

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



**Matěj Dunder**

Evoluční hypotézy vzniku obezity  
*Evolutionary hypotheses of obesity origin*

Bakalářská práce

Školitel: Mgr. Martin Hora, Ph.D.

Praha, 2023

**Prohlášení:**

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

V Praze dne 26. 4. 2023

**Poděkování:**

Mnohokrát děkuji svému školiteli Mgr. Martinu Horovi, Ph.D. za příkladné vedení bakalářské práce. Na jakékoliv mé dotazy reagoval školitel rychle a o sepisování práce se celou dobu aktivně zajímal. Jeho postřehy a námítky mou práci i mou osobu pozitivně posunuly. Chtěl bych také poděkovat členům Laboratoře antropologie kostní tkáně za cenné rady. Dále bych chtěl poděkovat své rodině za celoživotní podporu ve vzdělávání.

## **Abstrakt**

Obezita je velkým sociálním, ekologickým, ekonomickým a zdravotním problémem dnešní civilizace. Lidé se evolučně přizpůsobili na jiné prostředí, než ve kterém žijí dnes, měli více pohybu a konzumovali přirozené zdroje potravy. Nerovnováha v příjmu a výdeji energie, kterou pozorujeme u dnešních lidských populací je nejvíce skloňovanou příčinou obezity. Tato práce se však bude zabývat méně diskutovaným pohledem na vznik obezity, a to na možné vysvětlení vzniku obezity evolučními hypotézami. Práce se pokusí rovněž zhodnotit a diskutovat, na základě porovnání dostupné literatury, zdali by mohly tyto hypotézy skutečně objasnit původ obezity na globální úrovni. V úvodu práce představujeme problematiku obezity, její prevalenci v populaci a komorbiditu s obezitou spojené. V další části je popsána diagnostika obezity, po které následuje část o historii obezity. Hlavní část je věnována evolučním hypotézám vzniku obezity, jmenovitě hypotézám adaptace na šetrnost, hypotéze genetického driftu a poté ostatním ekologicko-behaviorálním hypotézám a jejich zhodnocení. V závěru, práce shrnuje, že popsané hypotézy by mohli být užitečné pro objasnění rozdílu prevalence obezity mezi populacemi a studiu obezity v jednotlivých populacích, nikoli však pro objasnění obezity v globálním měřítku.

## **Klíčová slova:**

Genetika, epigenetika, civilizační onemocnění, evoluce.

## **Abstract**

Obesity is a major social, ecological, economic and health problem of today's civilization. Humans evolved to adapt to a different environment than the one they live in today, had more exercise and consumed natural food sources. The imbalance in energy intake and expenditure that we observe in today's human populations is the most likely cause of obesity. However, this work will deal with a less discussed view of the origin of obesity, namely the possible explanation of the origin of obesity with evolutionary hypotheses. The work will also try to evaluate and discuss, based on a comparison of the available literature, whether these hypotheses could really clarify the origin of obesity at the global level. In the beginning of the thesis, we present the problem of obesity, its prevalence in the population and comorbidities associated with obesity. The next section describes the diagnosis of obesity, followed by a section on the history of obesity. The main part is devoted to the evolutionary hypotheses of obesity, namely the adaptation to frugality hypothesis, the genetic drift hypothesis and then other ecological-behavioral hypotheses and their evaluation. In conclusion, the work summarizes that the described hypotheses could be useful for clarifying the difference in obesity prevalence between populations and studying obesity in individual populations, but not for clarifying obesity on a global scale.

## **Key words:**

Genetics, epigenetics, civilization diseases, evolution.

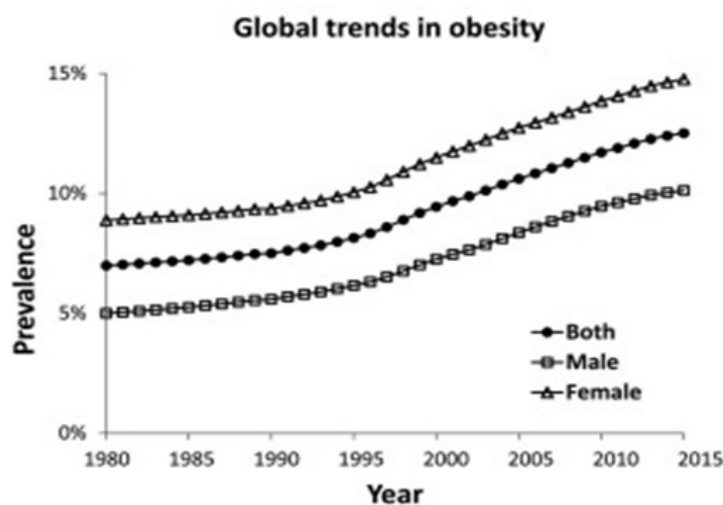
# Obsah

1. Úvod .....	1
2. Cíle práce .....	2
3. Definice a diagnostika obezity .....	2
4. Historický vývoj epidemie obezity .....	5
4. 1. Obezita v pravěku .....	5
4. 2. Starověk .....	6
4. 3. Středověk–průmyslová revoluce .....	7
4. 4. Průmyslová revoluce–moderní epidemie obezity .....	7
5. Úvod ke genetice a epigenetice obezity .....	8
5. 1. Genetika obezity .....	8
5. 2. Epigenetická dědičnost obezity .....	9
6. Hypotézy vysvětlující obezitu .....	9
7. Hypotézy adaptace na šetrnost .....	10
7. 1. Neelova hypotéza šetrného genotypu .....	11
7. 1. 1. Kritika Neelovi hypotézy šetrného genotypu .....	11
7. 2. Prenticova hypotéza šetrného genotypu .....	12
7. 2. 1. Kritika Prenticovi hypotézy šetrného genotypu .....	12
7. 2. 2. Etnografická evidence .....	13
7. 2. 3. Souvislost mezi šetrným genotypem a mutací genu urikázy .....	14
7. 3. Hypotéza šetrného fenotypu .....	14
7. 3. 1. Model předpovědi prostředí .....	16
7. 3. 2. Model fitness matek .....	17
7. 3. 3. Mezigenerační fenotypový model setrvačnosti .....	18
7. 4. Hypotéza šetrného epigenotypu .....	18
8. Ostatní hypotézy vzniku obezity .....	20
8. 1. Hypotéza genového driftu .....	20
8. 1. 1. Kritika hypotézy genového driftu .....	22
8. 2. Genetické přizpůsobení na nové potraviny a obezita .....	22
8. 3. Vliv ultra-zpracovaných potravin na rozvoj obezity .....	23
8. 4. Obezita jako vedlejší fenotypový projev adaptace na teplotu .....	23
8. 5. Obezita jako důsledek pohlavního výběru, ideálu krásy a kulturních tradic .....	24
8. 6. Mezidruhové křížení a obezita .....	26
9. Závěr .....	27

10. Bibliografie..... 28

# 1. Úvod

Obezita je chronické civilizační onemocnění, způsobené zvýšenou akumulací tělesného tuku (Dwyer a Blizzard 1996; Kunešová 2005; Prentice a Jebb 2001). Obezita je jedním z velkých problémů současnosti. Její prevalence v populaci i přes všechna varování lékařů a odborníků na výživu narůstá (Obrázek 1) (GBD et al. 2017). Podle statistik z roku 2016 mělo nadváhu neuvěřitelných 1,9 miliard lidí nad 18 let, z nichž 650 milionů bylo obézních (Abarca-Gómez et al. 2017). Obezita však není problémem jen dospělé populace. Počet dětí, trpících obezitou ve věku 5–19 let vzrostl z přibližně 11 milionů v roce 1975 na 120 milionů v roce 2016 (Abarca-Gómez et al. 2017). Obezita již není zdaleka problémem jen vyspělých zemí západního světa, ale i rozvojových a středně bohatých zemí, kde donedávna představoval větší problém nedostatek potravin a podváha (Yang et al. 2019).



