 a obezitou.

Nález vyššího výskytu Adv36 positivity u jedinců s nadváhou než s obezitou může vést k řadě hypotéz. Může zde hrát roli genetická predispozice k infekčním chorobám.<sup>276</sup> Dále můžeme uvažovat o tom, že se jedinci s nadváhou snaží svoji tělesnou hmotnost nezvyšovat. Tato hypotéza může zejména platit u dívek, u kterých byla zjištěna pozitivita protilátek proti Adv36 až v 55,0 % případech. Je též možné, že jedinci s nadváhou měli buď slabý průběh infekce či se nedávno nakazili a tudíž se efekt infekce nemusel dostatečně projevit. Tento mechanismus se též může uplatnit u neobézních jedinců s pozitivními protilátkami. Na druhou stranu je možné, že u části obézních jedinců nebyly protilátky detekovatelné z důvodu expozice před delší dobou.

Doposud byly publikovány tři studie sledující vývoj tělesné hmotnosti s ohledem na Adv36. Finská studie 449 jedinců iniciálně ve věku 3-18 let zjistila, že v průměru za 29,4 roky pravděpodobnost Adv36 séropozitivity u jedinců, kteří svoji tělesnou hmotnost zvýšili, byla signifikantně vyšší než u těch, u kterých k navýšení tělesné hmotnosti nedošlo.<sup>73</sup> Voss s kol. na vzorku 500 dospělých jedinců došel k závěru, že Adv36 séropozitivita byla zejména u původně normosteniků asociována se vznikem nadváhy či obezity.<sup>84</sup> Z výsledků San Antonio Heart Study vyplývá, že v průběhu 10 let vedla Adv36 infekce k nárůstu tělesného tuku.<sup>82</sup>

Naše studie ukázala větší zastoupení Adv36 positivity u dívek oproti chlapcům (32,5 vs. 19,7 %,  $p < 0,001$ ) obdobně jako studie amerického vojenského personálu<sup>71</sup>, avšak v rozporu s jinými studiemi.<sup>90, 91</sup> Až 55,0 % dívek v kategorii nadváhy vykazovalo Adv36 séropozitivitu. Lze zvažovat vliv estrogenů v citlivosti na Adv36 infekci. Bylo prokázáno, že přítomnost estrogenů v tkáňových kulturách vedla k zvýšené replikaci adenovirů.<sup>277</sup>

Nezávisle na pohlaví byly u Adv36 séropozitivních oproti séronegativním jedincům nalezeny významně vyšší hodnoty řady antropometrických parametrů (BMI, tělesná hmotnost, tělesná výška, obvod boků a množství tukové tkáně). Nález vyšší tělesné výšky u Adv36 positivity byl potvrzen nejen v celé kohortě, ale i u všech dívek a u obézních dívek. Nedávno bylo prokázáno, že lidské adenoviry mohou aktivovat růst a intracelulární transport.<sup>278</sup> Další studie vlivu lidského Adv36 budou nutné k vysvětlení tohoto působení.

Rozdílné výsledky ve vztahu k lipidovému profilu poukazují na fakt, že vliv Adv36 infekce na lipidogram není zcela jasný.<sup>65, 79, 81, 91</sup> V celé kohortě jsme prokázali, že Adv36 pozitivní jedinci mají vyšší koncentrace (i když v rámci normální referenční meze pro daný věk) CH a LDL-C oproti těm s negativními protilátkami. Obdobně jako ve studii Almgrena jsme tento nález nepotvrdili v rámci analýzy jedinců s nadváhou a obezitou.<sup>81</sup> Na druhé straně studie korejských dětí zjistila, že obézní jedinci s Adv36 pozitivními protilátkami měli signifikantně vyšší hladiny lipidů oproti těm s negativními protilátkami.<sup>91</sup> Stejná studie neprokázala asociaci Adv36 infekce s lipidy u skupiny neobézních dětí.

U adolescentů v naší studii bylo prokázáno, že Adv36 séropozitivita asociuje s nižší glykemií nalačno ve všech váhových kategoriích, nicméně jen u skupiny obézních dosahoval rozdíl statistické významnosti (4,86 vs. 5,03 mmol/l,  $p = 0,01$ ). I když v řadě studií u dětí se souvislost infekce s glykemií neprokázala,<sup>81, 89, 91</sup> vedla Adv36 infekce u zvířecích modelů ke zvýšení inzulínové senzitivity a zlepšení jaterní steatózy.<sup>77, 80</sup> V naší studii pouze chlapci s Adv36 séropozitivitou bez ohledu na tělesnou hmotnost vykazovali významně vyšší hladiny jaterních enzymů (nicméně v rámci normálního rozmezí) než jejich vrstevníci bez pozitivních



protilátek. Asociace s jaterními enzymy byla potvrzena i u dospělých,<sup>76, 77</sup> zatímco u korejských dětí tato asociace prokázána nebyla.<sup>89</sup> Obdobně jako ostatní autoři jsme neprokázali souvislost infekce s hladinami inzulínu či s IR posuzovanou HOMA-IR<sup>76, 77, 81</sup> a ani s adiponektinem. Studie *in vitro* však ukázala, že Adv36 vede ke zvýšené expresi adiponektinu v lidské tukové tkáni.<sup>108</sup>

Naše studie, jakož i ostatních autorů, zkoumala asociaci protilátek proti Adv36 s řadou charakteristik. Jsme si vědomi toho, že ideální by bylo detekovat přítomnost Adv36 přímo ve tkáních, což by potvrdilo aktuální přítomnost infekce v organismu. Nicméně pouze v ojedinělých případech se u lidí podařilo izolovat virovou DNA v tukové tkáni.<sup>66-68</sup>

Závěrem lze říci, že naše studie publikována v roce 2013 svým počtem studovaných jedinců ve vztahu k Adv36 infekci se stále řadí k těm největším. Prokázali jsme souvislost Adv36 protilátek s obezitou a nadváhou. Bez ohledu na váhovou kategorii pozitivita protilátek proti Adv36 asociovala se zvýšenou tělesnou hmotností, z-skóre tělesné výšky, BMI, obvodem boků, celkovým a trunkálním množstvím tuku, koncentracemi CH a LDL-C. Pozitivita protilátek proti Adv36 rovněž souvisela s nižší glykemií. Ve všech váhových kategoriích byla zaznamenána významně vyšší prevalence Adv36 séropozitivity u dívek. Kromě výše uvedených nálezů dívky s pozitivními protilátkami proti Adv36 měly vyšší obvod pasu.

### **5.1.3 Text původní publikace**

















## **5.2 Publikace č. 2: Adenovirová infekce 36 a její role v energetickém příjmu a příjmu živin a v úspěšnosti redukčního programu u obézních dívek**

### **5.2.1 Cíle**

Cílem předložené práce bylo zjistit vztah protilátek proti Adv36 k energetickému příjmu a příjmu jednotlivých živin a ke změnám antropometrických a laboratorních parametrů v rámci 4týdenního lázeňského redukčního programu u 184 obézních dívek.

### **5.2.2 Výsledky a diskuze**

Tato intervenční studie zahrnující 184 dospívajících dívek je stále největší, co se týče sledování vztahu adenovirové infekce k váhovému poklesu. Současně je první studií prezentující příjem celkové energie a živin u lidí ve vztahu k Adv36 infekci. Z celkového počtu vyšetřených dívek 65 z nich (35,3 %) vykazovalo pozitivní protilátky proti Adv36. Obdobně jako u zvířecích modelů<sup>59, 60</sup> jsme mezi dívkami s pozitivními vs. negativními protilátkami před zahájením redukčního programu nenašli rozdíl v žádném ze sledovaných parametrů jídelního příjmu. Je všeobecně známa nepřesnost v záznamech jídelníčků, zejména pak u obézních jedinců<sup>279, 280</sup> a jejich užití není proto doporučeno.<sup>279, 281</sup> Článek Börnhorsta s kol. naopak poukázal na poměrnou přesnost záznamů jídelníčků u malých dětí ve věku 4-10 let.<sup>282</sup> Na druhou stranu si nemyslíme, že přítomnost Adv36 protilátek by nějakým způsobem ovlivnila míru záznamu jídelníčku. Vzhledem k tomu, že se jednalo pouze o skupinu obézních jedinců, lze proto uvažovat o tom, že míra nepřesností v záznamech (zejména podhodnocení) byla mezi jedinci nezávisle na Adv36 infekci srovnatelná.

Po měsíční intervenci činil váhový úbytek u Adv36 séropozitivních jedinců 5,36 kg a u séronegativních 5,45 kg. U Adv séropozitivních dívek došlo po měsíční intervenci k vyššímu úbytku tuku v abdominální oblasti ale zároveň k uchování tuku v subkutánní oblasti. Tento nálezný by mohl svědčit pro tendenci k metabolicky příznivějšímu rozložení tuku u séropozitivních jedinců oproti těm bez Adv36 protilátek. Podobně jako ve studii 73 mladistvých jsme ani v naší studii nenalezli významný rozdíl ve váhovém úbytku.<sup>93</sup> Zaznamenali jsme pouze trend vyššího poklesu z-skóre BMI u séropozitivních dívek než u těch s negativními protilátkami proti Adv36 ( $p = 0,082$ ). Můžeme spekulovat o tom, že rozdíl ve váhovém poklesu mohl být zastřen skutečností, že současně došlo k vyššímu snížení množství viscerálního tuku a k nižšímu úbytku subkutánního tuku. Dalším možným

vysvětlením je nedostatečná délka redukčního režimu. Trovato s kol. prokázal, že roční intervence vedla u Adv36 séropozitivních dospělých jedinců k větší redukci než u těch s Adv36 negativními protilátkami.<sup>80</sup> Naopak výsledky dvouměsíčního cvičebního programu u 54 dětí naznačily, že u Adv36 pozitivních jedinců byla tendence k rezistenci vůči hmotnostní redukci.<sup>99</sup>

Nenašli jsme žádný rozdíl v laboratorních parametrech před a ani po redukčním programu. Řada studií prokázala souvislost Adv36 infekce s lepší glykemií a lipidemií, nižší hladinou glykovaného hemoglobinu, vyšší inzulinovou senzitivitou a nižším množstvím tuků v játrech.<sup>65, 78, 80, 82, 108</sup> V našem původním článku na 1 179 dospívajících jsme potvrdili vztah Adv36 infekce s nižší glykemií nalačno u obou pohlaví a vyššími hladinami jaterních enzymů u chlapců.<sup>283</sup> Podobně jako i jiní autoři<sup>76, 77, 81, 89, 283</sup> jsme nenalezli souvislost Adv36 s IR či lipidovým profilem. Dosud neexistuje studie u dětí či dospívajících, která by potvrdila protektivní roli Adv36 v rozvoji IR či nealkoholické steatózy jater. Je proto diskutabilní, zda dosud publikované studie u dětí a dospívajících byly dostatečně statisticky silné k prokázání této souvislosti. Nedostatečná statistická síla mohla vycházet ze skutečnosti, že studie zahrnovaly relativně malý počet jedinců a dále z toho, že výskyt těchto dvou metabolických komplikací je v dětském věku nižší než u dospělých. Studium metabolicky nezdravých dospívajících by bylo tudíž přínosné.

Jsme si vědomi několika nedostatků této studie, jakými jsou krátká doba intervence, chybění sofistikovanější metodiky stanovení tělesného složení a absence dat týkající se chlapců.

Závěrem lze shrnout, že jsme neprokázali rozdíly v příjmu celkové energie a živin mezi Adv36 séropozitivními a séronegativními obézními dívkami. Měsíční redukční program vedl u dívek s pozitivními protilátkami proti Adv36 k významně vyššímu snížení obvodu pasu a uchování podkožního tuku oproti dívkám s negativními protilátkami.

### **5.2.3 Text původní publikace**









### **5.3 Publikace č. 3: Glukózová homeostáza a inzulinová rezistence: prevalence, rozdíly mezi pohlavími a prediktory inzulinové rezistence u adolescentů**

#### **5.3.1 Cíle**

Předložená studie měla jednak určit prevalenci poruch glukózového metabolismu a jednak zjistit hodnoty HOMA-IR související se zvýšenými kardiometabolickými riziky a v neposlední řadě určit prediktory tohoto indexu. Studie byla provedená jednak u 1 518 českých adolescentů reprezentativního vzorku populace (775 dívek, 743 chlapců; 23,9 % dívek a 29,3 % chlapců mělo nadváhu či obezitu) a jednak u třech hmotnostních kategorií: 615 jedinců s normální tělesnou hmotností (322 dívek a 293 chlapců), 230 jedinců s nadváhou (116 dívek a 114 chlapců) a 683 obézních jedinců. Stupeň IR jsme klasifikovali podle následujících kritérií: HOMA-IR > 2,5 a > 4,0.<sup>284, 285</sup>

#### **5.3.2 Výsledky a diskuze**

Toto je rozsáhlá studie, která se zabývá poruchou glukózového metabolismu u českých adolescentů. V reprezentativní kohortě českých adolescentů dosahovala IFG 7,0 %, přičemž bez ohledu na tělesnou hmotnost IFG se vyskytovala výrazně častěji u chlapců oproti dívkám. Naše výsledky jsou ve shodě se závěry americké studie.<sup>286</sup> Výskyt T2DM v reprezentativním vzorku dospívající populace byl v 0,2 % a u obézních jedinců v 0,4 %, což nasvědčuje tomu, že je u nás stále T2DM v období dospívání spíše výjimečnou diagnózou. Tento nález je v souladu se závěry studií ze severní a střední části Evropy, kde incidence T2DM i u obézních dětí je relativně nízká.<sup>287</sup> Naopak studie z USA, zejména v nebělošské populaci, ukazují na poměrně vysoký výskyt T2DM.<sup>288</sup> Je zajímavé, že koncentrace glukózy byla srovnatelná mezi váhovými kategoriemi, ale vždy vyšší u chlapců než dívek. Obdobný nález byl nedávno publikován u čínských dětí.<sup>289</sup> Několik studií potvrdilo, že oproti ženám mají muži vyšší tendenci k poruchám glukózového metabolismu.<sup>290, 291</sup>

Koncentrace inzulinu a C-peptidu u jedinců s normální tělesnou hmotností a ve skupině reprezentativního vzorku populace byla vždy vyšší u dívek oproti chlapcům, což je v souladu s faktem, že v pubertě dívky vykazují vyšší IR než chlapci a to i po adjustaci na tělesnou hmotnost, antropometrické parametry, rasu a etnikum.<sup>292, 293</sup> Naopak v kohortě obézních jedinců, obézní chlapci měli výrazně vyšší HOMA-IR, vyšší koncentrace inzulinu a

C-peptidu a nižší poměr C-peptidu k inzulinu než obézní dívky. Obdobně Kurtoglu s kol. zjistil, že během puberty hraniční hodnoty HOMA-IR byly výrazně vyšší u obézních chlapců oproti dívkám.<sup>294</sup>

I když u dětí a adolescentů se HOMA-IR zdá být vhodným nástrojem k identifikaci metabolického syndromu,<sup>295</sup> sdílíme názor, že hodnota 2,5 tohoto indexu není vhodná k určení IR v období dospívání, kdy v rámci puberty dochází k fyziologické IR.<sup>296</sup> HOMA-IR 3,6 pro dívky a 4,4 pro chlapce byly identifikovány jako hodnoty spojené se zvýšenými kardiometabolickými riziky definovanými přítomností tří komponent MS. Souhlasíme se závěry studie Kurtoglu s kol., ve které autoři akcentují nutnost pohlavně specifických hraničních hodnot tohoto indexu.<sup>294</sup>