Obrázek 1. Graf globálních trendů obezity v letech 1980 až 2015 převzato z (Chooi, Ding, a Magkos 2019)

Prevalenci obezity zvýšila také celosvětová pandemie virového onemocnění Covid-19, a protiepidemická opatření, která snížila mobilitu populace (Aktay et al. 2020) a tedy pravděpodobně i množství vydané energie. Pandemie Covid-19 například také zhoršila dietní návyky dětí (Adams et al. 2020). Ve vzorku populace českých dětí můžeme pozorovat vzrůst průměrné hmotnosti i prevalence obezity během pandemie Covid-19 (Vážná et al. 2022).

Obezita je spojena s dalšími přidruženými chorobami, jako je vysoký krevní tlak (Massiéra et al. 2001), mnoho typů rakoviny (Wolin, Carson, a Colditz 2010), snížení funkce imunity (Nieman et al. 1999), diabetes mellitus druhého typu (Felber a Golay 2002), Alzheimerova choroba (Anstey et al. 2011) a psychická onemocnění, například deprese (Luppino et al. 2010). Obezita v dětství je rizikovým faktorem pro obezitu a vyšší mortalitu v dospělosti (Park et al. 2012). Obezita není problémem jen zdravotním, ale například také společenským, bývá ve společnosti často stigmatizována a obézní lidé bývají společností diskriminováni (Jung a Luck-Sikorski 2019).

Obezita značně zatěžuje zdravotní systém (Cawley a Meyerhoefer 2012). Podle odhadů dosahují výdaje na nemoci spojené s obezitou v USA 209,7 miliard dolarů, tudíž na výdaje spojené



s obezitou jde 20,6 % amerických národních výdajů na zdravotnictví (Cawley a Meyerhoefer 2012). V Evropě dosahují výdaje na obezitu podle odhadů 0,41%–0,61% evropského hrubého domácího produktu (Lengerke a Krauth 2011).

Ve volné přírodě pozorujeme živočichy, o kterých bychom mohli říci, že mají velké zásoby tělesného tuku, například lední medvědi nebo tuleni (Bryden 1968; Molnár et al. 2009). Tuk který mají pro ně však neznamena pravděpodobně žádné zdravotní riziko, naopak díky němu prospívají a pomáhá jim přežít náročná období (Rode et al. 2020). Zvýšené ukládání tuku u zvířat může být indukováno např. fotoperiodou (Liu et al. 2016).

U zvířat chovaných v zajetí, tedy pro zvíře nepřirozeném prostředí, se s obezitou i s jejími komorbiditami setkáváme, například u psů a koček, či zvířat v zoologických zahradách (Lund et al. 2005; McGreevy et al. 2005; Schwitzer a Kaumanns 2001). Nesoulad mezi prostředím, ve kterém se organismus nachází a evolučním přizpůsobením na prostředí původní by tak mohl být jednou z možných příčin vzniku obezity.

V dalších kapitolách se podíváme na historii obezity a na hypotézy, které by vznik obezity mohly z evolučního hlediska objasnit. Jelikož obezita souvisí s diabetem, bude část hypotéz aplikovatelných na obě onemocnění.

## 2. Cíle práce

Cílem této práce bude představení historie obezity, hypotéz vzniku obezity v evolučním kontextu a jejich kritický rozbor.

## 3. Definice a diagnostika obezity

Obezita je definována jako onemocnění způsobené nadměrným nahromaděním tukové tkáně nad 25 % celkové tělesné hmotnosti u mužů a 30 % u žen (Dwyer a Blizzard 1996; Kunešová 2005), které je nejčastěji způsobené dlouhodobou nerovnováhou mezi příjmem a výdejem energie způsobeným nedostatkem aktivity (Kunešová 2005). Některé studie (Speakman et al. 2023; Pontzer et al. 2015) však ukazují, že nízká aktivita populace pravděpodobně nehraje velkou roli ve vzrůstající prevalenci obezity v západní populaci. V rozvoji obezity hraje roli dále genetika (Locke et al. 2015), hormony (le Roux et al. 2006), metabolismus (Ravussin 1995), psychika (Loro a Orleans 1981) a chemické látky, které se vyskytují v prostředí tzv. endokrinní disruptory, např. mono-(2-ethylhexyl)ftalát (MEHP) (Hao et al. 2012; Chamorro et al. 2013).

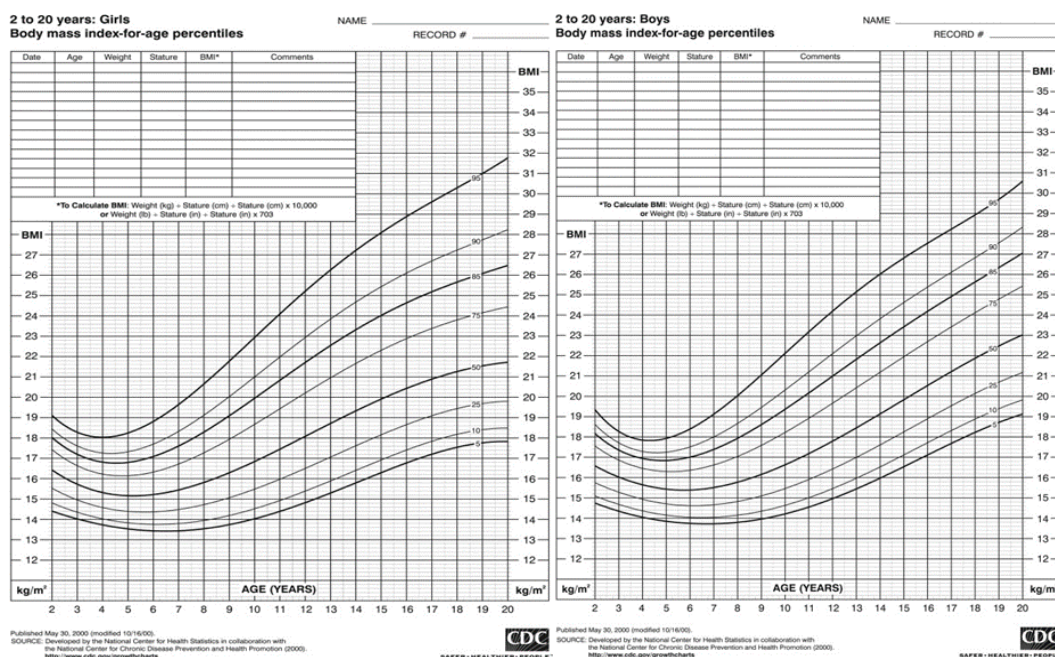
Základ diagnostiky obezity spočívá ve stanovení indexu tělesné hmotnosti (*body mass index*, BMI) (Kunešová 2005; WHO 2000a):