Z celkového počtu 68 analyzovaných parametrů 57 parametrů u chlapců a 51 parametrů u dívek bylo významných v predikci HOMA-IR. Podle očekávání většina studovaných antropometrických parametrů vykazovala obdobnou predikční schopnost HOMA-IR, a proto pro další testování byl do predikčního modelu zařazen pouze BMI. V predikčním modelu věk, BMI, poměr fT3 k fT4, koncentrace GMT, TG, SHBG, leptinu, PAI-1, ghrelinu, adiponektinu a testosteronu vysvětlily z 41,4 % výši HOMA-IR u chlapců. Kromě koncentrace testosteronu bylo u dívek zastoupení jednotlivých parametrů v predikčním modelu stejné, pouze variabilita HOMA-IR byla těmito faktory vysvětlena jen z 28,9 %. Souvislost IR s hypogonadismem a s koncentracemi leptinu, adiponektinu a triacylglycerolů byla již dříve potvrzena,<sup>297-301</sup> stejně tak jako vztah IR k nealkoholické steatóze jater.<sup>302, 303</sup> Nedávná studie dále prokázala, že leptin je silným a nezávislým prediktorem HOMA-IR jak u dívek, tak i u chlapců.<sup>289</sup>

Koncentrace PAI-1 se považuje za jeden z nezávislých rizikových faktorů rozvoje KVO a je známo, že u jedinců s porušenou glukózovou tolerancí a u diabetiků 2. typu je jeho koncentrace zvýšená.<sup>304</sup> Bacha s kol. navrhl, že suprese ghrelinu je jeden z možných manifestací IR u adolescentů s nadměrnou tělesnou hmotností.<sup>305</sup> Cílem vytvoření druhého predikčního modelu bylo zahrnout jednak minimální počet parametrů a jednak ty, které se rutinně vyšetřují. V modelu zůstal věk, BMI, poměr fT3 k fT4 a koncentrace GMT, triacylglycerolů a SHBG. Tento model vykazoval poměrně vysokou míru predikce (u chlapců 37,8 % a u dívek 20,5 %). V našem predikčním modelu měl poměr fT3 k fT4 největší prediktivní sílu ze všech vyšetřovaných parametrů funkce štítné žlázy. Souvislost vyššího poměru fT3 k fT4 s metabolicky nepříznivým profilem a vyššími kardiovaskulárními riziky byl již potvrzen.<sup>306</sup> Chlapci v každém z predikčních modelů vykazovali vyšší predikční sílu



oproti dívkám. Předpokládáme, že tento fakt může být dán vlivem zvýšené koncentrace inzulínu u dívek v rámci fyziologické pubertální IR.

Závěrem lze říci, že T2DM je u českých dospívajících včetně těch s obezitou diagnostikován pouze ve výjimečných případech. Na základě nálezů vyšší glykémie a vyšší prevalence IFG u chlapců bez ohledů na tělesnou hmotnost je možné konstatovat, že dospívající chlapci jsou oproti dospívajícím dívkám vystaveni vyššímu riziku poruch glukózového metabolismu. Současně obézní chlapci vykazovali vyšší IR než obézní dívky. V období dospívání jsme identifikovali hodnoty HOMA-IR 3,6 pro dívky a 4,4 pro chlapce, jako hodnoty spojené se zvýšenými kardiometabolickými riziky. Řada parametrů zřejmě hraje roli v predikci HOMA-IR. Stěžejními prediktory sdílené oběma pohlaví byly věk, BMI, poměr FT3 k FT4, koncentrace GMT, TG a SHBG.

### **5.3.3 Text původní publikace**





















## **5.4 Publikace č. 4: Kardiometabolické zdraví u obézních dospívajících chlapců souvisí s délkou trvání obezity: Pilotní studie**

### **5.4.1 Cíle**

V této studii jsme chtěli zjistit do jaké míry trvání obezity, faktory životního stylu a stravovací návyky ovlivňují metabolické zdraví u adolescentních chlapců. Z 313 obézních chlapců byly vybrány dvě skupiny jedinců s MNO. Přítomnost alespoň tří kardiometabolických parametrů MS definovaného podle IDF bez ohledu na výši obvodu pasu (skupina 1) splňovalo 18 obézních chlapců. Ke každému chlapci s MNO byl vybrán chlapec srovnatelného věku, tělesné hmotnosti, výšky a BMI, ale nevykazující ani jeden rizikový kardiometabolický parametr MS (MZO). Abychom mohli zásadní výsledky ze skupiny 1 otestovat na větší kohortě, byla sestavena skupina 2 sčítající 66 chlapců. 31 obézních chlapců, kteří vykazovali minimálně dvě komponenty MS, bylo porovnáno s 35 chlapci s MZO. Všichni jedinci vykazovali abdominální obezitu.

### **5.4.2 Výsledky a diskuze**

Naše studie jasně poukázala na důležitost doby vzniku obezity a jejího trvání ve vztahu k výskytu kardiometabolických komplikací již v době dospívání. Chlapci s MNO oproti těm s MZO měli časnější nástup obezity (4,3 vs. 9,1 let věku,  $p = 0,005$ ) a delší trvání obezity (11,2 vs. 6,4 let,  $p = 0,003$ ). Chlapci s MNO byli již v roce života hmotnostně výrazně těžší oproti jedincům s MZO. Ve věku 3, 5 a 7 let dosahoval rozdíl v tělesných hmotnostech statistické významnosti. Tento nálezn byl též potvrzen pomocí logistické regrese ve skupině 2 s 66 chlapci.

Jedinečností této studie je to, že jsme z celkového počtu 313 obézních chlapců mohli vyselektovat 18 jedinců s vysoce rizikovým kardiometabolickým profilem (tj. splňující alespoň tři komponenty MS kromě zvýšeného obvodu pasu) a ty následně porovnat s 18 chlapci s MZO stejného věku, tíže obezity a obdobných antropometrických ukazatelů včetně stejného obvodu pasu. Ve většině studií mají jedinci s MZO významně nižší BMI.<sup>152</sup> Obdobné BMI a množství tělesného tuku bylo ve studii na 20 dospělých.<sup>307</sup> Dále ve studii Camhiho s kol. měli dospívající jedinci s MZO a MNO obdobné BMI a z-skóre BMI.<sup>152</sup>

Jsme si vědomi, že obvod pasu jako nepřímý ukazatel množství viscerálního tělesného tuku bezesporu hraje důležitou roli v rozvoji kardiometabolických komplikací již v době

dospívání.<sup>308</sup> Na druhou stranu jsme prokázali, že i v případě, že jedinci vykazují stejný obvod pasu (tj. obvod pasu 107 cm) a stejnou tíži obezity včetně množství trunkálního a viscerálního tuku, tak se jejich kardiometabolický profil může výrazně lišit. Na druhou stranu si uvědomujeme skutečnost, že i při stejném obvodu pasu může být rozdíl v poměru množství viscerálního a subkutánního tuku a to tudíž může ovlivňovat kardiometabolická rizika.<sup>309</sup>

Obdobně jako dříve publikované studie<sup>152, 170, 210, 310</sup> jsme ani v naší studii neprokázali souvislost faktorů životního stylu a výsledků hodnocení jídelníčku, kromě příjmu sacharidů (MZO vs. MNO: 380 vs. 260 g/den,  $p < 0,001$ ), s kardiometabolickým zdravím. Naproti tomu ve studii Camhiho s kol. u dospívajících bylo zjištěno, že jedinci s MZO se více stravovali dle nutričních doporučení oproti těm s MNO.<sup>156</sup> Paradoxně v naší studii jsme zjistili, že vyšší příjem sacharidů souvisel s MZO, i když bylo prokázáno, že sacharidy zvyšují subklinický zánět a IR a tím ovlivňují metabolické zdraví.<sup>311</sup> Můžeme spekulovat o nepřesnostech v jídelních záznamech a dále o interakcích genů s příjmem živin, které ovlivňují metabolické pochody.

Závěrem je možné konstatovat, že výsledky naší studie poukazují na skutečnost, že časnější začátek obezity a její delší trvání u chlapců souvisejí s rizikovým metabolickým fenotypem již v době dospívání.

### **5.4.3 Text původní publikace**



















## 5.5 Publikace č. 5: Inzulinová senzitivita a její vztah k hormonům u adolescentních chlapců a dívek

### 5.5.1 Cíle

Cílem předkládané práce byla analýza hormonálního profilu mezi inzulinosenzitivními obézními (ISO) a inzulinorezistentními obézními (IRO) jedinci na základě hraniční hodnoty HOMA-IR 3,16 a určení hormonálních prediktorů HOMA-IR. Z COPAT projektu bylo vybráno 392 obézních dívek a 310 obézních chlapců. Jako inzulinosenzitivní byli obézní jedinci klasifikováni, pokud vykazovali HOMA-IR < 3,16. Naopak u IRO dosahovala hodnota HOMA-IR  $\geq$  3,16. Tato hraniční hodnota HOMA-IR byla definována a ověřena studii u dětí a dospívajících.<sup>153, 296</sup>

### 5.5.2 Výsledky a diskuze

Obdobně jako v jiných studiích u dospívajících<sup>160</sup> i v naší studii byla zaznamenána výrazně vyšší prevalence ISO u dívek oproti chlapcům (52,6 % dívky a 42,9 % chlapci,  $p = 0,01$ ). Jedním z možných vysvětlení je výrazně vyšší hodnota WHtR u IRO chlapců než IRO dívek (0,57 vs. 0,55).

ISO a IRO skupiny se u obou pohlaví nelišili věkem a tělesnou výškou. Po Bonferroniho korekci se celkové množství tělesného tuku mezi ISO a IRO dívkami též nelišilo. Ostatní antropometrické parametry vykazovaly značné rozdíly mezi ISO a IRO. Na základě sledování koncentrací hormonů mezi ISO a IRO jedinci a predikčního modelu HOMA-IR je evidentní, že role řady hormonů je obdobná u obou pohlaví, ale některé z nich naopak vykazují svá pohlavně vázaná specifika. Po Bonferroniho korekci koncentrace leptinu, adiponektinu a SHBG, poměru leptinu k adiponektinu a poměr fT4 k TSH u obou pohlaví, testosteronu a glukagonu u chlapců a TSH a fT3 u dívek souvisely s inzulinovou senzitivitou.

Leptin hraje významnou roli v regulaci energetické bilance a má antidiabetogenní vlastnosti.<sup>261, 312, 313</sup> Zvýšené hladiny leptinu souvisejí s nadměrným množstvím tukové tkáně, zvýšenými prozánětlivými markery a s metabolickými riziky.<sup>312, 313</sup> V naší studii dívky i chlapci s IRO vykazovali významně vyšší koncentrace leptinu oproti vrstevníkům s ISO.

Potvrdili jsme souvislost mezi zvýšenými hladinami adiponektinu a metabolickým zdravím.<sup>314</sup> Je otázkou, zda nízká koncentrace adiponektinu vede k metabolickým změnám, či je souvislost opačná. IR může vést k hypoadiponektinémii s kompenzatorní hyperinzulinémií.<sup>315</sup>

Vliv onemocnění štítné žlázy na inzulínovou senzitivitu a rozvoj MS je známý.<sup>316</sup> Nejenom porušená funkce štítné žlázy, ale i zvýšené koncentrace TSH a/či snížené koncentrace fT4 ještě v rámci fyziologického rozpětí mohou vést k IR a ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku.<sup>317</sup> Prokázali jsme rozdíly v koncentracích fT4, fT3 a TSH mezi jedinci s ISO a IRO, ale pouze koncentrace fT3 u dívek po Bonferroniho korekci udržela svoji významnost. Obdobně jako ve studii holandských dospělých jsme zjistili negativní vztah mezi fT4 a HOMA-IR i po adjustaci na věk a pohlaví a naopak pozitivní korelaci mezi TSH a tímto indexem.<sup>318</sup>

Pohlavní steroidy svým vlivem na tělesné rozložení tuku ovlivňují inzulínovou senzitivitu a kardiometabolické zdraví. U mužů nedostatek androgenů souvisí s abdominální obezitou.<sup>181</sup> U dospělých mužů koncentrace SHBG, celkového a volného testosteronu negativně korelovaly s poměrem pas boky, s množstvím viscerálního tuku a koncentracemi glukózy, inzulínu a C peptidu.<sup>319</sup>

Zvýšená koncentrace glukagonu zřejmě přispívá k rozvoji IR a vzniku T2DM.<sup>320</sup> V naší studii vyšší hladiny tohoto hormonu byly prokázány pouze u chlapců s IRO a nikoliv u dívek. U dívek může docházet k supresi sekrece glukagonu vlivem estrogenů, jak bylo demonstrováno na krysách před více jak 40 lety.<sup>321</sup>

Hormony, u kterých byly nalezeny rozdíly mezi jedinci s ISO a IRO, víceméně predikovaly HOMA-IR pomocí OPLS modelu a vícečetné regrese. Z celkového počtu 20 hormonů bylo u dívek zastoupeno 8 hormonů a u chlapců 9 hormonů v predikčním modelu tohoto indexu. U obou pohlaví koncentrace hormonů štítné žlázy, adiponektinu, ghrelinu a leptinu byly významnými prediktory HOMA-IR. Koncentrace progesteronu a DHEAS byly zastoupeny v modelu pouze u dívek na rozdíl od chlapců, u kterých se koncentrace prolaktinu, testosteronu a glukagonu významně podílely na predikčním modelu. Predikční modely HOMA-IR založené na hormonech byly schopny vysvětlit z 26,4 % variabilitu u chlapců a z 16,3 % u dívek. Vliv hormonů štítné žlázy, leptinu, adiponektinu a ghrelinu na predikci HOMA-IR jsme potvrdili v předchozí studii u dospívajících s normální tělesnou hmotností, s nadváhou a obezitou.<sup>322</sup> V predikčním modelu HOMA-IR jak koncentrace leptinu, tak i poměr leptinu k adiponektinu souvisely se stupněm IR u obou pohlaví. Ve studii Labruna s kol. byl identifikován poměr leptinu k adiponektinu a nikoliv koncentrace leptinu jako významný ukazatel IRO.<sup>313</sup>

Studie u dětí prokázala silnou asociaci koncentrace DHEAS s kardiometabolickými riziky.<sup>323</sup> V naší studii jsme prokázali významnou roli DHEAS v predikci nižší IR u dívek.