$$BMI = \frac{\text{Hmotnost [kg]}}{(\text{výška postavy [m]})^2}, \quad (1)$$

Hmotnostní kategorií BMI, jsou rozděleny podle potenciálního rizika přidružených onemocnění (Tabulka 1) (WHO 2000a; Kunešová 2005). Osoba s BMI nad hodnotou 30 kg/m<sup>2</sup> je klasifikována jako obézní (WHO 2000a; Kunešová 2005). BMI je však na individuální úrovni nepřesné, protože neodráží procento tělesného tuku v těle (Oliveros et al. 2014; Prentice a Jebb 2001), a tak například sportovec s velkým objemem svalové hmoty, ale minimem tuku může být diagnostikován jako obézní a naproti tomu jedinec s nízkou hmotností, ale vysokým procentem tělesného tuku, může být diagnostikován podle BMI jako normální, navzdory tomu, že riziko onemocnění asociovaných s obezitou je u něj vysoké (Oliveros et al. 2014). BMI je tedy užitečné spíše pro populační studie na velkém počtu osob, kde se skutečně ukazuje korelace mezi vysokým BMI a zvýšeným rizikem úmrtí (de Gonzalez et al. 2010). Pro svou jednoduchost se stále používá i při základním vyšetření jednotlivce (Kunešová 2005; WHO 2000a). BMI je také etnicky specifický a například asijské populace vykazují v populačních studiích zvýšená zdravotní rizika na nižší hranici BMI než západní populace, a proto by měly mít individuální rozhraní hodnot BMI (WHO 2000b). U dětí se kategorie BMI stanovuje na základě percentilových grafů BMI, které zohledňují i biologický věk a pohlaví dítěte (Obrázek 2) (Cole et al. 2000).

Tabulka 1. Kategorie BMI, upraveno podle (WHO 2000a)

Klasifikace	Hodnota BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Rizika spojená s obezitou
<b>Podváha</b>	<b>&lt;18,5</b>	<b>Nízká (ale velká rizika jiných onemocnění)</b>
<b>Normální rozmezí BMI</b>	<b>18,5–24,9</b>	<b>Nízká</b>
<b>Nadváha</b>	<b>25–29,9</b>	<b>Zvýšená</b>
<b>Obezita 1. stupně</b>	<b>30–34,9</b>	<b>Střední</b>
<b>Obezita 2. stupně</b>	<b>35–39,9</b>	<b>Vysoká</b>
<b>Obezita 3. stupně</b>	<b>&gt;40</b>	<b>Velmi vysoká</b>



Obrázek 2. Vlevo BMI podle věku u dívek, vpravo BMI podle věk u chlapců, převzato z (Evans a Lo 2013).

Pro zpřesnění diagnostiky pouze BMI nestačí, a je nutné změřit další tělesné parametry (Kunešová 2005). Snadno měřitelný a pro stanovení rizik spojených s obezitou užitečný je obvod pasu, který velmi dobře koreluje s vnitrobřišním tukem, který je pro rozvoj přidružených onemocnění velmi rizikový (Bužga et al. 2012; von Eyben et al. 2003). Za rizikový se považuje obvod pasu 94 cm u mužů a nad 80 cm u žen (WHO 2008). Alternativně k předchozí metodě lze použít také poměr obvodu pasu a boků pacienta, čím vyšší je tento poměr u pacienta, tím více tuku má pacient v oblasti břicha (von Eyben et al. 2003). Pro muže je riziková hodnota poměru obvodu pasu a boků nad 0,90, pro ženy nad 0,80 (WHO 2008). Dále se také pro diagnostiku měří poměr obvodu pasu a výšky pacienta (v cm), který je podle některých studií (Schneider et al. 2010) lepším indikátorem rizik obezity, než BMI index a ostatní výše zmíněné základní metody diagnostiky. Rizikový je poměr obvodu pasu a výšky 0,5 a vyšší (Kunešová 2005).

Výše zmíněné metody, jsou metodami základními, abychom však mohli obezitu a rizikovost daného pacienta určit přesněji, měříme také procento tělesného tuku (Kunešová 2005; Bužga et al. 2012). Nejspolehlivějším přístrojem pro měření množství tělesného tuku je duální rentgenová absorptometrie (DEXA) (Bužga et al. 2012), tento přístroj je však příliš drahý a proto se v běžné praxi využívá častěji bioelektrická impedance (BIA) (Kunešová 2005; Bužga et al. 2012).

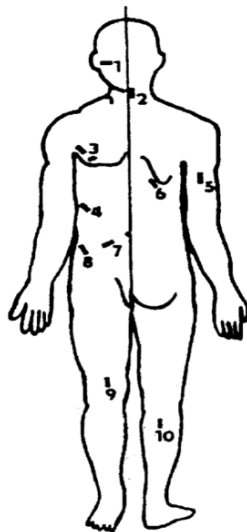
V terénu můžeme použít měření tloušťky kožních řas kaliperem, které je levné, ale méně spolehlivé, než přístrojové metody (Lenhert et al. 2014). V České republice se využívá pro výpočet procenta tuku z kožních řas metoda podle Pařízkové (Vobr 2013; Lenhert et al. 2014). Kaliperem

změříme tloušťky deseti kožních řas (Obrázek 3) (v mm) a tyto hodnoty dosadíme za hodnotu  $x$  do vzorce (Vobr 2013):

$$\%T\sigma = 28,96 \times \log(x) - 41,27 \quad (2)$$

$$\%T\varphi = 35,572 \times \log(x) - 61,25 \quad (3)$$

Výsledná hodnota rovnic je procentuální hodnota množství tělesného tuku (Vobr 2013).



Obrázek 3. Kožní řasy, podle metody Pařízkové převzato z (Lenhert et al. 2014).

## 4. Historický vývoj epidemie obezity

Pro stanovení hypotéz vzniku obezity bychom se měli seznámit s tím, kdy a kde se v populacích obezita poprvé objevila, nebo spíše v jakém období jí lze poprvé antropometricky určit z kostí, či lidských mumií.

### 4. 1. Obezita v pravěku

Venuše jsou malé sošky žen vyrobené například ze slonoviny, či kamene v období paleolitu a neolitu (Gamble 1982). Mohou nám sloužit jako první důkaz obezity z dob pravěku (Cheng 2006). Jedná se zároveň o jedno z prvních zobrazení anatomicky moderního člověka (Gamble 1982). Některé Venuše vykazovaly prvky obezity např. Věstonická Venuše, či Venuše z Willendorfu (Obrázek 4A) (Dixson a Dixson 2012).

Mezi odborníky není jasná shoda na tom, co tyto ženské figurky představovaly (Dixson a Dixson 2012). Mohlo jít o realistické zobrazení ženy paleolitu, zobrazení ideálu krásy, či lidské plodnosti (Dixson a Dixson 2012). Nová studie prokázala korelaci mezi obézními Venušemi a klimatickými změnami (Johnson, Lanasa, a Fox 2021). Obézní sošky často pocházejí z období

nehostinného podnebí, zatímco sošky s menší mírou adipozity pocházejí z klimaticky stálějších a přívětivějších období (Johnson, Lanaspa, a Fox 2021).

Obézní sošky se objevovali i v období neolitu, jako příklad můžeme uvést figurku z Řecka nalezenou v Thesálii z období pátého tisíciletí před naším letopočtem (Obrázek 4B) (Christopoulou-Aletra, Papavramidou, a Pozzilli 2006). Studie na vzorku kostních zbytků pravěkých lidí období neolitu z naleziště Unětice ukazují průměrné BMI 21,8 kg/m<sup>2</sup> u žen a 21,9 kg/m<sup>2</sup> u mužů, což odpovídá dnešní normě, tato hodnota je však jen přibližná (Vančata a Charvátová 2001). Pokud bychom brali jako vhodný model paleolitických lovců a sběračů, dnešní lovce a sběrače, například afrických Kung Sanů, zjistíme, že jejich hodnoty BMI jsou okolo 19 kg/m<sup>2</sup>, což odpovídá spodní hranici normálního BMI a obezita se u nich prakticky nevyskytuje (Kirchengast 1998). Kromě sošek, odhadů BMI z kostí a porovnání paleolitických lovců a sběračů s dnešními lovci a sběrači nemáme žádné spolehlivé údaje o prevalenci obezity v pravěkých obdobích (Malomo a Ntlholang 2018).



Obrázek 4. A: Venuše Willenfordu z cca 25000 let př. n. l., B: Venuše z Thesalie cca 5000 let př. n. l

převzato z (Geier et al. 2021).

## 4. 2. Starověk

S přesnějšími důkazy lidské obezity se setkáváme v období starověku (Fruhbeck a Williams 2009; Katz a Katz 1962). Ve starověkém Egyptě nalezneme první důkazy o lidské obezitě z antropologických analýz mumií (Fruhbeck a Williams 2009). Podle analýz obezitou trpěli např. královny Inhapy, Hatsepsut a faraon Ramses III (Fruhbeck a Williams 2009). Obezitu v Egyptě zobrazují také například kamenné reliéfy v hrobce Mereruk, či hrobce Ankhmahor (Fruhbeck a Williams 2009). Vykopávky, na kterých jsou vyobrazeny postavy s vyšší mírou adipozity najdeme i v Mezopotámii a u mayské, incké či aztécké civilizace (Fruhbeck a Williams 2009). Výskyt obezity byl pravděpodobně i v antické Řecku, z něhož pochází vůbec první dochovaná písemná zmínka o obezitě, jejíž autorem je Hippocrates (Katz a Katz 1962). Hippocrates ve spisu Aforismy I tvrdí: „*Náhlá smrt je častější u těch, kteří jsou přirozeně tlustí, než u štíhlých*“ (Katz a Katz 1962:264). Hippocrates také

jako jeden z prvních navrhl, že obezita se dá léčit cvičením a dietou (Katz a Katz 1962). Zajímavostí je, že Hippokratovi žáci již používali první léky proti obezitě tzv. emetika která se skládala například ze šťávy svazáče, knidské bobule a pryšce mořské. Jako dalším lékem, který se v té době používal byla mírná laxativa, jako například oslí mléko s medem, divoká petržel, nať tymiánu, medová voda nebo sladké víno (Christopoulou-Aletra a Papavramidou 2004). Dalším řeckým lékařem, píšícím o obezitě je Soranos z Efezu, či římský lékař Caelius Aurelianus a Galenos (Papavramidou a Christopoulou-Aletra 2007). Všichni tři učenci tvrdí, že za obezitu může nadměrný příjem potravy a rovněž upozorňují na roli lenivého způsobu života v rozvoji obezity, což je i dnes aktuální z hlediska etiologie obezity (Papavramidou, Papavramidis, a Christopoulou-Aletra 2004). O obezitě se také dovídáme ze spisů hinduistického lékaře Sushruta (Bhattacharya 2009). Z těchto důkazů můžeme nabýt přesvědčení, že obezita byla problémem již ve starověku v různých částech světa.

### **4. 3. Středověk–průmyslová revoluce**

V době raného středověku až do období renesance byla medicínská vzdělanost v Evropě na nízké úrovni a proto nenacházíme moc spisů obezitě, ty se objevují především v arabských zemích, kde vzdělanost a zájem o medicínu rostl (Abdel-Halim 2005). O obezitě psalo mnoho arabských lékařů, např. Muhammad ibn Zakariya Al-Razi, tudíž můžeme soudit, že problém obezity i v tomto období existoval (Abdel-Halim 2005).

Další zmínky o obezitě v Evropě najdeme v období renesance. Ačkoliv by se mohlo zdát že pod vlivem křesťanství, které vnímá obžerství jako hřích bude obezita stigmatizována, není tomu tak (Eknoyan 2006). Obezita se stala symbolem bohatství a mezi chudšími lidmi symbolem plodnosti, neboť v té době se venkovské obyvatelstvo potýkalo s hladem a věřilo se, že ženy s větší mírou adipozity mají větší šanci na úspěšnou reprodukci (Eknoyan 2006). Kladný pohled na obezitu můžeme najít i v uměleckých dílech renesančních a barokních mistrů (Eknoyan 2006). V Renesanci můžeme korpulentnost vidět např. v dílech Michelangelových, v baroku poté v dílech Rubensových (Eknoyan 2006). Termín obezita v lékařském kontextu poprvé použil lékař Tobias Venner, který jako lék proti obezitě navrhl koupele (Venner 1650:14).

### **4. 4. Průmyslová revoluce–moderní epidemie obezity**

V Evropě v 18. století začala průmyslová revoluce, která přinesla širší skupině lidí větší životní úroveň a lepší dostupnost a kvalitu potravin (Vries 1994). Obezita začala být vnímána jako zdravotní problém, o čemž vypovídá řada odborných spisů (Bray 2014). V roce 1727 vznikla první monografie o obezitě napsaná Thomasem Shortem, anglickým lékařem, který jako léčbu doporučoval pohyb, dietu a vyhýbání se měšťům a znečištěnému ovzduší (Short 1728). Malcolm Flemyng jako hlavní příčinu obezity určil vysokou konzumaci tučných a vysoce zpracovaných potravin, lékem mělo být zvýšené pocení a močení, neboť věřil, že pot i moč obsahují tuk (Bray 2014). Giovannih Battista Morgagni v 18.

století, jako první poukázal na souvislost s obezitou a hypertenzí, aterosklerózou, hyperurikémií (vysoký obsah kyseliny močové) a obstrukční spánkovou apnoe (Enzi et al. 2003). Průlomový objev přinesl francouzský fyzik a chemik Antoine Laurent de Lavoisier, který vymyslel zákon zachování hmotnosti v chemických reakcích a teorii oxidace, tím dal podklad pro moderní studie metabolismu (Bray 1994; Carpenter 2003). V 19. století začala hmotnost obyvatel dále narůstat a obezita se stala velmi zkoumaným tématem (Eknoyan 2006). V 19. a 20. stol. vznikla řada teorií, diet, terapeutických i diagnostických postupů. Jako zajímavost zmíním, že aktuálně moderní nízkosacharidová dieta byla doporučována k léčbě obezity již v 19. stol. Williamem Bantingem (Banting 1993).

## 5. Úvod ke genetice a epigenetice obezity

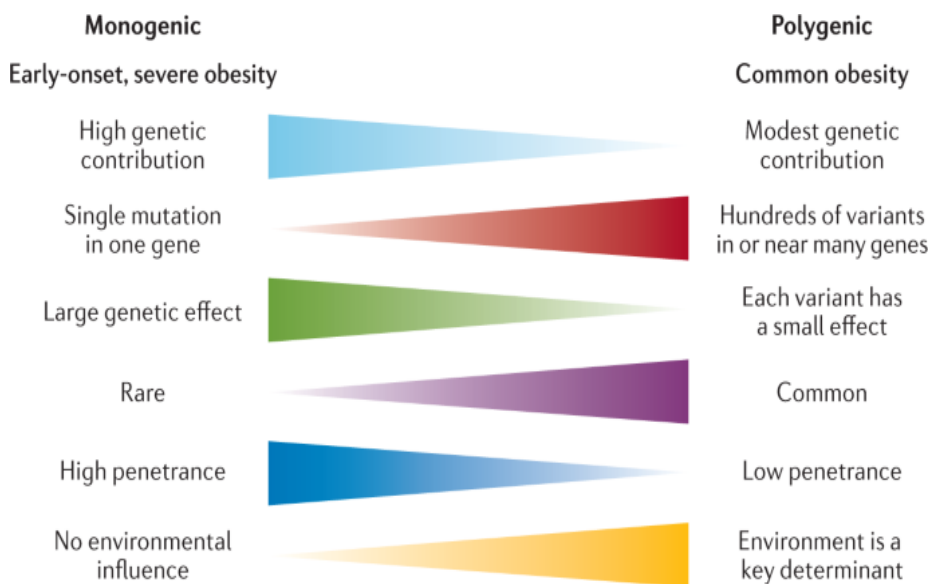
### 5. 1. Genetika obezity

Obecně přijímanou hypotézou vzniku obezity je nerovnováha mezi energetický příjmem a výdejem v moderních společnostech (Romieu et al. 2017). Norská kvantifikační studie ukázala, že faktory prostředí k obezitě přispívají více, než genetika (Brandkvist et al. 2019). Obezita má však nepopíratelně výrazný genetický základ (Locke et al. 2015; Loos a Yeo 2022).