Vyšší koncentrace progesteronu v našem souboru dospívajících zřejmě byly důsledkem vyšší inzulínové senzitivity. U dívek byl, i když menší měrou, progesteron součástí predikčního modelu HOMA-IR. Po Bonferroniho korekci však nebyla vyšší koncentrace progesteronu u ISO ve srovnání s IRO statisticky významná. Bylo prokázáno, že inzulínové senzitivizéry podporují produkci progesteronu.<sup>324</sup>

Prolaktin se ukázal být významným prediktorem HOMA-IR u chlapců. Výsledky studií zkoumající vztah mezi sekrecí prolaktinu a kardiometabolickými riziky jsou nejednoznačné.<sup>325-329</sup> Byla zjištěna souvislost mezi koncentracemi prolaktinu, i když ve fyziologickém rozmezí, s kardiovaskulární mortalitou.<sup>326</sup> Vliv prolaktinu na kardiometabolické zdraví může být zprostředkován chronickým zánětlivým procesem. Další studie prokázaly, že patologicky zvýšené koncentrace prolaktinu souvisejí jak s IR, tak s chronickým zánětlivým stavem.<sup>328, 330</sup>

Ghrelín se řadí mezi hormony zažívacího traktu s orexigenním a kardioprotektivním působením. Nízká koncentrace cirkulujícího ghrelínu u obézních pacientů je zřejmě dána zvýšenou sekrecí inzulínu a tudíž představuje určitou fyziologickou adaptaci na pozitivní energetickou bilanci.<sup>331</sup> Po mnohočetné regresi se ukázalo, že koncentrace ghrelínu vykazovala souvislost s HOMA-IR. Inverzní vztah mezi koncentrací ghrelínu a obvodem pasu, HOMA-IR a všemi komponentami (kromě HDL-C) MS byl popsán u dětí a dospívajících.<sup>332</sup> Japonská studie u obézních dětí a dospívajících prokázala negativní korelaci koncentrace ghrelínu nalačno s IR a koncentrací inzulínu.<sup>333</sup>

Závěrem lze konstatovat, že přibližně polovina z vyšetřovaných obézních jedinců vykazovala dostatečnou inzulínovou senzitivitu hodnocenou pomocí HOMA-IR. U obou pohlaví koncentrace leptinu, adiponektinu, ghrelínu a SHBG a poměry fT4 k TSH a leptinu k adiponektinu ovlivňovaly inzulínovou senzitivitu. Dále se ukázalo, že koncentrace hormonů štítné žlázy, leptinu, adiponektinu a ghrelínu predikovaly výši HOMA-IR.

### **5.5.3 Text původní publikace**























## **5.6 Publikace č. 6: Jsou tyreoidální hormony a tyreotropin asociovány s kardiometabolickými riziky a inzulinovou rezistencí u eutyroidních jedinců?**

### **5.6.1 Cíle**

V rámci přehledového sdělení o vlivu koncentrací tyreoidálních hormonů a TSH ve fyziologickém rozmezí na tělesné složení a kardiometabolické parametry byla tato problematika studována na souboru českých eutyroidních obézních adolescentů. Tento soubor zahrnoval 397 dívek a 312 chlapců ve věku 13,0-17,9 let. Pomocí Spearmannovy korelace byl zjišťován vztah mezi koncentracemi TSH, fT4, fT3 a poměru fT3/fT4 s BMI, komponentami MS, C-peptidem, inzulinem a HOMA-IR.

### **5.6.2 Výsledky a diskuze**

Řada studií prokázala souvislost vyšších koncentrací TSH a fT3 a nižších koncentrací fT4 s jednotlivými komponentami MS.<sup>318, 334-338</sup> MS byl v korejské studii asociován s nižšími koncentracemi fT4.<sup>339</sup> V naší studii jsme u obou pohlaví potvrdili souvislost mezi koncentracemi TSH a hormonů štítné žlázy s inzulinem, C-peptidem a HOMA-IR. Obdobně jako v dřívější studii u dospělých jedinců TSH, fT3 a poměr fT3/fT4 korelovaly s HOMA-IR a inzulinémií pozitivně, zatímco fT4 negativně.<sup>318</sup> V následně publikované studii jsme mezi významné prediktory metabolického zdraví definovaného podle HOMA-IR mj. identifikovali koncentrace TSH, fT3 a fT4.<sup>340</sup> Poměr fT3/fT4 byl u 2 315 eutyroidních dospělých jedinců označen jako významný ukazatel kardiometabolického rizika.<sup>306</sup> Zároveň tento poměr u běžné populace českých adolescentů se významně podílel na predikci HOMA-IR.<sup>322</sup> Obdobně jako ve studii Aypaka jsme u obou pohlaví prokázali pozitivní korelaci koncentrace TSH s TG.<sup>341</sup> Dále byla zjištěna negativní korelace koncentrace fT4 s TG. Ve většině případů jsme v této studii nenalezli významnou asociaci antropometrických parametrů s koncentracemi hormonů. Tento fakt může být dán tím, že studovaný soubor zahrnoval poměrně homogenní skupinu obézních jedinců. Ostatní asociace hormonů štítné žlázy s parametry MS nebyly konzistentní i s ohledem na pohlaví.

Závěrem lze konstatovat, že nižší koncentrace TSH a fT3, vyšší koncentrace fT4 (i v rámci referenčního rozmezí) a nižší poměr fT3/fT4 souvisely s lepší inzulinovou senzitivitou u obézních dospívajících jedinců.

### **5.6.3 Text původní publikace**











## **5.7 Publikace č. 7: Vliv příjmu stravy, biochemických parametrů a faktorů životního stylu na metabolické zdraví u obézních dospívajících**

### **5.7.1 Cíle**

Tato studie měla za cíl identifikovat možné determinanty vztahující se k metabolickému zdraví u obézních dospívajících jedinců. Z celkového počtu 710 obézních dospívajících (397 dívek, 313 chlapců) ve věku 13,0 – 17,9 let 43 dívek a 57 chlapců splňovalo kritéria metabolicky nezdravé obezity (MNO). MNO byla charakterizována jako přítomnost abdominální obezity a minimálně dvou rizikových komponent MS. Naopak metabolicky zdravá obezita (MZO) se vyznačovala nepřítomností kardiometabolických rizikových faktorů. MZO byla nalezena u 211 dívek a 131 chlapců nezávisle na výši obvodu pasu (tj. i s abdominální obezitou) a u 33 dívek a 27 chlapců bez abdominální obezity. Mezi jedinci s MZO vs. MNO byly porovnány laboratorní a antropometrické parametry, energetický příjem, příjem živin, příjem vápníku a řada faktorů životního stylu.

### **5.7.2 Výsledky a diskuze**

Výskyt MZO bez ohledu na výši obvodu pasu byl významně vyšší u dívek než u chlapců (53,1 vs. 41,9 %), avšak srovnatelný, pokud byla z definice vyřazena abdominální obezita (8,3 vs. 8,6 %). Antropometrické parametry, koncentrace GMT, CH a LDL-C u obou pohlaví, vysoce senzitivní CRP u dívek a ALT u chlapců se výrazně lišily mezi MZO a MNO. V analýzách jedinců bez abdominální obezity vykazovala koncentrace kyseliny močové významný vztah k metabolickému zdraví. U chlapců celková doba spánku, čas ukládání k spánku, čas posledního jídla, pravidelnost stravování a příjem bílkovin se významně lišily mezi MZO a MNO. U dívek se ukázalo, že počet hodin strávených u počítače, mobilu či televize, skóre disinhibice a složení stravy ovlivňují kardiometabolické zdraví.

Tato studie se řadí k největším studiím zabývajících se MZO v pediatrické populaci. Z celkového počtu 710 obézních adolescentů 442 jedinců splňovalo buď kritérium MZO či MNO. Vyšší zastoupení MZO u ženského pohlaví oproti mužskému je všeobecně známa<sup>342</sup> včetně dospívajících jedinců.<sup>152, 160</sup> Obdobně jako v jiných studiích<sup>160, 210</sup> jsme prokázali, že jedinci s MZO byli výrazně mladší a podle očekávání měli lepší antropometrické parametry oproti jedincům s MNO. Řada studií poukázala na skutečnost, že děti s MZO mají větší pravděpodobnost být mladší či být v časnější fázi pubertálního vývoje.<sup>132</sup> Je otázkou, zda nízký věk dětí může souviset s absencí rizikových faktorů MS, či jsou to skuteční nositelé



fenotypu MZO. Studie, která sledovala přetrvávání MZO u dětí po dobu 24 let, ukázala, že děti původně s MZO vykazovaly jako dospělí příznivější kardiometabolický profil ve srovnání s nezdravými dětmi normální hmotnosti a obdobný profil jako původně zdravé normostenické děti.<sup>150</sup> Obvod pasu i procentuální množství tělesného tuku měřeného bioimpedancí se mezi skupinami MZO a MNO výrazně lišily. Je všeobecně známo, že abdominální obezita je asociována se zvýšenými kardiovaskulárními riziky.<sup>182</sup> Z tohoto důvodu jsme vytvořili druhou kohortu jedinců s MZO, kteří na rozdíl od první kohorty měli normální obvod pasu. Použitím této striktní definice se výskyt MZO u obou pohlaví významně snížil (~ 8,0 %).

Asociace porodní hmotnosti s metabolickým zdravím včetně T2DM jsou známy.<sup>343</sup> V naší studii jsme nepotvrdili souvislost s porodní hmotností či délkou. V předchozí naší pilotní studii jsme prokázali zásadnější roli vývoje tělesné hmotnosti v průběhu dětství než samotné porodní hmotnosti.<sup>344</sup> Rodinná anamnéza z hlediska přítomnosti kardiovaskulárních a metabolických onemocnění u sledovaných adolescentů nijak neovlivnila jejich metabolické zdraví, jak bylo prokázáno jinými autory.<sup>345</sup> Uvažujeme, že řada dědičných znaků se manifestuje až později během života.

Bez ohledu na použitou definici koncentrace GMT souvisela s metabolickým zdravím u obou pohlaví, což bylo prokázáno již v dřívějších studiích.<sup>160, 346</sup> Jaterní steatóza hraje klíčovou roli v rozvoji IR u adolescentů.<sup>264</sup> Naše výsledky prokázaly, že koncentrace ALT u chlapců bez ohledu na obvod pasu se významně lišila mezi dvěma metabolickými fenotypy, což je v souladu s nedávno publikovaným článkem.<sup>346</sup> Kyselina močová se v dřívějších studiích ukázala jako nejlepší prediktor MNO<sup>160</sup> a asociovala s IR.<sup>347</sup> V naší studii jsme potvrdili vztah kyseliny močové k metabolickému zdraví, pokud byli srovnáni jedinci s MNO s jedinci s MZO s normální výší obvodu pasu (tj. bez abdominální obezity). Obdobně jako u dospělých<sup>170, 210</sup> nebyl kromě příjmu bílkovin prokázán rozdíl mezi příjmem energie a živin u chlapců. U dívek byl příjem celkové energie, sacharidů, tuku a vápníku nižší u MNO než u těch s MZO. V článku Manua s kol. ženy s MZO vykazovaly výrazně nižší příjem vlákniny oproti ženám s MNO.<sup>209</sup> Můžeme pouze spekulovat, zda tyto paradoxní závěry souvisejí s nepřesnostmi v záznamech jídelníčku či jsou dány interakcí mezi geny a výživovými parametry. Souvislost mezi vyšším příjmem vápníku u MZO byla též identifikována ve studii Camhiho s kol., kdy jedinci s MZO konzumovali větší množství mléka oproti jedincům s MNO.<sup>156</sup> Vápník může snížit oxidativní a prozánětlivý stres, který souvisí s kardiometabolickými riziky u obezity.<sup>348</sup>

Jak u dospělých, tak i u dětí byl dokumentován vztah mezi vynecháváním snídaně a obezitou a kardiovaskulárními riziky.<sup>349</sup> Nepotvrdili jsme souvislost vynechávání snídaně či jedení v noci s metabolickým zdravím. Na druhou stranu, čas posledního jídla a čas ukládání k spánku u chlapců asocioval s kardiometabolickým zdravím, i když rozdíl méně jak půl hodiny asi nemá klinický význam. Nepravidelné stravování u dospělých bylo rizikovým faktorem pro rozvoj kardiometabolickým komplikací.<sup>186, 350</sup> Chlapci s MZO se častěji stravovali pravidelně. U dospělých jedinců skóre tří faktorů dotazníku jídelních postojů Eating Inventory byly významnými prediktory rizikových komponent MS.<sup>351</sup> V našem souboru kromě vztahu nižšího skóre disinhibice u dívek s MZO bez abdominální obezity oproti těm s MNO jsme nenašli žádné asociace.

Je známá souvislost počtu hodin strávených u televize, počítače a mobilu s BMI, avšak výsledky studující asociaci s kardiovaskulárními riziky nejsou jednoznačné.<sup>152, 210, 352, 353</sup> I když v naší studii dívky s MZO vykazovaly paradoxně vyšší čas stráveným touto aktivitou, časový rozdíl je z klinického hlediska zanedbatelný. Kratší doba spánku nejenom asociuje se zvýšenou tělesnou hmotností,<sup>354</sup> ale i s kardiovaskulárními riziky již v době dětství.<sup>355</sup> Při použití obou definic měli hoši s MNO významně kratší dobu spánku oproti jedincům s MZO.

Jsme si vědomi několika nedostatků naší studie. K tomu, abychom mohli zjistit faktory životního stylu, byly použity dotazníky na místo jiných přesnějších metod. Je to dáno iniciálním designem projektu COPAT, který zahrnoval více jak 2 000 účastníků, a proto dotazníková metoda byla pro provedení výzkumu schůdnější. Jelikož se jednalo o kohortu obézních jedinců, lze usuzovat, že míra nepřesností a podhodnocení je nejspíše obdobná. Nebylo možné hodnotit míru pohybové aktivity, která bezesporu patří k důležitým aspektům metabolického zdraví. Tělesné složení bylo hodnoceno pomocí elektrické bioimpedance a nikoliv sofistikovanějšími metodami. I přes tyto nedostatky jsme studovali řadu možných determinantů metabolického zdraví u jedné z největších kohort obézních dospívajících jedinců.

Závěrem lze konstatovat, že metabolické zdraví obézních adolescentů souviselo s antropometrickými a biochemickými parametry a pouze slabá asociace byla nalezena s většinou studovaných faktorů životního stylu. Koncentrace kyseliny močové vykazovala vztah k metabolickému zdraví u analýz MZO jedinců s normální výší obvodu pasu.

### **5.7.3 Text původní publikace**



















## 6. Závěr

V předložené habilitační práci jsou studie, které mají přispět k jinému pohledu jak na etiopatogenezi obezity, tak na kardiometabolické komplikace spojené s obezitou. Obě témata jsou aktuální a stále představují pro badatele výzvy s mnoha nejasnostmi a otázkami. Celkem je do této práce zahrnuto sedm studií; dvě studie se zabývaly tématem lidského adenoviru 36<sup>283, 357</sup> a pět studií analýzou kardiometabolických komplikací.<sup>322, 344, 340, 358, 359</sup> Témata byla zpracována i ve formě přehledových článků, krátkého sdělení či kazuistiky v sedmi článcích.<sup>24, 37, 128, 130, 131, 249, 356</sup>

První část této práce je věnována infekci lidským Adv36, u kterého byla opakovaně potvrzena souvislost s nadměrnou tělesnou hmotností nejen u zvířecích modelů, ale i u lidí. Problematiku infekční obezity či přímo lidského adenoviru 36 jsme též zpracovali v rámci rešeršních článků v českých<sup>24, 356</sup> a cizojazyčných odborných časopisech.<sup>37</sup> V první studii jsme potvrdili souvislost Adv36 protilátek s obezitou a nadváhou u 1 179 českých adolescentů.<sup>283</sup> Dále se ukázalo, že pozitivita protilátek proti Adv36 významně asociovala se zvýšeným BMI, tělesnou hmotností, z-skóre tělesné výšky, obvodem boků, celkovým a trunkálním tukem a s koncentracemi CH a HDL-C. Pozitivita protilátek proti Adv36 rovněž souvisela s nižší glykemií. Tato studie publikována v roce 2013 se stále svým počtem studovaných jedinců ve vztahu k adenovirové infekci řadí k těm největším.

Výsledky na zvířecích modelech, které neprokázaly rozdíl v příjmu potravy, nás přiměly ke studiu příjmu energie a jednotlivých živin u 184 dospívajících obézních dívek, jelikož tato problematika nebyla studována u lidí.<sup>7, 8</sup> Obdobně jako u zvířecích modelů jsme neprokázali žádné rozdíly v příjmu energie a živin mezi obézními dívkami s pozitivními či negativními protilátkami proti lidskému Adv36.<sup>357</sup> Vzhledem k tomu, že dívky podstoupily měsíční redukční program, tak jsme si dali za cíl zjistit, zda úspěšnost tohoto programu souvisela s přítomností protilátek proti lidskému Adv36. Jednalo se o doposud největší sledovanou skupinu podstupující intervenční program, u které byly k dispozici výsledky analýz lidského Adv36. Měsíční redukční program vedl u dívek s pozitivními protilátkami proti Adv36 k významně vyššímu snížení obvodu pasu a uchování podkožního tuku oproti dívkám s negativními protilátkami. Žádné další rozdíly, včetně rozdílů v laboratorních parametrech, nebyly nalezeny.

Druhá část habilitační práce je věnována jednak kardiometabolickým komplikacím u dospívajících, jednak i tzv. metabolicky zdravé obezitě z různých jejích aspektů. Již v období dětství a dospívání se může obézní jedinec potýkat s řadou komplikací. V českém

přehledovém článku jsme shrnuli možné zdravotní i psychosociální komplikace a prezentovali zejména kardiometabolické komplikace, které byly identifikovány u českých adolescentů v rámci projektu COPAT.<sup>128</sup> Některé zahraniční zdroje uvádějí, že u obézních dětí a dospívajících je stále častěji diagnostikován T2DM. Vzhledem k absenci národních dat studující tuto problematiku, jsme analyzovali výskyt porušeného glukózového metabolismu a IR u 1 518 dospívajících jedinců rozličné váhové kategorie. Z našich závěrů vyplynulo, že T2DM je u českých dospívajících, včetně těch s obezitou, diagnostikován pouze ve výjimečných případech.<sup>322</sup> Na základě nálezů vyšší glykémie a vyšší prevalence IFG u chlapců bez ohledů na tělesnou hmotnost bylo možné konstatovat, že dospívající chlapci jsou oproti dospívajícím dívkám vystaveni vyššímu riziku poruch glukózového metabolismu. Současně obézní chlapci vykazovali vyšší stupeň IR hodnocené podle koncentrace inzulínu a podle výše HOMA-IR. Analýza predikce HOMA-IR ukázala, že mezi zásadní prediktory se řadí věk, BMI, poměr fT3 k fT4, koncentrace GMT, TG a SHBG. V období dospívání jsme identifikovali hodnoty HOMA-IR  $\geq 3,6$  pro dívky a  $\geq 4,4$  pro chlapce, jako hodnoty spojené se zvýšenými kardiometabolickými riziky.

Výzkumy z posledních několika let ukazují, že obezita není homogenní klinickou jednotkou ani z hlediska výskytu kardiometabolických komplikací. Část obézních jedinců i přes nadměrné zmnožení tělesného tuku nevykazuje metabolické komplikace či zvýšená rizika kardiometabolických onemocnění, hovoříme o tzv. MZO. V českém a zahraničním odborném časopisu jsme čtenářům představili tento pojem se současným stavem poznání.<sup>131, 249</sup> Dále byla ve stejném čísle českého časopisu prezentována kazuistika pacientky s MZO.<sup>130</sup> Výsledky výzkumu MZO u dospívajících jedinců, jak z hlediska možných prediktorů ve vztahu k délce trvání obezity, tak i ve vztahu k životnímu stylu a hormonálním parametrům byly publikovány ve čtyřech původních článcích.<sup>340, 344, 358, 359</sup>

Výsledky jedné ze studií poukázaly na skutečnost, že časnější začátek obezity a její delší trvání u chlapců souvisely s rizikovým metabolickým fenotypem již v době dospívání.<sup>344</sup> Výjimečnost této studie byla ve skutečnosti, že byly srovnávány skupiny stejně obézních chlapců identického věku a obvodu pasu, avšak lišící se v přítomnosti kardiometabolických komplikací (skupina s minimálně třemi kardiometabolickými riziky vs. absence kardiometabolických rizik). Kromě výše zmíněného nálezu jsme nenalezli jiné rozdíly v dalších sledovaných parametrech, jakými například byly ukazatele životního stylu.

Výsledky spojené s analýzami hormonálního profilu a kardiometabolických rizik byly publikovány v českém<sup>358</sup> a zahraničním odborném časopise.<sup>340</sup> Ukázalo se, že koncentrace

tyroidálních hormonů a tyrotropinu i v rámci normálního rozpětí může významně ovlivňovat metabolické zdraví, zejména pak inzulinovou citlivost.<sup>340</sup> Přibližně polovina ze 702 vyšetřovaných obézních dospívajících vykazovala dostatečnou inzulinovou senzitivitu hodnocenou pomocí HOMA-IR.<sup>340</sup> U obou pohlaví koncentrace leptinu, adiponektinu, ghrelinu a SHBG a poměry fT4 k TSH a leptinu k adiponektinu ovlivňovaly inzulinovou senzitivitu.

V poslední předložené studii jsme u 710 dospívajících obézních jedinců prokázali souvislost metabolického zdraví s antropometrickými a biochemickými parametry, ale pouze slabou asociaci s většinou studovaných faktorů životního stylu.<sup>359</sup> Koncentrace kyseliny močové vykazovala vztah k metabolickému zdraví, pokud bylo srovnání jedinci s MNO s jedinci MZO s normálním obvodem pasu.

Obě námi studovaná témata jsou velmi aktuální. Lidský Adv36 resp. jeho protein E4orf1 představuje možný prostředek k léčbě diabetes mellitus, tak i k léčbě jaterní steatózy. Identifikace dalších možných determinant MZO a dlouhodobé sledování jedinců s MZO by mohly pomoci odhalit faktory určující perzistenci metabolického zdraví resp. přechod MZO v MNO. Domnívám se, že soubor studií předložených v této habilitační práci alespoň částečně přispívá k pochopení dvou aktuálních témat v obezitologii. Potvrdilo se, že není obezita jako obezita jak z hlediska patogeneze, tak s ohledem na kardiometabolické komplikace.

## 7. Literatura

1. Collaboration NCDRF. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387:1377-96.
2. Helmchen LA and Henderson RM. Changes in the distribution of body mass index of white US men, 1890-2000. *Ann Hum Biol*. 2004;31:174-81.
3. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR and Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA*. 2004;291:2847-50.
4. Mialon M, Swinburn B and Sacks G. A proposed approach to systematically identify and monitor the corporate political activity of the food industry with respect to public health using publicly available information. *Obes Rev*. 2015;16:519-30.
5. One in Six European Adults Obese, Survey Finds *Medscape*. 216;Oct 31.
6. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K and He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1431-7.
7. Ogden CL, Carroll MD and Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. *JAMA*. 2008;299:2401-5.
8. Olds T, Maher C, Zumin S, Peneau S, Lioret S, Castetbon K, Bellisle, de Wilde J, Hohepa M, Maddison R, Lissner L, Sjoberg A, Zimmermann M, Aeberli I, Ogden C, Flegal K and Summerbell C. Evidence that the prevalence of childhood overweight is plateauing: data from nine countries. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6:342-60.
9. Schmidt Morgen C, Rokholm B, Sjoberg Brixval C, Schou Andersen C, Geisler Andersen L, Rasmussen M, Nybo Andersen AM, Due P and Sorensen TI. Trends in prevalence of overweight and obesity in danish infants, children and adolescents--are we still on a plateau? *PLoS One*. 2013;8:e69860.
10. Keane E, Kearney PM, Perry IJ, Kelleher CC and Harrington JM. Trends and prevalence of overweight and obesity in primary school aged children in the Republic of Ireland from 2002-2012: a systematic review. *BMC Public Health*. 2014;14:974.
11. de Onis M, Blossner M and Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1257-64.
12. Kunesova M, Prochazka B, Vignerova J, Parizkova J, Braunerova R, Guttenbergerova T, Riedlova J, Zamrazilova H, Hill M and Steflova A. The prevalence of overweight, obesity and underweight in 7-year old children in the Czech Republic since 1951. *Cas Lek Ces*. 2014 153:271-276.
13. Lobstein T, Baur L, Uauy R and TaskForce IIO. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*. 2004;5 Suppl 1:4-104.
14. Kunesova M, Vignerova J, Parizkova J, Prochazka B, Braunerova R, Riedlova J, Zamrazilova H, Hill M, Blaha P and Steflova A. Long-term changes in prevalence of overweight and obesity in Czech 7-year-old children: evaluation of different cut-off criteria of childhood obesity. *Obes Rev*. 2011;12:483-91.
15. Hainer V and Zamrazilova H. Abdominal obesity and metabolic syndrome in adolescents - results of COPAT (Childhood Obesity Prevalence and Treatment) project. *Cas Lek Ces* 2012; 151:75 (abstract).
16. Hill JO and Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*. 1998;280:1371-4.
17. Skytthe A, Kyvik K, Holm NV, Vaupel JW and Christensen K. The Danish Twin Registry: 127 birth cohorts of twins. *Twin Res*. 2002;5:352-7.

18. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ and Schulsinger F. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med.* 1986;314:193-8.
19. Segal NL, Feng R, McGuire SA, Allison DB and Miller S. Genetic and environmental contributions to body mass index: comparative analysis of monozygotic twins, dizygotic twins and same-age unrelated siblings. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:37-41.
20. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, Nadeau A, Lupien PJ, Theriault G, Dussault J, Moorjani S, Pinault S and Fournier G. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med.* 1990;322:1477-82.
21. Hainer V, Stunkard AJ, Kunesova M, Parizkova J, Stich V and Allison DB. Intrapair resemblance in very low calorie diet-induced weight loss in female obese identical twins. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:1051-7.
22. Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, Boggiano MM, Hanlon EC, Benca RM, Ruden D, Pietrobelli A, Barger JL, Fontaine KR, Wang C, Aronne LJ, Wright SM, Baskin M, Dhurandhar NV, Lijoi MC, Grilo CM, DeLuca M, Westfall AO and Allison DB. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *Int J Obes (Lond).* 2006;30:1585-94.
23. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, Benca RM, Biggio J, Boggiano MM, Eisenmann JC, Elobeid M, Fontaine KR, Gluckman P, Hanlon EC, Katzmarzyk P, Pietrobelli A, Redden DT, Ruden DM, Wang C, Waterland RA, Wright SM and Allison DB. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009;49:868-913.
24. Hainer V, Aldhoon-Hainerova I and Zamrazilova H. Role infekce v patogenezi obezity. *Cas Lek Ces.* 2012;151:563-567.
25. Mitra AK and Clarke K. Viral obesity: fact or fiction? *Obes Rev.* 2010;11:289-96.
26. Dhurandhar NV. Infectobesity: obesity of infectious origin. *J Nutr.* 2001;131:2794S-2797S.
27. Lyons MJ, Faust IM, Hemmes RB, Buskirk DR, Hirsch J and Zabriskie JB. A virally induced obesity syndrome in mice. *Science.* 1982;216:82-5.
28. Bernard A, Cohen R, Khuth ST, Vedrine B, Verlaeten O, Akaoka H, Giraudon P and Belin MF. Alteration of the leptin network in late morbid obesity induced in mice by brain infection with canine distemper virus. *J Virol.* 1999;73:7317-27.
29. Griffond B, Verlaeten O, Belin MF, Risold PY and Bernard A. Specific alteration of the expression of selected hypothalamic neuropeptides during acute and late mouse brain infection using a morbillivirus: relevance to the late-onset obesity? *Brain Res.* 2004;1022:173-81.
30. Carter JK, Ow CL and Smith RE. Rous-associated virus type 7 induces a syndrome in chickens characterized by stunting and obesity. *Infect Immun.* 1983;39:410-22.
31. Gosztonyi G and Ludwig H. Borna disease--neuropathology and pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1995;190:39-73.
32. Kim YS, Carp RI, Callahan SM and Wisniewski HM. Scrapie-induced obesity in mice. *J Infect Dis.* 1987;156:402-5.
33. Strom A, Yutzy B, Kruip C, Ooms M, Schloot NC, Roden M, Scott FW, Loewer J and Holznagel E. Foodborne transmission of bovine spongiform encephalopathy to non-human primates results in preclinical rapid-onset obesity. *PLoS One.* 2014;9:e104343.
34. Field BC, Wren AM, Peters V, Baynes KC, Martin NM, Patterson M, Alsaraf S, Amber V, Wynne K, Ghatei MA and Bloom SR. PYY3-36 and oxyntomodulin can be additive in their effect on food intake in overweight and obese humans. *Diabetes.* 2010;59:1635-9.

35. Dhurandhar NV, Kulkarni P, Ajinkya SM and Sherikar A. Effect of adenovirus infection on adiposity in chicken. *Vet Microbiol.* 1992;31:101-7.
36. Dhurandhar NV, Kulkarni PR, Ajinkya SM, Sherikar AA and Atkinson RL. Association of adenovirus infection with human obesity. *Obes Res.* 1997;5:464-9.
37. Hainer V, Zamrazilova H, Kunesova M, Bendlova B and Aldhoon-Hainerova I. Obesity and infection: reciprocal causality. *Physiol Res.* 2015;64 Suppl 2:S105-19.
38. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS and Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 2003;289:76-9.
39. Karlsson EA and Beck MA. The burden of obesity on infectious disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010;235:1412-24.
40. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci.* 2001;321:249-79.
41. Arslan E, Atilgan H and Yavasoglu I. The prevalence of Helicobacter pylori in obese subjects. *Eur J Intern Med.* 2009;20:695-7.
42. Uberos J, Molina-Carballo A, Fernandez-Puentes V, Rodriguez-Belmonte R and Munoz-Hoyos A. Overweight and obesity as risk factors for the asymptomatic carrier state of Neisseria meningitidis among a paediatric population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:333-4.
43. Almond MH, Edwards MR, Barclay WS and Johnston SL. Obesity and susceptibility to severe outcomes following respiratory viral infection. *Thorax.* 2013;68:684-6.
44. Garcia MN, Philpott DC, Murray KO, Ontiveros A, Revell PA, Chandramohan L and Munoz FM. Clinical predictors of disease severity during the 2009-2010 A(H1N1) influenza virus pandemic in a paediatric population. *Epidemiol Infect.* 2015;143:2939-49.
45. Dart AM, Martin JL and Kay S. Association between past infection with Chlamydia pneumoniae and body mass index, low-density lipoprotein particle size and fasting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:464-8.
46. Jaworowska A and Bazylak G. Chlamydia pneumoniae antibodies may be independently associated with increased BMI and percentage of body fat among women. *Int J Obes (Lond).* 2011;35:1225-32.
47. Ekesbo R, Nilsson PM, Lindholm LH, Persson K and Wadstrom T. Combined seropositivity for H. pylori and C. pneumoniae is associated with age, obesity and social factors. *J Cardiovasc Risk.* 2000;7:191-5.
48. Thjodleifsson B, Olafsson I, Gislason D, Gislason T, Jogi R and Janson C. Infections and obesity: A multinational epidemiological study. *Scand J Infect Dis.* 2008;40:381-6.
49. Lajunen T, Bloigu A, Paldanius M, Pouta A, Laitinen J, Ruukonen A, Hartikainen AL, Savolainen M, Herzig KH, Leinonen M, Saikku P and Jarvelin MR. The association of body mass index, waist and hip circumference, and waist-hip ratio with Chlamydia pneumoniae IgG antibodies and high-sensitive C-reactive protein at 31 years of age in Northern Finland Birth Cohort 1966. *Int J Obes (Lond).* 2011;35:1470-8.
50. Bil-Lula I, De Franceschi N, Pawlik K and Wozniak M. Improved real-time PCR assay for detection and quantification of all 54 known types of human adenoviruses in clinical samples. *Med Sci Monit.* 2012;18:BR221-8.
51. de Jong JC, Wigand R, Wadell G, Keller D, Muzerie CJ, Wermenbol AG and Schaap GJ. Adenovirus 37: identification and characterization of a medically important new adenovirus type of subgroup D. *J Med Virol.* 1981;7:105-18.
52. Swenson PD, Lowens MS, Celum CL and Hierholzer JC. Adenovirus types 2, 8, and 37 associated with genital infections in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol.* 1995;33:2728-31.