Obezitu můžeme z genetického hlediska rozdělit na monogenní a polygenní (Rankinen et al. 2006) (Obrázek 5). Monogenní obezita bývá obvykle způsobena genem velkého účinku a jednogenovými mutacemi, způsobuje těžkou obezitu (Loos a Yeo 2022). Monogenní obezita má velkou dědičnost, ale v populaci je poměrně vzácná (Loos a Yeo 2022).

Běžnější formou obezity, se kterou se v populaci setkáváme je polygenní obezita, která je naopak výsledkem souhry mutací v genech malého účinku, které sami o sobě mají nízký účinek, ale právě jejich společná souhra (epistáze) a provázanost s jinými geny zvyšuje riziko vzniku obezity (Loos a Yeo 2022). Dědičnost polygenní obezity je velmi složitá (Loos a Yeo 2022). Výzkumy lokusů způsobujících obezitu byly nejprve prováděny na modelech krys se spontánními mutacemi, které byly spojeny s monogenní obezitou (Loos a Yeo 2022). K objevování nových lokusů souvisejících s polygenní obezitou bylo použito celogenomových asociačních studií, které zároveň objevování lokusů zrychlily (Loos a Yeo 2022). K roku 2022 je objeveno více, než 1000 lokusů, které mohou souviset s obezitou (Loos a Yeo 2022). Metaanalýza odhalila, že navzdory velkému počtu (v době provádění studie stovek) lokusů, vysvětlují nalezené lokusy pouze 5% variability BMI v evropské populaci (Yengo et al. 2018). Tato zjištění jsou v silném kontrastu se staršími adopčními studiemi a studiemi na dvojčatech podle kterých je 40–70% variability v BMI způsobených genetickými faktory (Maes, Neale, a Eaves 1997; Elks et al. 2012). Zjistilo se, že alely související s obezitou mají často pleiotropní efekt a mohou být zároveň rizikové pro rozvoj jiných metabolických onemocnění (Locke et al. 2015). Existují také alely rizikové pro rozvoj obezity, které naopak před ostatními metabolickými chorobami mohou chránit, například před rozvojem diabetu druhého typu, který je s obezitou spojován (Locke et al. 2015).

Zajímavé je, že některé rizikové alely mají vyšší účinek na BMI u žen, než u mužů (Locke et al. 2015). Studie na myších v souladu s předchozí studií poukázaly, že počet kopií chromosomů X je rizikovým faktorem vzniku obezity (Chen et al. 2012). Stále však není jasné, jaká je evoluční minulost alel způsobujících obezitu.



Obrázek 5. Ilustrované vysvětlení rozdílů monogenní a polygenní obezity, převzato z (Loos a Yeo 2022).

## 5. 2. Epigenetická dědičnost obezity

Epigenetickou dědičnost lze definovat jako mitoticky i meioticky dědičné změny ve funkci genů, které však neovlivňují sekvenci nukleotidů v DNA (Bird 2002). Změny funkce genů se dějí na základě methylace DNA, změn modifikací histonů, interference nekódující RNA či genového imprintingu (Kim, Samaranyake, a Pradhan 2009). Nejlépe prozkoumaným a nejstabilnějším epigenetickým mechanismem je methylace DNA. Epigenetické změny mohou mít vliv na genovou expresi a být tak příčinou, nebo důsledkem metabolických onemocnění mezi které patří i obezita (Dick et al. 2014; Wang et al. 2018). Epigenetické změny mohou maskovat či demaskovat účinky genů, mohou vliv genů zeslabovat, či zesilovat (Reddon, Guéant, a Meyre 2016). Maskování účinku genů může mít vliv na selekci genů a tím ztěžovat výzkum dědičnosti a evoluce obezity (Qasim et al. 2018). Epigenetické změny může v případě obezity pravděpodobně pozitivně ovlivnit např. cvičení, či zdravá strava (Gallardo-Escribano et al. 2020; Rönn et al. 2013). Naopak negativně může epigenetické změny ovlivnit. nezdravá strava, či stres (Paternain et al. 2012). Epigenetické mechanismy mohou tedy měnit funkci genomu pod exogenními i endogenními vlivy.

## 6. Hypotézy vysvětlující obezitu

V následujících kapitolách se budeme věnovat hypotézám vysvětlujícím obezitu. Na obezitu se nahlédneme jak z evoluční perspektivy interakce genů s prostředím, tak z perspektivy kultury, chování, zvyků a tradic, tedy vlastností, které jsou pro evoluci člověka typické a ovlivňují ji. Stručný soubor



hypotéz a jejich základních myšlenek je nastíněn v tabulce 2. Jednotlivé hypotézy si následně v dalších kapitolách podrobněji rozebereme.

Tabulka 2. Stručné informace o hypotézách vzniku obezity

Typy hypotéz	Název hypotéz	Základní myšlenky hypotéz
Hypotézy adaptace na šetrnost	Hypotéza šetrného genotypu	Selekce šetrných alel způsobujících obezitu vlivem: a) období nedostatku lovců a sběračů v paleolitu b) neolitických hladomorů.
	Hypotéza šetrného fenotypu	Programování šetrného fenotypu plodu během ontogeneze a nesoulad šetrnosti plodu s úživným prostředím vyvolávající obezitu
	Hypotéza šetrného epigenotypu	Dědičné epigenetické modifikace zvyšující pravděpodobnost rozvoje obezity a jejich nesoulad s úživným prostředím.
Ostatní hypotézy	Hypotéza genetického driftu	Alely způsobující obezitu se do lidské populace dostaly genetickým driftem po omezení selekce ze strany predátorů.
	Hypotéza adaptace na teplotu	Lidé pocházející teplejších oblastí mají větší riziko obezity díky menšímu množství metabolicky aktivní hnědé tukové tkáně (BAT)
	Hypotézy adaptace na nové potraviny	Genetické adaptace pro trávení nepoznaných potravin mohou způsobit větší riziko vzniku obezity
	Hypotéza ultra-zpracovaných potravin	Průmyslově vysoce zpracované potraviny způsobují obezitu.
	Kulturní a behaviorální hypotézy	Obezita jako důsledek asortativního párování, kulturních reprodukčně izolovaných systémů, tradic náboženství.
	Hypotéza mezidruhového křížení	Introdukce alel způsobujících obezitu do lidské populace z populace neandrtálců.

## 7. Hypotézy adaptace na šetrnost

Hypotézy adaptace na šetrnost uvedené níže předpokládají, že se obezita vyvinula jako adaptivní fenotypová, či genotypová odpověď organismu na období nedostatku potravy, kterými lidská

populace procházela. V dnešním civilizovaném světě jsou však tato přizpůsobení, díky dostatku potravních zdrojů, a absence pohybu, maladaptivní a způsobují obezitu.