53. Dhurandhar NV. A framework for identification of infections that contribute to human obesity. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:963-9.
54. Wigand R, Gelderblom H and Wadell G. New human adenovirus (candidate adenovirus 36), a novel member of subgroup D. *Arch Virol*. 1980;64:225-33.
55. Dhurandhar NV. Insulin sparing action of adenovirus 36 and its E4orf1 protein. *J Diabetes Complications*. 2013;27:191-9.
56. Dhurandhar EJ, Dubuisson O, Mashtalir N, Krishnapuram R, Hegde V and Dhurandhar NV. E4orf1: a novel ligand that improves glucose disposal in cell culture. *PLoS One*. 2011;6:e23394.
57. Rathod MA, Rogers PM, Vangipuram SD, McAllister EJ and Dhurandhar NV. Adipogenic cascade can be induced without adipogenic media by a human adenovirus. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:657-64.
58. Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, Schultz-Darken NJ, Israel BA, Bradley SM, Kemnitz JW, Allison DB and Atkinson RL. Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. *J Nutr*. 2002;132:3155-60.
59. Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew GF, Cook ME and Atkinson RL. Increased adiposity in animals due to a human virus. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:989-96.
60. Pasarica M, Shin AC, Yu M, Ou Yang HM, Rathod M, Jen KL, MohanKumar S, MohanKumar PS, Markward N and Dhurandhar NV. Human adenovirus 36 induces adiposity, increases insulin sensitivity, and alters hypothalamic monoamines in rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:1905-13.
61. Dhurandhar NV, Dhurandhar EJ, Ingram DK, Vaughan K and Mattison JA. Natural infection of human adenovirus 36 in rhesus monkeys is associated with a reduction in fasting glucose 36. *J Diabetes*. 2014;6:614-6.
62. Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew G, Cook ME and Atkinson RL. Transmissibility of adenovirus-induced adiposity in a chicken model. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:990-6.
63. Whigham LD, Israel BA and Atkinson RL. Adipogenic potential of multiple human adenoviruses in vivo and in vitro in animals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290:R190-4.
64. Vangipuram SD, Yu M, Tian J, Stanhope KL, Pasarica M, Havel PJ, Heydari AR and Dhurandhar NV. Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake by fat cells. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:87-96.
65. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, Bowen RL, Israel BA, Albu JB and Augustus AS. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:281-6.
66. Pasarica M, Mashtalir N, McAllister EJ, Kilroy GE, Koska J, Permana P, de Courten B, Yu M, Ravussin E, Gimble JM and Dhurandhar NV. Adipogenic human adenovirus Ad-36 induces commitment, differentiation, and lipid accumulation in human adipose-derived stem cells. *Stem Cells*. 2008;26:969-78.
67. Salehian B, Forman SJ, Kandeel FR, Bruner DE, He J and Atkinson RL. Adenovirus 36 DNA in adipose tissue of patient with unusual visceral obesity. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:850-2.
68. Ponterio E, Cangemi R, Mariani S, Casella G, De Cesare A, Trovato FM, Garozzo A and Gnessi L. Adenovirus 36 DNA in human adipose tissue. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39:1761-4.
69. Ergin S, Altan E, Pilanci O, Sirekbasan S, Cortuk O, Cizmecigil U, Ersin I, Elbey H, Dinc HO, Habip Z, Turan N, Arinci A, Richt JA, Goossens VJ, Karakullukcu A, Kocak BT,

Saribas S, Koksall S, Yilmaz H and Kocazeybek B. The role of adenovirus 36 as a risk factor in obesity: the first clinical study made in the fatty tissues of adults in Turkey. *Microb Pathog.* 2015;80:57-62.

70. Atkinson RL. Prevalence of infection with adenovirus-36 in Belgium and Holland and association with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:2; author reply 3.

71. Broderick MP, Hansen CJ, Irvine M, Metzgar D, Campbell K, Baker C and Russell KL. Adenovirus 36 seropositivity is strongly associated with race and gender, but not obesity, among US military personnel. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34:302-8.

72. Goossens VJ, deJager SA, Grauls GE, Gielen M, Vlietinck RF, Derom CA, Loos RJ, Rensen SS, Buurman WA, Greve JW, van Baak MA, Wolffs PF, Bruggeman CA and Hoebe CJ. Lack of evidence for the role of human adenovirus-36 in obesity in a European cohort. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:220-1.

73. Sabin MA, Burgner D, Atkinson RL, Pei-Lun Lee Z, Magnussen CG, Cheung M, Kahonen M, Lehtimäki T, Jokinen E, Laitinen T, Hutri-Kahonen N, Viikari JS, Juonala M and Raitakari OT. Longitudinal investigation of adenovirus 36 seropositivity and human obesity: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39:1644-50.

74. Xu MY, Cao B, Wang DF, Guo JH, Chen KL, Shi M, Yin J and Lu QB. Human Adenovirus 36 Infection Increased the Risk of Obesity: A Meta-Analysis Update. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e2357.

75. Karamese M, Altöparlak U, Turgut A, Aydogdu S and Karamese SA. The relationship between adenovirus-36 seropositivity, obesity and metabolic profile in Turkish children and adults. *Epidemiol Infect.* 2015;143:3550-6.

76. Trovato GM, Castro A, Tonzuso A, Garozzo A, Martines GF, Pirri C, Trovato F and Catalano D. Human obesity relationship with Ad36 adenovirus and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:1402-9.

77. Trovato GM, Martines GF, Garozzo A, Tonzuso A, Timpanaro R, Pirri C, Trovato FM and Catalano D. Ad36 adipogenic adenovirus in human non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2010;30:184-90.

78. Krishnapuram R, Dhurandhar EJ, Dubuisson O, Kirk-Ballard H, Bajpeyi S, Butte N, Sothorn MS, Larsen-Meyer E, Chalew S, Bennett B, Gupta AK, Greenway FL, Johnson W, Brashear M, Reinhart G, Rankinen T, Bouchard C, Cefalu WT, Ye J, Javier R, Zuberi A and Dhurandhar NV. Template to improve glycemic control without reducing adiposity or dietary fat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;300:E779-89.

79. Na HN, Kim J, Lee HS, Shim KW, Kimm H, Jee SH, Jo I and Nam JH. Association of human adenovirus-36 in overweight Korean adults. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:281-5.

80. Trovato GM, Martines GF, Trovato FM, Pirri C, Pace P, Garozzo A, Castro A and Catalano D. Adenovirus-36 seropositivity enhances effects of nutritional intervention on obesity, bright liver, and insulin resistance. *Dig Dis Sci.* 2012;57:535-44.

81. Almgren M, Atkinson R, He J, Hilding A, Hagman E, Wolk A, Thorell A, Marcus C, Naslund E, Ostenson CG, Schalling M and Lavebratt C. Adenovirus-36 is associated with obesity in children and adults in Sweden as determined by rapid ELISA. *PLoS One.* 2012;7:e41652.

82. Lin WY, Dubuisson O, Rubicz R, Liu N, Allison DB, Curran JE, Comuzzie AG, Blangero J, Leach CT, Goring H and Dhurandhar NV. Long-term changes in adiposity and glycemic control are associated with past adenovirus infection. *Diabetes Care.* 2013;36:701-7.

83. Laing EM, Tripp RA, Pollock NK, Baile CA, Della-Fera MA, Rayalam S, Tompkins SM, Keys DA and Lewis RD. Adenovirus 36, adiposity, and bone strength in late-adolescent females. *J Bone Miner Res.* 2013;28:489-96.

84. Voss JD, Burnett DG, Olsen CH, Haverkos HW and Atkinson RL. Adenovirus 36 antibodies associated with clinical diagnosis of overweight/obesity but not BMI gain: a military cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E1708-12.
85. Jiao Y, Mao X, Chang X, Abudureyimu K, Zhang C, Lu J, Wang Y, Nuermaimaiti N, Aisa Y, Gong X and Guan Y. Adenovirus36 infection expresses cellular APMI and Visfatin genes in overweight Uygur individuals. *Diagn Pathol.* 2014;9:83.
86. Berger PK, Pollock NK, Laing EM, Warden SJ, Hill Gallant KM, Hausman DB, Tripp RA, McCabe LD, McCabe GP, Weaver CM, Peacock M and Lewis RD. Association of adenovirus 36 infection with adiposity and inflammatory-related markers in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3240-6.
87. Yamada T, Hara K and Kadowaki T. Association of adenovirus 36 infection with obesity and metabolic markers in humans: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2012;7:e42031.
88. Shang Q, Wang H, Song Y, Wei L, Lavebratt C, Zhang F and Gu H. Serological data analyses show that adenovirus 36 infection is associated with obesity: a meta-analysis involving 5739 subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22:895-900.
89. Atkinson RL, Lee I, Shin HJ and He J. Human adenovirus-36 antibody status is associated with obesity in children. *Int J Pediatr Obes.* 2010;5:157-60.
90. Gabbert C, Donohue M, Arnold J and Schwimmer JB. Adenovirus 36 and obesity in children and adolescents. *Pediatrics.* 2010;126:721-6.
91. Na HN, Hong YM, Kim J, Kim HK, Jo I and Nam JH. Association between human adenovirus-36 and lipid disorders in Korean schoolchildren. *Int J Obes (Lond).* 2010;34:89-93.
92. Tosh AK, Broy-Aschenbrenner A, El Khatib J and Ge B. Adenovirus-36 antibody status & BMI comparison among obese Missouri adolescents. *Mo Med.* 2012;109:402-3.
93. Vander Wal JS, Huelsing J, Dubuisson O and Dhurandhar NV. An observational study of the association between adenovirus 36 antibody status and weight loss among youth. *Obes Facts.* 2013;6:269-78.
94. Parra-Rojas I, Del Moral-Hernandez O, Salgado-Bernabe AB, Guzman-Guzman IP, Salgado-Goytia L and Munoz-Valle JF. Adenovirus-36 seropositivity and its relation with obesity and metabolic profile in children. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:463194.
95. Cakmakliogullari EK, Sanlidag T, Ersoy B, Akcali S, Var A and Cicek C. Are human adenovirus-5 and 36 associated with obesity in children? *J Investig Med.* 2014;62:821-4.
96. Almgren M, Atkinson RL, Hilding A, He J, Brismar K, Schalling M, Ostenson CG and Lavebratt C. Human adenovirus-36 is uncommon in type 2 diabetes and is associated with increased insulin sensitivity in adults in Sweden. *Ann Med.* 2014;46:539-46.
97. Park S, Kim J, Shin HJ, Hong YM, Sheen YH, Park HL, Jeon HJ, Ahn SY and Nam JH. Tracking Study About Adenovirus 36 Infection: Increase of Adiposity. *J Microbiol Biotechnol.* 2015;25:2169-72.
98. Na HN, Park S, Jeon HJ, Kim HB and Nam JH. Reduction of adenovirus 36-induced obesity and inflammation by mulberry extract. *Microbiol Immunol.* 2014;58:303-6.
99. Na HN, Hong YM, Ye MB, Park S, Kim IB and Nam JH. Adenovirus 36 attenuates weight loss from exercise but improves glycemic control by increasing mitochondrial activity in the liver. *PLoS One.* 2014;9:e114534.
100. Trovato FM, Catalano D, Garozzo A, Martines GF, Pirri C and Trovato GM. ADV36 adipogenic adenovirus in human liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:14706-16.
101. Vangipuram SD, Sheele J, Atkinson RL, Holland TC and Dhurandhar NV. A human adenovirus enhances preadipocyte differentiation. *Obes Res.* 2004;12:770-7.

102. Rogers PM, Fusinski KA, Rathod MA, Loiler SA, Pasarica M, Shaw MK, Kilroy G, Sutton GM, McAllister EJ, Mashtalir N, Gimble JM, Holland TC and Dhurandhar NV. Human adenovirus Ad-36 induces adipogenesis via its E4 orf-1 gene. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:397-406.
103. Arnold J, Janoska M, Kajon AE, Metzgar D, Hudson NR, Torres S, Harrach B, Seto D, Chodosh J and Jones MS. Genomic characterization of human adenovirus 36, a putative obesity agent. *Virus Res*. 2010;149:152-61.
104. Wang ZQ, Yu Y, Zhang XH, Floyd EZ and Cefalu WT. Human adenovirus 36 decreases fatty acid oxidation and increases de novo lipogenesis in primary cultured human skeletal muscle cells by promoting Cidec/FSP27 expression. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34:1355-64.
105. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B and Stenvinkel P. Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Ren Nutr*. 2005;15:131-6.
106. Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117:241-50.
107. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;967:379-88.
108. Rogers PM, Mashtalir N, Rathod MA, Dubuisson O, Wang Z, Dasuri K, Babin S, Gupta A, Markward N, Cefalu WT and Dhurandhar NV. Metabolically favorable remodeling of human adipose tissue by human adenovirus type 36. *Diabetes*. 2008;57:2321-31.
109. Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V and Hainer V. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Physiol Res*. 2005;54:133-40.
110. Stienstra R, Duval C, Muller M and Kersten S. PPARs, Obesity, and Inflammation. *PPAR Res*. 2007;2007:95974.
111. Tordjman J, Guerre-Millo M and Clement K. Adipose tissue inflammation and liver pathology in human obesity. *Diabetes Metab*. 2008;34:658-63.
112. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, Simon I, Soler J and Richart C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res*. 2004;12:962-71.
113. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J and Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17:4-12.
114. Bouwman JJ, Visseren FL, Bouter KP and Diepersloot RJ. Infection-induced inflammatory response of adipocytes in vitro. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:892-901.
115. Na HN and Nam JH. Adenovirus 36 as an obesity agent maintains the obesity state by increasing MCP-1 and inducing inflammation. *J Infect Dis*. 2012;205:914-22.
116. Na HN, Kim H and Nam JH. Novel genes and cellular pathways related to infection with adenovirus-36 as an obesity agent in human mesenchymal stem cells. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:195-200.
117. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, Kitazawa S, Miyachi H, Maeda S, Egashira K and Kasuga M. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006;116:1494-505.
118. Kirk EA, Sagawa ZK, McDonald TO, O'Brien KD and Heinecke JW. Monocyte chemoattractant protein deficiency fails to restrain macrophage infiltration into adipose tissue [corrected]. *Diabetes*. 2008;57:1254-61.
119. Lumeng CN, Bodzin JL and Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117:175-84.

120. Park S, Park HL, Lee SY and Nam JH. Characteristics of adipose tissue macrophages and macrophage-derived insulin-like growth factor-1 in virus-induced obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40:460-70.
121. Krishnapuram R, Dhurandhar EJ, Dubuisson O, Hegde V and Dhurandhar NV. Doxycycline-regulated 3T3-L1 preadipocyte cell line with inducible, stable expression of adenoviral E4orf1 gene: a cell model to study insulin-independent glucose disposal. *PLoS One*. 2013;8:e60651.
122. Dhurandhar EJ, Krishnapuram R, Hegde V, Dubuisson O, Tao R, Dong XC, Ye J and Dhurandhar NV. E4orf1 improves lipid and glucose metabolism in hepatocytes: a template to improve steatosis & hyperglycemia. *PLoS One*. 2012;7:e47813.
123. Wang ZQ, Cefalu WT, Zhang XH, Yu Y, Qin J, Son L, Rogers PM, Mashtalir N, Bordelon JR, Ye J and Dhurandhar NV. Human adenovirus type 36 enhances glucose uptake in diabetic and nondiabetic human skeletal muscle cells independent of insulin signaling. *Diabetes*. 2008;57:1805-13.
124. Kusminski CM, Gallardo-Montejano VI, Wang ZV, Hegde V, Bickel PE, Dhurandhar NV and Scherer PE. E4orf1 induction in adipose tissue promotes insulin-independent signaling in the adipocyte. *Mol Metab*. 2015;4:653-64.
125. Pasarica M, Loiler S and Dhurandhar NV. Acute effect of infection by adipogenic human adenovirus Ad36. *Arch Virol*. 2008;153:2097-102.
126. Na HN, Kim H and Nam JH. Prophylactic and therapeutic vaccines for obesity. *Clin Exp Vaccine Res*. 2014;3:37-41.
127. Nam JH, Na HN, Atkinson RL and Dhurandhar NV. Genomic stability of adipogenic human adenovirus 36. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38:321-4.
128. Aldhoon-Hainerova I and Zamrazilova H. Zdravotní a psychosociální komplikace obezity u dětí a dospívajících. *Pediatr praxi*. 2015;16:150-153.
129. Reilly JJ and Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:891-8.
130. Hainer V, Aldhoon-Hainerova I and Zamrazilova H. Metabolicky zdravá obézní žena: metabolické a psychologické charakteristiky po dobu osmnáctiletého sledování. *DMEV*. 2015;18:121-125.
131. Hainer V, Zamrazilova H and Aldhoon-Hainerova I. Existuje metabolicky zdravá obezita? *DMEV*. 2015;18:122-120
132. Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1391:85-100.
133. Karelis AD, Brochu M and Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab*. 2004;30:569-72.
134. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM and D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2906-12.
135. Aguilar-Salinas CA, Garcia EG, Robles L, Riano D, Ruiz-Gomez DG, Garcia-Ulloa AC, Melgarejo MA, Zamora M, Guillen-Pineda LE, Mehta R, Canizales-Quinteros S, Tusie Luna MT and Gomez-Perez FJ. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4075-9.
136. van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, Gaye A, Gogele M, Heier M, Hiekkalinna T, Joensuu A, Newby C, Pang C, Partinen E, Reischl E, Schwienbacher C, Tammesoo ML, Swertz MA, Burton P, Ferretti V, Fortier I, Giepmans L, Harris JR, Hillege HL, Holmen J, Jula A, Kootstra-Ros JE, Kvaloy K, Holmen TL, Mannisto S, Metspalu A, Midthjell K, Murtagh MJ, Peters A, Pramstaller PP, Saaristo T,

- Salomaa V, Stolk RP, Uusitupa M, van der Harst P, van der Klauw MM, Waldenberger M, Perola M and Wolffenbuttel BH. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:9.
137. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A and Haring HU. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 2008;168:1609-16.
138. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J and Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008;168:1617-24.
139. Karelis AD and Rabasa-Lhoret R. Inclusion of C-reactive protein in the identification of metabolically healthy but obese (MHO) individuals. *Diabetes Metab.* 2008;34:183-4.
140. Jung CH, Lee MJ, Hwang JY, Jang JE, Leem J, Yang DH, Kang JW, Kim EH, Park JY, Kim HK and Lee WJ. Association of metabolically healthy obesity with subclinical coronary atherosclerosis in a Korean population. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22:2613-20.
141. Yoo HJ, Kim S, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH and Choi KM. Vascular inflammation in metabolically abnormal but normal-weight and metabolically healthy obese individuals analyzed with (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Am J Cardiol.* 2015;115:523-8.
142. Tarantino G and Finelli C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World J Gastroenterol.* 2013;19:3375-84.
143. Dwyer T, Sun C, Magnussen CG, Raitakari OT, Schork NJ, Venn A, Burns TL, Juonala M, Steinberger J, Sinaiko AR, Prineas RJ, Davis PH, Woo JG, Morrison JA, Daniels SR, Chen W, Srinivasan SR, Viikari JS and Berenson GS. Cohort Profile: the international childhood cardiovascular cohort (i3C) consortium. *Int J Epidemiol.* 2013;42:86-96.
144. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH and Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med.* 2010;362:485-93.
145. Charakida M, Jones A, Falaschetti E, Khan T, Finer N, Sattar N, Hingorani A, Lawlor DA, Smith GD and Deanfield JE. Childhood obesity and vascular phenotypes: a population study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2643-50.
146. Liang Y, Hou D, Zhao X, Wang L, Hu Y, Liu J, Cheng H, Yang P, Shan X, Yan Y, Cruickshank JK and Mi J. Childhood obesity affects adult metabolic syndrome and diabetes. *Endocrine.* 2015;50:87-92.
147. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N, Jarvisalo MJ, Uhari M, Jokinen E, Ronnema T, Akerblom HK and Viikari JS. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA.* 2003;290:2277-83.
148. Godfrey KM and Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr.* 2001;4:611-24.
149. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995;311:171-4.
150. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Xu J and Berenson GS. Relation of childhood obesity/cardiometabolic phenotypes to adult cardiometabolic profile: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 2012;176 Suppl 7:S142-9.
151. Vukovic R, Mitrovic K, Milenkovic T, Todorovic S, Soldatovic I, Sipetic-Grujicic S and Zdravkovic D. Insulin-sensitive obese children display a favorable metabolic profile. *Eur J Pediatr.* 2013;172:201-6.

152. Camhi SM, Waring ME, Sisson SB, Hayman LL and Must A. Physical activity and screen time in metabolically healthy obese phenotypes in adolescents and adults. *J Obes.* 2013;2013:984613.
153. Prince RL, Kuk JL, Ambler KA, Dhaliwal J and Ball GD. Predictors of metabolically healthy obesity in children. *Diabetes Care.* 2014;37:1462-8.
154. Vukovic R, Milenkovic T, Mitrovic K, Todorovic S, Plavsic L, Vukovic A and Zdravkovic D. Preserved insulin sensitivity predicts metabolically healthy obese phenotype in children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2015;174:1649-55.
155. Chun S, Lee S, Son HJ, Noh HM, Oh HY, Jang HB, Lee HJ, Kang JH, Song HJ, Paek YJ and Park KH. Clinical Characteristics and Metabolic Health Status of Obese Korean Children and Adolescents. *Korean J Fam Med.* 2015;36:233-8.
156. Camhi SM, Whitney Evans E, Hayman LL, Lichtenstein AH and Must A. Healthy eating index and metabolically healthy obesity in U.S. adolescents and adults. *Prev Med.* 2015;77:23-7.
157. Bouhours-Nouet N, Dufresne S, de Casson FB, Mathieu E, Douay O, Gatelais F, Rouleau S and Coutant R. High birth weight and early postnatal weight gain protect obese children and adolescents from truncal adiposity and insulin resistance: metabolically healthy but obese subjects? *Diabetes Care.* 2008;31:1031-6.
158. Pacifico L, Cantisani V, Anania C, Bonaiuto E, Martino F, Pascone R and Chiesa C. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:45-52.
159. Senechal M, Wicklow B, Wittmeier K, Hay J, MacIntosh AC, Eskicioglu P, Venugopal N and McGavock JM. Cardiorespiratory fitness and adiposity in metabolically healthy overweight and obese youth. *Pediatrics.* 2013;132:e85-92.
160. Mangge H, Zelzer S, Puerstner P, Schnedl WJ, Reeves G, Postolache TT and Weghuber D. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:E71-7.
161. Weghuber D, Zelzer S, Stelzer I, Paulmichl K, Kammerhofer D, Schnedl W, Molnar D and Mangge H. High risk vs. "metabolically healthy" phenotype in juvenile obesity - neck subcutaneous adipose tissue and serum uric acid are clinically relevant. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121:384-90.
162. Blucher S and Schwarz P. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood - Does weight status alone matter? *Metabolism.* 2014;63:1084-92.
163. Reinehr T, Wolters B, Knop C, Lass N and Holl RW. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:301-8.
164. Li L, Yin J, Cheng H, Wang Y, Gao S, Li M, Grant SF, Li C, Mi J and Li M. Identification of Genetic and Environmental Factors Predicting Metabolically Healthy Obesity in Children: Data From the BCAMS Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1816-25.
165. Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14:219-27.
166. Expert Panel on Detection E and Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
167. Wang B, Zhuang R, Luo X, Yin L, Pang C, Feng T, You H, Zhai Y, Ren Y, Zhang L, Li L, Zhao J and Hu D. Prevalence of Metabolically Healthy Obese and Metabolically Obese

- but Normal Weight in Adults Worldwide: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 2015;47:839-45.
168. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, Sladek R and Rabasa-Lhoret R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond).* 2011;35:971-81.
169. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P and Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:1043-51.
170. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJ, Kearney PM, Fitzgerald AP and Perry IJ. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS One.* 2013;8:e76188.
171. Stefan N, Haring HU, Hu FB and Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:152-62.
172. Loos RJ. Integrating publicly available genome-wide association data to study the genetic basis of metabolically healthy obese and metabolically obese but normal-weight individuals. *Diabetes.* 2014;63:4004-7.
173. van der AD, Nooyens AC, van Duijnhoven FJ, Verschuren MM and Boer JM. All-cause mortality risk of metabolically healthy abdominal obese individuals: the EPIC-MORGEN study. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22:557-64.
174. Messier V, Karelis AD, Prud'homme D, Primeau V, Brochu M and Rabasa-Lhoret R. Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18:911-7.
175. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA and Poehlman ET. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1020-5.
176. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, Adams RJ and North West Adelaide Health Study T. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36:2388-94.
177. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Bouter LM, Stehouwer CD, Kostense PJ, Yudkin JS, Heine RJ, Nijpels G and Seidell JC. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1192-7.
178. Debette S, Leone N, Courbon D, Gariépy J, Tzourio C, Dartigues JF, Ritchie K, Alperovitch A, Ducimetiere P, Amouyel P and Zureik M. Calf circumference is inversely associated with carotid plaques. *Stroke.* 2008;39:2958-65.
179. Hara M, Saikawa T, Kurokawa M, Sakata T and Yoshimatsu H. Leg fat percentage correlates negatively with coronary atherosclerosis. *Circ J.* 2004;68:1173-8.
180. Palmer BF and Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;402:113-9.
181. Escobar-Morreale HF, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI and Luque-Ramirez M. The striking similarities in the metabolic associations of female androgen excess and male androgen deficiency. *Hum Reprod.* 2014;29:2083-91.
182. Despres JP and Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;444:881-7.
183. Arsenault BJ, Lachance D, Lemieux I, Almeras N, Tremblay A, Bouchard C, Perusse L and Despres JP. Visceral adipose tissue accumulation, cardiorespiratory fitness, and features of the metabolic syndrome. *Arch Intern Med.* 2007;167:1518-25.



184. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1131-41.
185. Despres JP. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk. *Obes Res*. 1998;6 Suppl 1:8S-17S.
186. Adiels M, Taskinen MR, Packard C, Caslake MJ, Soro-Paavonen A, Westerbacka J, Vehkavaara S, Hakkinen A, Olofsson SO, Yki-Jarvinen H and Boren J. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia*. 2006;49:755-65.
187. Jakobsen MU, Berentzen T, Sorensen TI and Overvad K. Abdominal obesity and fatty liver. *Epidemiol Rev*. 2007;29:77-87.
188. Hwang JH, Stein DT, Barzilai N, Cui MH, Tonelli J, Kishore P and Hawkins M. Increased intrahepatic triglyceride is associated with peripheral insulin resistance: in vivo MR imaging and spectroscopy studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293:E1663-9.
189. Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS and Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology*. 2008;134:1369-75.
190. Heianza Y, Arase Y, Tsuji H, Fujihara K, Saito K, Hsieh SD, Tanaka S, Kodama S, Hara S and Sone H. Metabolically healthy obesity, presence or absence of fatty liver, and risk of type 2 diabetes in Japanese individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 20 (TOPICS 20). *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2952-60.
191. Sung KC, Cha SC, Sung JW, So MS and Byrne CD. Metabolically healthy obese subjects are at risk of fatty liver but not of pre-clinical atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:256-62.
192. Zhang H, Ma Z, Pan L, Xu Y, Shao J, Huang Z, Chen Z, Sun Q, Liu C, Lin M, Yang S and Li X. Hepatic fat content is a determinant of metabolic phenotypes and increased carotid intima-media thickness in obese adults. *Sci Rep*. 2016;6:21894.
193. Jung CH, Kang YM, Jang JE, Hwang JY, Kim EH, Park JY, Kim HK and Lee WJ. Fatty liver index is a risk determinant of incident type 2 diabetes in a metabolically healthy population with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24:1373-9.
194. Chang Y, Jung HS, Cho J, Zhang Y, Yun KE, Lazo M, Pastor-Barriuso R, Ahn J, Kim CW, Rampal S, Cainzos-Achirica M, Zhao D, Chung EC, Shin H, Guallar E and Ryu S. Metabolically Healthy Obesity and the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1133-40.
195. O'Connell J, Lynch L, Hogan A, Cawood TJ and O'Shea D. Preadipocyte factor-1 is associated with metabolic profile in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E680-4.
196. Kloting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schon MR, Kern M, Stumvoll M and Bluher M. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299:E506-15.
197. Stienstra R and Stefan N. Tipping the inflammatory balance: inflammasome activation distinguishes metabolically unhealthy from healthy obesity. *Diabetologia*. 2013;56:2343-6.
198. Phillips CM and Perry IJ. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1610-9.
199. McMorrow AM, Connaughton RM, Lithander FE and Roche HM. Adipose tissue dysregulation and metabolic consequences in childhood and adolescent obesity: potential impact of dietary fat quality. *Proc Nutr Soc*. 2015;74:67-82.
200. Kraja AT, Chasman DI, North KE, Reiner AP, Yanek LR, Kilpelainen TO, Smith JA, Dehghan A, Dupuis J, Johnson AD, Feitosa MF, Tekola-Ayele F, Chu AY, Nolte IM, Dastani Z, Morris A, Pendergrass SA, Sun YV, Ritchie MD, Vaez A, Lin H, Ligthart S, Marullo L, Rohde R, Shao Y, Ziegler MA, Im HK, Cross Consortia Pleiotropy G, Cohorts for Heart a,