## **7. 1. Neelova hypotéza šetrného genotypu**

Hypotézu šetrného genotypu publikoval James Neel (1962) jako vysvětlení evolučního původu diabetu. Neel (1962) předpokládal, že vlivem lovecko-sběračské subsistenční strategie se střídalo období nedostatku s obdobím nadbytku (Neel 1962). Navrhl, že v raných dobách lidské existence paleolitických lovců a sběračů mohli spontánně vzniknout genetické mutace, které jejich nositelům poskytovali vyšší pravděpodobnost přežití v období hladu a tak došlo k jejich pozitivní selekci v populaci (Neel 1962). Tento genotyp byl však výhodný pouze v dobách nedostatku, dnes představuje riziko pro rozvoj diabetu. Podle hypotézy spořivého genotypu tudíž existuje nesoulad mezi genetickou výbavou na prostředí, ve kterém jsme se vyvinuli a prostředím, ve kterém žijeme dnes. Neel (1999) použil hypotézu i na objasnění vzniku obezity a hypertenze a zdůraznil jejich složité genetické spojitosti. Základní princip hypotézy však zůstal stejný (Neel 1999).

Podporu pro hypotézu šetrného genotypu přinesly identifikace jedno-nukleotidových polymorfismů, které jsou asociovány s obezitou v lidské populaci (Razquin, Marti, a Martinez 2011). Studie však neprokázala signifikantní pozitivní selekci pro tyto polymorfismy (Southam et al. 2009).

### **7. 1. 1. Kritika Neelovi hypotézy šetrného genotypu**

Speakman (2008) navrhl, že pokud by byla mutace šetrného genotypu výhodná pro paleolitické lovce sběrače, jak předpokládal Neel (1999), byla by dnes obézní pravděpodobně celá lidská populace. Speakman (2008) vypočítal, že i při velmi malém selekčním koeficientu  $k = 0,001$  (nebo také selekční výhodnost alely = 0,1%), by se šetrné alely v populaci fixovaly za cca 16000 generací. Pokud by mutace vznikly již v počátcích evoluce člověka, během dvou milionů let evoluce člověka by byla pravděpodobně obézní celá populace, což se neděje (GBD et al. 2017; Speakman 2008). Zastánci hypotézy šetrného genotypu však oponují, že alely šetrného genotypu by se během dvou milionů let lidské evoluce nemusely fixovat, jak tvrdí Speakman (2008), protože šetrné geny nemusí být jediné geny, které jsou během dob nedostatku potravy selektovány, mohlo by docházet i k selekci jiných fenotypových kvalit, které nemusí s šetrným genotypem souviset, jako je např. schopnost migrace (Prentice, Hennig, a Fulford 2008).

Další problém Neelovi (1999) hypotézy šetrného genotypu je, že pokud by byl šetrný genotyp výhodný kvůli subsistenční strategii paleolitických lovců a sběračů, byl by pravděpodobně stejný selekční tlak na celou populaci, protože celá lidská populace si prošla lovecko-sběračskou subsistenční strategií (Speakman 2008). Hypotéza šetrného genotypu by tak dostatečně nevysvětlila populační variabilitu v prevalenci obezity (Speakman 2008).

Vzhledem k tomu, že se v lidské populaci mezi jedno-nukleotidovými polymorfismy genů způsobujících obezitu našla pozitivní selekce alel, které proti obezitě naopak chrání, je podle Wanga a Speakmana (2016) těžké přijmout, že je obezita adaptivní. Existenci variant jedno-nukleotidových polymorfismů chránících proti obezitě zastánci teorie šetrného genotypu vysvětlují tím, že se ochranné varianty vyselektovaly až v moderní společnosti, která má stálý přístup k nadbytku potravy, což se snaží dokázat na rezistenci diabetu u domácích prasat, která jsou překrmována (Gerstein a Waltman 2006). Tato námitka by mohla vysvětlit i celkový rozdílný výskyt obezity napříč populacemi a skutečnost, že u populací, které přešli k modernímu způsobu života později, je vyšší incidence obezity (Gerstein a Waltman 2006). Odolnost proti obezitě v dlouhotrvajícím obezogenním prostředí byla experimentálně dokázána u *Drosophila melanogaster* žijících 16 generací na vysoce-kalorické, nízko-proteinové výživě (Gray, Sokolowski, a Simpson 2021).

## **7. 2. Prenticova hypotéza šetrného genotypu**

Hypotéza šetrného genotypu byla modifikována Prenticem (2005), který se domníval, že k selekci šetrného genotypu nedocházelo v komunitách paleolitických lovců-sběračů, kteří měli různorodější zdroje potravy, ale až po neolitické revoluci (cca 10000 let př. n. l.), kdy lidé začali být usedlejší, a začali být závislí na méně variabilních zdrojích potravy (Prentice 2005; Larsen 1995). Když přišla z nějakého důvodu neúroda, přišel pravděpodobně i hladomor, což je velká selekční událost (Prentice 2005; Larsen 1995). Existenci hladomorů v neolitu nemůžeme přímo dokázat, ale zhoršenou kvalitu stravy po neolitické revoluci dokumentují četné studie kosterních pozůstatků (Prentice 2005; Larsen 1995). Prentice (2005) zároveň navrhl, že šetrnému genotypu by se spíše mělo říkat „chamtivý“, protože monogenní obezita je častěji spojena s vyšším příjmem energie a chutí k jídlu než úsporami metabolismu. Tvzení, že geny pro monogenní obezitu způsobují zvýšenou chuť a motivaci k jídlu potvrzuje i další studie (Zorn et al. 2022). Jiný výzkum ukázal, že i z genů malého účinku pro polygenní obezitu mají největší efekt na obezitu ty, které jsou exprimované v mozku a mají vliv na kontrolu chuti k jídlu (Locke et al. 2015; Ndiaye et al. 2020). Podle Prentice (1989) je pro zvýšení tělesné hmotnosti efektivnější přijmout více energie, než snížit pohyb a energetický výdej (Prentice et al. 1989). Snížení pohybu by teoreticky mělo za následek i snížení vyhledávání potravy a nebylo by pro lidskou populaci výhodné (Prentice 2005).

Tato verze hypotézy by byla vhodná i k objasnění populační variability v prevalenci obezity, kterou se zastánci teorie snaží vysvětlit rozdílným počtem selekčních událostí v různých populacích, velikostí populací a mírou izolace od okolních populací (Diamond 2003; Prentice 2005).

### **7. 2. 1. Kritika Prenticovi hypotézy šetrného genotypu**

Pokud by byla obezita způsobena vlivem velkých hladomorů až od doby počátků zemědělství (tedy období zhruba posledních 12000 let), jak tvrdí Prentice (2005), byl by vliv hladomorů podle

Speakmana (2008) nedostačující na to, aby vysvětlil dnešní míru prevalence obezity, kvůli malému počtu selekčních událostí (hladomorů) na šetrné geny a nedostatku času po který k selekčním hladomorovým událostem docházelo. Většina úmrtí při hladomoru jsou děti a senioři, ne lidé v reprodukčním věku, kteří navíc nejčastěji neumírají přímo díky hladu, ale především kvůli infekcím (Grada 1999; Watkins a Menken 1985). Prentice, Henning a Fulford (2008) uznávají, že šetrné geny se nemuseli vyselektovat výhodností v přežívání během hladomoru, ale poukazují na to, že jejich nositelům zajišťují větší plodnost a tudíž větší pravděpodobnost předání šetrných genů dalším generacím. Speakman (2008) oponuje, že po hladomorech dochází k velkému nárůstu porodnosti, která dorovnáva populační ztráty (Clair et al. 2005). Pokud tedy zprůměrujeme porodnost před hladomorem, v době hladomoru a po hladomoru, je výsledný efekt hladomoru na celkovou porodnost velmi malý (Speakman 2008).