- Aging Research in Genetic E, Genetic Investigation of Anthropometric Traits C, Global Lipids Genetics C, Meta-Analyses of G, Insulin-related traits C, Global BC, Consortium AD, Women's Genome Health S, Howard University Family S, Schnabel RB, Jorgensen T, Jorgensen ME, Hansen T, Pedersen O, Stolck RP, Snieder H, Hofman A, Uitterlinden AG, Franco OH, Ikram MA, Richards JB, Rotimi C, Wilson JG, Lange L, Ganesh SK, Nalls M, Rasmussen-Torvik LJ, Pankow JS, Coresh J, Tang W, Linda Kao WH, Boerwinkle E, Morrison AC, Ridker PM, Becker DM, Rotter JI, Kardina SL, Loos RJ, Larson MG, Hsu YH, Province MA, Tracy R, Voight BF, Vaidya D, O'Donnell CJ, Benjamin EJ, Alizadeh BZ, Prokopenko I, Meigs JB and Borecki IB. Pleiotropic genes for metabolic syndrome and inflammation. *Mol Genet Metab.* 2014;112:317-38.
201. Pal A, Barber TM, Van de Bunt M, Rudge SA, Zhang Q, Lachlan KL, Cooper NS, Linden H, Levy JC, Wakelam MJ, Walker L, Karpe F and Gloyn AL. PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity. *N Engl J Med.* 2012;367:1002-11.
202. Belkina AC and Denis GV. Obesity genes and insulin resistance. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17:472-7.
203. Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, Field MR, Ordovas JM, Cupples LA, Defoort C, Lovegrove JA, Drevon CA, Blaak EE, Gibney MJ, Kiec-Wilk B, Karlstrom B, Lopez-Miranda J, McManus R, Hercberg S, Lairon D, Planells R and Roche HM. Leptin receptor polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to augment risk of insulin resistance and metabolic syndrome in adults. *J Nutr.* 2010;140:238-44.
204. Ferguson JF, Phillips CM, Tierney AC, Perez-Martinez P, Defoort C, Helal O, Lairon D, Planells R, Shaw DI, Lovegrove JA, Gjelstad IM, Drevon CA, Blaak EE, Saris WH, Leszczynska-Golabek I, Kiec-Wilk B, Riserus U, Karlstrom B, Miranda JL and Roche HM. Gene-nutrient interactions in the metabolic syndrome: single nucleotide polymorphisms in ADIPOQ and ADIPOR1 interact with plasma saturated fatty acids to modulate insulin resistance. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:794-801.
205. Berezina A, Belyaeva O, Berkovich O, Baranova E, Karonova T, Bazhenova E, Brovin D, Grineva E and Shlyakhto E. Prevalence, Risk Factors, and Genetic Traits in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals. *Biomed Res Int.* 2015;2015:548734.
206. Kvaloy K, Holmen J, Hveem K and Holmen TL. Genetic Effects on Longitudinal Changes from Healthy to Adverse Weight and Metabolic Status - The HUNT Study. *PLoS One.* 2015;10:e0139632.
207. Calton EK, James AP, Pannu PK and Soares MJ. Certain dietary patterns are beneficial for the metabolic syndrome: reviewing the evidence. *Nutr Res.* 2014;34:559-68.
208. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Willett WC and Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010;33:2477-83.
209. Manu P, Ionescu-Tirgoviste C, Tsang J, Napolitano BA, Lesser ML and Correll CU. Dysmetabolic Signals in "Metabolically Healthy" Obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2012;6:e9-e20.
210. Hankinson AL, Daviglus ML, Van Horn L, Chan Q, Brown I, Holmes E, Elliott P and Stamler J. Diet composition and activity level of at risk and metabolically healthy obese American adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:637-43.
211. Kimokoti RW, Judd SE, Shikany JM and Newby PK. Metabolically Healthy Obesity Is Not Associated with Food Intake in White or Black Men. *J Nutr.* 2015;145:2551-61.
212. Bell LK, Edwards S and Grieger JA. The Relationship between Dietary Patterns and Metabolic Health in a Representative Sample of Adult Australians. *Nutrients.* 2015;7:6491-505.

213. Park YM, Steck SE, Fung TT, Zhang J, Hazlett LJ, Han K and Merchant AT. Mediterranean diet and mortality risk in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese phenotypes. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40:1541-1549.
214. Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY, Kim JY, Jang Y and Lee JH. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:1529-34.
215. Karelis AD, Messier V, Brochu M and Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*. 2008;51:1752-4.
216. Janiszewski PM and Ross R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care*. 2010;33:1957-9.
217. Kantartzis K, Machann J, Schick F, Rittig K, Machicao F, Fritsche A, Haring HU and Stefan N. Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malign obesity. *Diabetologia*. 2011;54:864-8.
218. Rondanelli M, Klersy C, Perna S, Faliva MA, Montorfano G, Roderi P, Colombo I, Corsetto PA, Fioravanti M, Solerte SB and Rizzo AM. Effects of two-months balanced diet in metabolically healthy obesity: lipid correlations with gender and BMI-related differences. *Lipids Health Dis*. 2015;14:139.
219. Ruiz JR, Ortega FB and Labayen I. A weight loss diet intervention has a similar beneficial effect on both metabolically abnormal obese and metabolically healthy but obese premenopausal women. *Ann Nutr Metab*. 2013;62:223-30.
220. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A, Wagenknecht L and Look ARG. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1481-6.
221. Liu RH, Wharton S, Sharma AM, Ardern CI and Kuk JL. Influence of a clinical lifestyle-based weight loss program on the metabolic risk profile of metabolically normal and abnormal obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:1533-9.
222. Blair SN, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS, Jr., Gibbons LW and Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA*. 1995;273:1093-8.
223. Hainer V, Toplak H and Stich V. Fat or fit: what is more important? *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S392-7.
224. Lee CD, Jackson AS and Blair SN. US weight guidelines: is it also important to consider cardiorespiratory fitness? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22 Suppl 2:S2-7.
225. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N and Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:2024-35.
226. Sato M, Kodama S, Sugawara A, Saito K and Sone H. Physical fitness during adolescence and adult mortality. *Epidemiology*. 2009;20:463-4.
227. Hogstrom G, Nordstrom A and Nordstrom P. High aerobic fitness in late adolescence is associated with a reduced risk of myocardial infarction later in life: a nationwide cohort study in men. *Eur Heart J*. 2014;35:3133-40.
228. Myers J, McAuley P, Lavie CJ, Despres JP, Arena R and Kokkinos P. Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57:306-14.
229. Hassinen M, Lakka TA, Savonen K, Litmanen H, Kiviahho L, Laaksonen DE, Komulainen P and Rauramaa R. Cardiorespiratory fitness as a feature of metabolic syndrome

- in older men and women: the Dose-Responses to Exercise Training study (DR's EXTRA). *Diabetes Care*. 2008;31:1242-7.
230. Dalleck LC, Van Guilder GP, Richardson TB, Bredle DL and Janot JM. A community-based exercise intervention transitions metabolically abnormal obese adults to a metabolically healthy obese phenotype. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:369-80.
231. Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS and Blair SN. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J*. 2013;34:389-97.
232. Ortega FB, Cadenas-Sanchez C, Sui X, Blair SN and Lavie CJ. Role of Fitness in the Metabolically Healthy but Obese Phenotype: A Review and Update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58:76-86.
233. Karelis AD, Tousignant B, Nantel J, Proteau-Labelle M, Malita FM, St-Pierre DH, Brochu M, Doucet E and Rabasa-Lhoret R. Association of insulin sensitivity and muscle strength in overweight and obese sedentary postmenopausal women. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32:297-301.
234. Marini MA, Succurro E, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, Perticone F and Sesti G. Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes Care*. 2007;30:2145-7.
235. Benckert M, Lilja M, Soderberg S and Eliasson M. Improved metabolic health among the obese in six population surveys 1986 to 2009: the Northern Sweden MONICA study. *BMC Obes*. 2015;2:7.
236. Guo F and Garvey WT. Cardiometabolic disease risk in metabolically healthy and unhealthy obesity: Stability of metabolic health status in adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24:516-25.
237. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, Garancini MP, Ragogna F, Villa M, Mannino S, Crosignani P, Bosi E, Luzi L, Ruotolo G and Perseghin G. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care*. 2011;34:210-5.
238. Hamer M, Bell JA, Sabia S, Batty GD and Kivimaki M. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:703-8.
239. Durward CM, Hartman TJ and Nickols-Richardson SM. All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III. *J Obes*. 2012;2012:460321.
240. Kwon BJ, Kim DW, Her SH, Kim DB, Jang SW, Cho EJ, Ihm SH, Kim HY, Youn HJ, Seung KB, Kim JH and Rho TH. Metabolically obese status with normal weight is associated with both the prevalence and severity of angiographic coronary artery disease. *Metabolism*. 2013;62:952-60.
241. Puri R. Is it finally time to dispel the concept of metabolically-healthy obesity? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2687-8.
242. Rey-Lopez JP, de Rezende LF, de Sa TH and Stamatakis E. Is the metabolically healthy obesity phenotype an irrelevant artifact for public health? *Am J Epidemiol*. 2015;182:737-41.
243. Bradshaw PT and Stevens J. Invited commentary: limitations and usefulness of the metabolically healthy obesity phenotype. *Am J Epidemiol*. 2015;182:742-4.
244. Kuk JL and Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care*. 2009;32:2297-9.
245. Arnlov J, Sundstrom J, Ingelsson E and Lind L. Impact of BMI and the metabolic syndrome on the risk of diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2011;34:61-5.

246. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M and Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care*. 2013;36:2294-300.
247. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Nabi H, Brunner EJ, Kivimaki M and Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36:551-9.
248. Khan UI, Wang D, Thurston RC, Sowers M, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA, Barinas-Mitchell E and Wildman RP. Burden of subclinical cardiovascular disease in "metabolically benign" and "at-risk" overweight and obese women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Atherosclerosis*. 2011;217:179-86.
249. Hainer V, Aldhoon-Hainerova I and Zamrazilova H. Je metabolicky zdravá obezita přechodným stavem? *Forum Diab*. 2016;5:6-11.
250. Heianza Y, Kato K, Kodama S, Suzuki A, Tanaka S, Hanyu O, Sato K and Sone H. Stability and changes in metabolically healthy overweight or obesity and risk of future diabetes: Niigata wellness study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22:2420-5.
251. Rhee EJ, Lee MK, Kim JD, Jeon WS, Bae JC, Park SE, Park CY, Oh KW, Park SW and Lee WY. Metabolic health is a more important determinant for diabetes development than simple obesity: a 4-year retrospective longitudinal study. *PLoS One*. 2014;9:e98369.
252. Aung K, Lorenzo C, Hinojosa MA and Haffner SM. Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:462-8.
253. Soriquer F, Gutierrez-Repiso C, Rubio-Martin E, Garcia-Fuentes E, Almaraz MC, Colomo N, Esteva de Antonio I, de Adana MS, Chaves FJ, Morcillo S, Valdes S and Rojo-Martinez G. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2318-25.
254. Lytsy P, Ingelsson E, Lind L, Arnlov J and Sundstrom J. Interplay of overweight and insulin resistance on hypertension development. *J Hypertens*. 2014;32:834-9.
255. Ding WQ, Yan YK, Zhang MX, Cheng H, Zhao XY, Hou DQ and Mi J. Hypertension outcomes in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese children and adolescents. *J Hum Hypertens*. 2015;29:548-54.
256. Thomsen M and Nordestgaard BG. Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern Med*. 2014;174:15-22.
257. Morkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, Laugsand LE and Janszky I. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trondelag Health Study), Norway. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1071-8.
258. Achilike I, Hazuda HP, Fowler SP, Aung K and Lorenzo C. Predicting the development of the metabolically healthy obese phenotype. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39:228-34.
259. Eshtiaghi R, Keihani S, Hosseinpanah F, Barzin M and Azizi F. Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39:514-9.
260. Williamson DA, Bray GA and Ryan DH. Is 5% weight loss a satisfactory criterion to define clinically significant weight loss? *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:2319-20.
261. Bluher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol*. 2014;171:R209-19.
262. Bachmayer C, Lammert A, Hasenberg T and Hammes HP. Healthy obese and post bariatric patients - metabolic and vascular patterns. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121:483-7.

263. Jennings CL, Lambert EV, Collins M, Joffe Y, Levitt NS and Goedecke JH. Determinants of insulin-resistant phenotypes in normal-weight and obese Black African women. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:1602-9.
264. D'Adamo E, Cali AM, Weiss R, Santoro N, Pierpont B, Northrup V and Caprio S. Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents. *Diabetes Care*. 2010;33:1817-22.
265. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C and Tataranni PA. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:1889-95.
266. Ahl S, Guenther M, Zhao S, James R, Marks J, Szabo A and Kidambi S. Adiponectin Levels Differentiate Metabolically Healthy vs Unhealthy Among Obese and Nonobese White Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:4172-80.
267. Zamrazilova H, Dusatkova L, Sedlackova B, Hlavaty P, Kunesova M, Aldhoon-Hainerova I and Hainer V. Charakteristika souborů a hlavních vyšetřovacích metod projektu COPAT – Childhood Obesity Prevalence And Treatment. *Kazuistiky v diabetologii* 2011;9:38-42.
268. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, Xiang AH and Watanabe RM. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:1083-9.
269. Kobzova J, Vignerova J, Blaha P, Krejcovsky L and Riedlova J. The 6th nationwide anthropological survey of children and adolescents in the Czech Republic in 2001. *Cent Eur J Public Health*. 2004;12:126-30.
270. Haas GM, Liepold E and Schwandt P. Percentile curves for fat patterning in German adolescents. *World J Pediatr*. 2011;7:16-23.
271. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-76.
272. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J and Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
273. American Diabetes A. Executive summary: standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S4-10.
274. Hagstromer M, Oja P and Sjostrom M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr*. 2006;9:755-62.
275. Hill M, Parizek A, Cibula D, Kancheva R, Jirasek JE, Jirkovska M, Velikova M, Kubatova J, Klimkova M, Paskova A, Zizka Z, Kancheva L, Kazihnitkova H, Zamrazilova L and Starka L. Steroid metabolome in fetal and maternal body fluids in human late pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;122:114-32.
276. Chapman SJ and Hill AV. Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nat Rev Genet*. 2012;13:175-88.
277. James CB, Vanderpool EA and Roane P. Acceleration of adenovirus replication and increased virion production by treatment with the steroid hormone 17 beta-estradiol. *Microbiol Immunol*. 1992;36:99-103.
278. Wolfrum N and Greber UF. Adenovirus signalling in entry. *Cell Microbiol*. 2013;15:53-62.
279. Schoeller DA, Thomas D, Archer E, Heymsfield SB, Blair SN, Goran MI, Hill JO, Atkinson RL, Corkey BE, Foreyt J, Dhurandhar NV, Kral JG, Hall KD, Hansen BC, Heitmann BL, Ravussin E and Allison DB. Self-report-based estimates of energy intake offer an inadequate basis for scientific conclusions. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:1413-5.

280. Lichtman SW, Pisarska K, Berman ER, Pestone M, Dowling H, Offenbacher E, Weisel H, Heshka S, Matthews DE and Heymsfield SB. Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med.* 1992;327:1893-8.
281. Dhurandhar NV, Schoeller D, Brown AW, Heymsfield SB, Thomas D, Sorensen TI, Speakman JR, Jeansonne M, Allison DB and Energy Balance Measurement Working G. Energy balance measurement: when something is not better than nothing. *Int J Obes (Lond).* 2015;39:1109-13.
282. Bornhorst C, Bel-Serrat S, Pigeot I, Huybrechts I, Ottavaere C, Sioen I, De Henauw S, Mouratidou T, Mesana MI, Westerterp K, Bammann K, Lissner L, Eiben G, Pala V, Rayson M, Krogh V, Moreno LA and consortium I. Validity of 24-h recalls in (pre-)school aged children: comparison of proxy-reported energy intakes with measured energy expenditure. *Clin Nutr.* 2014;33:79-84.
283. Aldhoon-Hainerova I, Zamrazilova H, Atkinson RL, Dusatkova L, Sedlackova B, Hlavaty P, Lee ZP, Kunesova M and Hainer V. Clinical and laboratory characteristics of 1179 Czech adolescents evaluated for antibodies to human adenovirus 36. *Int J Obes (Lond).* 2014;38:285-91.
284. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF and Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
285. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP and Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1996;19:1138-41.
286. Williams DE, Cadwell BL, Cheng YJ, Cowie CC, Gregg EW, Geiss LS, Engelgau MM, Narayan KM and Imperatore G. Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999-2000. *Pediatrics.* 2005;116:1122-6.
287. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P and Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity -- a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:199-206.
288. Writing Group for the SfdiYSG, Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr., Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ and Waitzfelder B. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA.* 2007;297:2716-24.
289. Xu L, Li M, Yin J, Cheng H, Yu M, Zhao X, Xiao X and Mi J. Change of Body Composition and Adipokines and Their Relationship with Insulin Resistance across Pubertal Development in Obese and Nonobese Chinese Children: The BCAMS Study. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:389108.
290. Kuhl J, Hilding A, Ostenson CG, Grill V, Efendic S and Bavenholm P. Characterisation of subjects with early abnormalities of glucose tolerance in the Stockholm Diabetes Prevention Programme: the impact of sex and type 2 diabetes heredity. *Diabetologia.* 2005;48:35-40.
291. Group DS. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care.* 2003;26:61-9.
292. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH and Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care.* 2006;29:2427-32.
293. Moran A, Jacobs DR, Jr., Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R and Sinaiko AR. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes.* 1999;48:2039-44.

294. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu M, Kendirci M, Keskin M and Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2:100-6.
295. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM and Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005;61:381-8.
296. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME and Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115:e500-3.
297. Bao W, Srinivasan SR and Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1996;93:54-9.
298. Moriarty-Kelsey M, Harwood JE, Travers SH, Zeitler PS and Nadeau KJ. Testosterone, obesity and insulin resistance in young males: evidence for an association between gonadal dysfunction and insulin resistance during puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23:1281-7.
299. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL and Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:331-5.
300. Lee S, Bacha F, Gungor N and Arslanian SA. Racial differences in adiponectin in youth: relationship to visceral fat and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2006;29:51-6.
301. Bush NC, Darnell BE, Oster RA, Goran MI and Gower BA. Adiponectin is lower among African Americans and is independently related to insulin sensitivity in children and adolescents. *Diabetes*. 2005;54:2772-8.
302. Kelishadi R, Cook SR, Amra B and Adibi A. Factors associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among youths. *Atherosclerosis*. 2009;204:538-43.
303. Denzer C, Thiere D, Muche R, Koenig W, Mayer H, Kratzer W and Wabitsch M. Gender-specific prevalences of fatty liver in obese children and adolescents: roles of body fat distribution, sex steroids, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3872-81.
304. Pannacciulli N, De Mitrio V, Marino R, Giorgino R and De Pergola G. Effect of glucose tolerance status on PAI-1 plasma levels in overweight and obese subjects. *Obes Res*. 2002;10:717-25.
305. Bacha F and Arslanian SA. Ghrelin suppression in overweight children: a manifestation of insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2725-30.
306. Roef GL, Rietzschel ER, Van Daele CM, Taes YE, De Buyzere ML, Gillebert TC and Kaufman JM. Triiodothyronine and free thyroxine levels are differentially associated with metabolic profile and adiposity-related cardiovascular risk markers in euthyroid middle-aged subjects. *Thyroid*. 2014;24:223-31.
307. Fabbrini E, Yoshino J, Yoshino M, Magkos F, Tiemann Luecking C, Samovski D, Fraterrigo G, Okunade AL, Patterson BW and Klein S. Metabolically normal obese people are protected from adverse effects following weight gain. *J Clin Invest*. 2015;125:787-95.
308. Taksali SE, Caprio S, Dziura J, Dufour S, Cali AM, Goodman TR, Papademetris X, Burgert TS, Pierpont BM, Savoye M, Shaw M, Seyal AA and Weiss R. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes*. 2008;57:367-71.
309. Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'Donnell CJ and Fox CS. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care*. 2009;32:1068-75.



310. Heinzle S, Ball GD and Kuk JL. Variations in the prevalence and predictors of prevalent metabolically healthy obesity in adolescents. *Pediatr Obes.* 2016;11:425-33.
311. Howard BV, Abbott WG and Swinburn BA. Evaluation of metabolic effects of substitution of complex carbohydrates for saturated fat in individuals with obesity and NIDDM. *Diabetes Care.* 1991;14:786-95.
312. Bluher M and Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism.* 2015;64:131-45.
313. Labruna G, Pasanisi F, Nardelli C, Caso R, Vitale DF, Contaldo F and Sacchetti L. High leptin/adiponectin ratio and serum triglycerides are associated with an "at-risk" phenotype in young severely obese patients. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19:1492-6.
314. Doumatey AP, Bentley AR, Zhou J, Huang H, Adeyemo A and Rotimi CN. Paradoxical Hyperadiponectinemia is Associated With the Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype in African Americans. *J Endocrinol Metab.* 2012;2:51-65.
315. Cook JR and Semple RK. Hypoadiponectinemia--cause or consequence of human "insulin resistance"? *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1544-54.
316. Iwen KA, Schroder E and Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *Eur Thyroid J.* 2013;2:83-92.
317. van Tienhoven-Wind LJ and Dullaart RP. Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardio-metabolic disorders. *Eur J Clin Invest.* 2015;45:494-503.
318. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO and Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in eutyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:491-6.
319. Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom L, Kvist H and Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism.* 1990;39:897-901.
320. Godoy-Matos AF. The role of glucagon on type 2 diabetes at a glance. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6:91.
321. Mandour T, Kissebah AH and Wynn V. Mechanism of oestrogen and progesterone effects on lipid and carbohydrate metabolism: alteration in the insulin: glucagon molar ratio and hepatic enzyme activity. *Eur J Clin Invest.* 1977;7:181-7.
322. Aldhoon-Hainerova I, Zamrazilova H, Dusatkova L, Sedlackova B, Hlavaty P, Hill M, Hampl R, Kunesova M and Hainer V. Glucose homeostasis and insulin resistance: prevalence, gender differences and predictors in adolescents. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6:100.
323. Akyurek N, Atabek ME, Eklioglu BS and Alp H. Is there a relationship between cardiovascular risk factors and dehydroepiandrosterone sulfate levels in childhood obesity? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28:545-50.
324. Seto-Young D, Paliou M, Schlosser J, Avtanski D, Park A, Patel P, Holcomb K, Chang P and Poretsky L. Direct thiazolidinedione action in the human ovary: insulin-independent and insulin-sensitizing effects on steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 production. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6099-105.
325. Garduno-Garcia Jde J, Camarillo Romero E, Loe Ochoa A, Romero-Figueroa S, Huitron Bravo G, Torres Garcia R, Montenegro-Morales P and Mendieta-Zeron H. Thyroid function is associated with insulin resistance markers in healthy adolescents with risk factors to develop diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:16.
326. Haring R, Friedrich N, Volzke H, Vasan RS, Felix SB, Dorr M, Meyer zu Schwabedissen HE, Nauck M and Wallaschofski H. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J.* 2014;35:1215-21.

327. Balbach L, Wallaschofski H, Volzke H, Nauck M, Dorr M and Haring R. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes? *BMC Endocr Disord.* 2013;13:12.
328. Serri O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F and Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:366-70.
329. Santos MI, Limbert C, Marques FC, Rosario F and Lopes L. Childhood obesity, thyroid function, and insulin resistance - is there a link? A longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28:557-62.
330. Friedrich N, Schneider HJ, Spielhagen C, Markus MR, Haring R, Grabe HJ, Buchfelder M, Wallaschofski H and Nauck M. The association of serum prolactin concentration with inflammatory biomarkers - cross-sectional findings from the population-based Study of Health in Pomerania. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75:561-6.
331. Tschoop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E and Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes.* 2001;50:707-9.
332. Pacifico L, Poggiogalle E, Costantino F, Anania C, Ferraro F, Chiarelli F and Chiesa C. Acylated and nonacylated ghrelin levels and their associations with insulin resistance in obese and normal weight children with metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:861-70.
333. Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, Kondo C, Kojima M, Kangawa K and Sugihara S. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes.* 2002;51:3408-11.
334. Garduño-García Jde J, Alvirde-García U, López-Carrasco G, Padilla Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, Choza R, Sauque L, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Gomez-Perez FJ and Aguilar-Salinas CA. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:273-8.
335. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DC, Luben R, Wareham NJ and Khaw KT. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:404-10.
336. Wang F, Tan Y, Wang C, Zhang X, Zhao Y, Song X, Zhang B, Guan Q, Xu J, Zhang J, Zhang D, Lin H, Yu C and Zhao J. Thyroid-stimulating hormone levels within the reference range are associated with serum lipid profiles independent of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2724-31.
337. Asvold BO, Bjørø T and Vatten LJ. Associations of TSH levels within the reference range with future blood pressure and lipid concentrations: 11-year follow-up of the HUNT study. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:73-82.
338. Gumieniak O, Perlstein TS, Hopkins PN, Brown NJ, Murphey LJ, Jeunemaitre X, Hollenberg NK and Williams GH. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3455-61.
339. Kim BJ, Kim TY, Koh JM, Kim HK, Park JY, Lee KU, Shong YK and Kim WB. Relationship between serum free T4 (FT4) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in healthy euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:152-60.
340. Aldhoon-Hainerová I, Zamrazilová H, Hill M and Hainer V. Insulin sensitivity and its relation to hormones in adolescent boys and girls. *Metabolism.* 2017;67: 90-98.
341. Aypak C, Türedi O, Yüce A and Görpelioglu S. Thyroid-stimulating hormone (TSH) level in nutritionally obese children and metabolic co-morbidity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:703-8.

342. Rey-Lopez JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M and Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev.* 2014;15:781-90.
343. Zimmermann E, Gamborg M, Sorensen TI and Baker JL. Sex Differences in the Association Between Birth Weight and Adult Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2015;64:4220-5.
344. Zamrazilova H, Weiss R, Hainer V and Aldhoon-Hainerova I. Cardiometabolic Health in Obese Adolescents Is Related to Length of Obesity Exposure: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3088-95.
345. Ajala O, Hosking J, Metcalf BS, Jeffery AN, Voss LD and Wilkin TJ. The contribution of parental BMI to the metabolic health of their offspring: a longitudinal cohort study (EarlyBird 55). *Pediatr Obes.* 2012;7:143-50.
346. Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, Davis CL, Rodriguez G, Gonzalez-Gross M, Breidenassel C, Dallongeville J, Marcos A, Widhalm K, Kafatos A, Molnar D, DeHenauw S, Gottrand F and Moreno LA. Liver enzymes and clustering cardiometabolic risk factors in European adolescents: the HELENA study. *Pediatr Obes.* 2015;10:361-70.
347. Avula NR and Shenoy D. Evaluation of Association of Hyperuricaemia with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:OC32-OC34.
348. Zemel MB. Proposed role of calcium and dairy food components in weight management and metabolic health. *Phys Sportsmed.* 2009;37:29-39.
349. Cahill LE, Chiuve SE, Mekary RA, Jensen MK, Flint AJ, Hu FB and Rimm EB. Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals. *Circulation.* 2013;128:337-43.
350. Pot GK, Hardy R and Stephen AM. Irregular consumption of energy intake in meals is associated with a higher cardiometabolic risk in adults of a British birth cohort. *Int J Obes (Lond).* 2014;38:1518-24.
351. Hainer V, Kunesova M, Bellisle F, Parizkova J, Braunerova R, Wagenknecht M, Lajka J, Hill M and Stunkard A. The Eating Inventory, body adiposity and prevalence of diseases in a quota sample of Czech adults. *Int J Obes (Lond).* 2006;30:830-6.
352. Brambilla P, Bedogni G, Pietrobelli A, Cianfarani S and Agostoni C. Predictors of blood pressure at 7-13 years: The "new millennium baby" study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*
353. Martinez-Gomez D, Eisenmann JC, Healy GN, Gomez-Martinez S, Diaz LE, Dunstan DW, Veiga OL, Marcos A and Group AS. Sedentary behaviors and emerging cardiometabolic biomarkers in adolescents. *J Pediatr.* 2012;160:104-10 e2.
354. Lee JA and Park HS. Relation between sleep duration, overweight, and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24:65-71.
355. Navarro-Solera M, Carrasco-Luna J, Pin-Arboledas G, Gonzalez-Carrascosa R, Soriano JM and Codoner-Franch P. Short Sleep Duration Is Related to Emerging Cardiovascular Risk Factors in Obese Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:571-6.
356. Zamrazilová H, Aldhoon-Hainerova I and Hainer V. Může se adenovirová infekce podílet na současné epidemii obezity u dětí a adolescentů? *Lékařské listy.* 2013;11:13-14.
357. Zamrazilová H, Aldhoon-Hainerová I, Atkinson RL, Dušátková L, Sedláčková B, Lee ZP, Kunešová M, Hill M and Hainer V. Adenovirus 36 infection: a role in dietary intake and response to inpatient weight management in obese girls. *Int J Obes (Lond).* 2015;39: 1757-60.
358. Hainer V, Zamrazilová H and Aldhoon-Hainerová I. Are the thyroid hormones and thyrotropin associated with cardiometabolic risks and insulin resistance even in eutyroid subjects? *Vnitr Lek.* 2016;62 (9, Suppl. 3): 67-71.

359. Aldhoon-Hainerová I, Hainer V and Zamrazilová H. Impact of dietary intake, lifestyle and biochemical factors on metabolic health in obese adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017; doi: 10.1016/j.numecd.2017.05.002 (v tisku).