Dále kritika Speakmana (2006) směřuje k incidenci obezity v období mezi hladomory u lovců a sběračů. Pokud by byly šetrné geny selekčně výhodné, vyskytovali by se obézní lidé v obdobích mezi hladomory, kdy je potravy dostatek (Speakman 2006). Pokud se podíváme na dnešní lovce-sběrače, zjistíme, že tomu tak není a jejich BMI se pohybují na normálních, až nízkých hodnotách (Kirchengast 1998). Tato Speakmanova (2006) kritika dle mého názoru není na místě, protože Prentice (2005) verze hypotézy šetrného genotypu popisuje neolitické zemědělce, nikoli lovce a sběrače.

### **7. 2. 2. Etnografická evidence**

Domorodé americké populace Pima (Staimez et al. 2019), tichomořské populace Nauru (Stevens et al. 2012) a afroamerické obyvatelstvo v USA (CDC 2019), jsou populacemi s vysokou prevalencí obezity. Například průměrné BMI ve vzorku populace mužů a žen Pima ve věku 18–45 let bylo 33,6 kg/m<sup>2</sup> (Staimez et al. 2019). Doklady o vysoké prevalenci obezity ve výše zmíněných populacích, by nasvědčovaly Prentice (2005) názoru, že za šetrný genotyp mohou velké selekční události a nikoliv způsob života paleolitických lovců a sběračů, jak tvrdil Neel (1999). Všechny výše zmíněné populace totiž pravděpodobně prošly velkými selekčními událostmi (Miller 1981; Diamond 2003; Knowler et al. 1990)

Většina předků dnešní populace afroamerického obyvatelstva v USA byla do USA dopravena jako otroci z Afriky na lodích evropských kolonialistů (Miller 1981). Při putování na lodích byla pravděpodobně výrazně zvýšena úmrtnost afroamerické populace, vlivem hladu a vyčerpání (Miller 1981). Nevládné zacházení s otroky a hlad mohly teoreticky vyselektovat jedince s šetrným genotypem (Qasim et al. 2018). Toto podporují studie, jež zjistili, že u Afroameričanů, kteří mají více evropských předků je prevalence obezity menší, než u Afroameričanů bez evropských předků (Cheng et al. 2010).

Populace Pima prošly velkou selekční událostí způsobenou hladem, když evropští přistěhovalci v roce 1914 odklonili koryto řeky, na němž byli domorodci závislí (August 1992; Knowler et al. 1990). Předpokládá se, že obdobně velkým selekčním událostem byli vystaveni i domorodci populace kmene

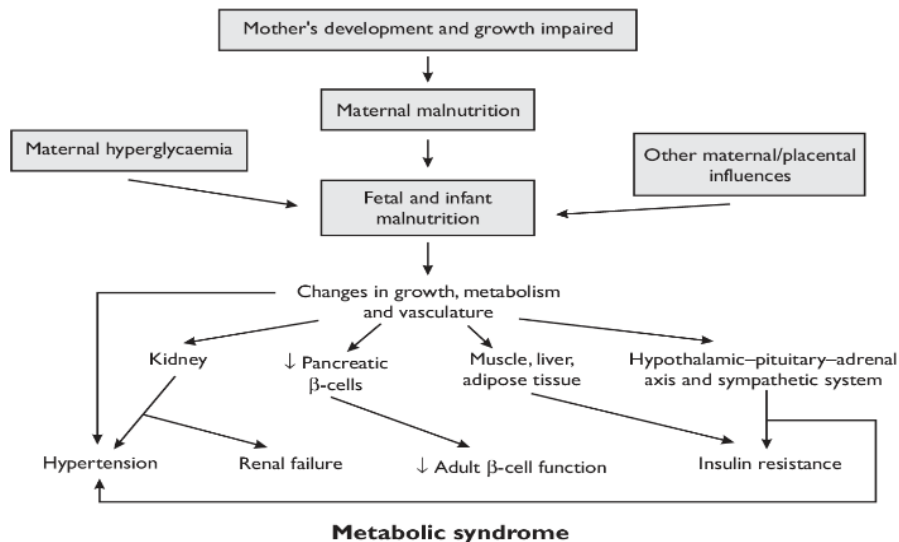
Nauru, při kolonizaci ostrovů v Tichomoří, kde je rovněž nadprůměrný výskyt diabetu a obezity (Diamond 2003).

### **7. 2. 3. Souvislost mezi šetrným genotypem a mutací genu urikázy**

S hypotézou šetrného genotypu, by mohla (ovšem jen velmi teoreticky) souviset mutace v genu pro urikázu. Urikáza je enzym, který odbourává kyselinu močovou (Brogard, Stahl, a Stahl 1978). Ukazuje se, že vyšší hladina kyseliny močové mohla být výhodná v dobách nedostatku potravy, protože stimuluje ukládání tuku zejména v reakci na fruktózu, kterou se lidoopi živí (Andrews et al. 1991; Sautin et al. 2007). V evoluci primátů její aktivita směrem k odvozenějším taxonům postupně slábla (Kratzer et al. 2014). Zcela vymizela u předků dnešních lidoopů (Kratzer et al. 2014). U primátů se slábnutí aktivity urikázy shodovalo s poklesem globálních teplot v období miocénu (Kratzer et al. 2014). Johnson a Andrews (2010) se domnívají, že mutace urikázy, nastala nejprve u eurasijských předků dnešních lidoopů, protože v Eurasii byl pokles teplot díky vyšší zeměpisné šířce výraznější (Bruch, Uhl, a Mosbrugger 2007). Ochlazení by mohlo vést k selekci na útlum aktivity genu urikázy, které by se projevilo zvýšením kyseliny močové a lepším ukládáním tuku v reakci na fruktózu a tudíž větší šancí na přežití (Johnson a Andrews 2010). Johnson a Andrews (2010) předpokládají, že migrující eurasijské lidoopi přenesli mutaci genu urikázy do Afriky, kde se díky změnám klimatu stala také výhodnou a proto se v populacích homininů fixovala. Na základě faktu, že stejnou mutaci vykazují všichni hominidé autoři předpokládají, že jde o důkaz hypotézy *Back to Africa*, tedy, že jsou dnešní lidoopi a lidé jsou potomky lidoopů migrujícím z Eurasie do Afriky (Johnson a Andrews 2010). Toto je tedy speciální případ hypotézy šetrného genotypu (Johnson a Andrews 2010). Nutno ovšem podotknout, že tato hypotéza je spíše spekulativní, dle mého názoru nedostatečně podložená a obtížně experimentálně falzifikovatelná.

### **7. 3. Hypotéza šetrného fenotypu**

Vznik obezity může dále vysvětlit hypotéza šetrného fenotypu kterou poprvé navrhli Hales a Barker (1992) pro etiologii diabetu 2. typu, následně (2001) také pro vysvětlení metabolického syndromu a obezity. Obě onemocnění vysvětlují Hales a Baker jako důsledek nedostatečné výživy plodu v děloze a v ranném kojeneckém věku (Hales a Barker 2001) (Obrázek 6).



Obrázek 6. Model šetrného fenotypu, převzato z (C Nicholas Hales a Barker 2001).

Podle Halesa a Barkera (1992), musí plod při nedostatku výživy chytře alokovat zdroje a zacházet s nimi šetrně. V důsledku toho je energie pro vývoj slinivky břišní u plodu alokována do životně nezbytných tkání, především do mozku a ve slinivce dochází k snížení počtu beta buněk (Hales a Barker 1992). V podvýživě podle autorů slinivka nepotřebuje produkovat tolik inzulínu, po zvýšení množství stravy v průběhu života však slinivka nedokáže dobře reagovat na změnu a tento fenotyp se projeví jako diabetický (Hales a Barker 1992). Snížení funkce beta buněk v důsledku nedostatečné výživy matky bylo později experimentálně dokázáno na myším modelu (Valtat et al. 2011). Zároveň bylo navrženo, že vlivem podvýživy může plod snížit svou metabolickou závislost na glukóze a využívat jiné zdroje energie, to vede k inzulínové rezistenci a zhoršené toleranci glukózy v pozdějším věku (Hales a Barker 2001). Tyto faktory mohou být rizikové pro rozvoj obezity.

Základem hypotézy se stala myšlenka, že v citlivých ontogenetických fázích vývoje dochází k fenotypovému programování plodu díky zvýšené fenotypové plasticitě (Hales a Barker 2001). Fenotypovou plasticitu si můžeme představit jako míru fenotypové variace organismu vyvolanou vlivy prostředí (Stearns 1989). Ukázalo se, že u člověka je plod k fenotypovému programování pravděpodobně nejnáchylnější během prvních dvou trimestrů těhotenství, kdy se formují základy orgánů (Ravelli, Stein, a Susser 1976). K programování dochází pravděpodobně změnami genové exprese indukované hladem, či poruchami placenty (Nüsken et al. 2011). Podle Halesa a Barkera (1992) má vliv na programování šetrného fenotypu nejen nedostatek potravin, ale i nedostatek konkrétních nutrientů, především bílkovin. Jedním z mechanismů jsou podle studií také epigenetické změny (Cifani et al. 2015; Keleher et al. 2018). Hypotéza šetrného fenotypu je kompatibilní se skutečností, že přechod populací žijících v chudších zemích, či v období hladomoru na západní styl stravování je asociován s velkým nárůstem obezity a diabetu, neboť právě tyto populace teoreticky disponují šetrným fenotypem (Hales a Barker 1992). Zvýšené riziko diabetu u dětí narozených matkám, které prožily v době těhotenství hladomor můžeme sledovat např. na datech ze subsaharské Afriky (Hult et al. 2010). Hypotézu šetrného

fenotypu podporuje řada prací studující souvislost mezi nízkou porodní hmotností, diabetem a obezitou, napříč populacemi a etnickými skupinami (Whincup et al. 2008; Martín-Calvo et al. 2022).

Studie dále ukázaly, že pro rozvoj diabetu a obezity pravděpodobně nezáleží jen na výživě plodu a matky v těhotenství, ale také na tom, jak rychle kojenec hmotnost po narození nabírá, tedy na prostředí po narození (Chomtho et al. 2008; Adair a Cole 2003). Riziko je větší, pokud kojenec nabyde na hmotnosti v průběhu prvních let života rychle (Adair a Cole 2003).

Další výzkum ukázal, že na programování obezity mohou mít vliv různé chemikálie v životním prostředí, označované jako tzv. hormonální disruptory, např. mono-(2-ethylhexyl)ftalát (Chamorro et al. 2013; Hao et al. 2012). Tato skutečnost by mohla podle mého názoru v rámci hypotézy šetrného fenotypu vysvětlit prevalenci obezity i u západní populace, kde jsou nízká porodní hmotnost a hladomor vzácné. Dalším způsobem vysvětlení prevalence obezity v západní populaci pohledem hypotézy šetrného fenotypu by mohla poskytnout úvaha, která operuje s termíny *metabolická kapacita* a *metabolická zátěž* (Wells 2011). Metabolická kapacita je podle této úvahy dána fyziologickými rysy jedince (Wells 2011). Patří mezi ní například, velikost orgánů, celkový počet buněk, či množství svalové hmoty (Wells 2011). Šetrný fenotyp je tak vlastně případem, kdy je metabolická kapacita malá (Wells 2011). Metabolická zátěž je daná vlivy prostředí a chování, tedy například kalorickou stravou či sedavým způsobem života (Wells 2011). Riziko rozvoje obezity si můžeme podle úvahy Wellse (2011) představit jako kumulativní efekt velikosti metabolické kapacity a metabolické zátěže. Pokud má jedinec malou metabolickou kapacitu (tedy šetrný fenotyp) a je pod velkou metabolickou zátěží, riziko rozvoje obezity bude velké, pokud však nebude disponovat šetrným fenotypem a bude pod vlivem velké metabolické zátěže, riziko obezity bude teoreticky menší, nikoliv však zanedbatelné (Wells 2011).

Ukazuje se, že šetrný fenotyp je pravděpodobně programovatelný i v dospělosti, což podporuje studie (Fothergill et al. 2016), při které došlo u obézních jedinců během hubnutí k snížení hodnoty bazálního metabolismu. Následné měření jedinců po šesti letech a nabrání hmotnosti na úroveň před hubnutím, ukázalo přetrvávající sníženou hodnotu metabolismu těchto jedinců (Fothergill et al. 2016). Nebyl znám evoluční význam fenotypového programování, a tak hypotézu rozšířili vědci o modely, popsané v následujících podkapitolách, které by mohli určit, jakým způsobem je informace začleňována do fenotypu během ontogenetického vývoje a jak se programování plodu v evoluci vyvinulo.

### **7. 3. 1. Model předpovědi prostředí**

Jedním z modelů programování obezity by mohl být Batesonův (2001) model předpovědi prostředí. Bateson (2001) vycházel ze studií prevalence diabetu na vzorku populace narozeném, nebo počatém během hladomorů, které ukázaly odlišné výsledky, podle toho jaké bylo prostředí plodu po narození. Na studii nizozemské populace narozené během hladomoru v 2. světové válce byla spatřena asociace mezi narozením, či početím v průběhu hladomoru a rizikem diabetu (Ravelli et al. 1998). Oproti tomu u dětí narozených během blokády Leningradu bylo riziko diabetu nevýznamné (Stanner et

al. 1997). Vysvětlením může být, že nizozemský hladomor trval jen krátce a děti byli po narození dobře živeny, naopak tomu bylo při blokádě Leningradu, která trvala čtyři roky a i po hladomoru nebyli podmínky ideální, tedy děti s šetrným fenotypem se narodili do šetrného prostředí (Hales a Barker 2001). Obdobná situace jako v Leningradu byla pozorována např. Gambii (Moore et al. 2001).

Bateson (2001) na základě výše zmíněných studií navrhl model předpovědi prostředí, podle kterého se plod prediktivně adaptuje na prostředí, do kterého se narodí, k čemuž využívá aktuální signály prostředí (Bateson 2001). Pokud je šetrnost plodu v souladu s prostředím, metabolická onemocnění se neprojeví, pokud není, dojde k rozvoji onemocnění (Bateson 2001). Selektovány by byly tedy geny plodu způsobující adaptaci plodu na aktuální prostředí (Bateson 2001). Wells (2007) se domnívá, že tento model by byl výhodný především pro živočichy, které mají krátké vývojové postnatální období. Pro člověka by tento systém nebyl výhodný, neboť má dlouhý postnatální vývoj závislý na matce a prostředí se během jeho vývoje může změnit.

### **7. 3. 2. Model fitness matek**

Alternativní způsob vysvětlení vývojového programování obezity a metabolických onemocnění přináší Wells (2003), který vycházel z myšlenek Haiga (1993). Jelikož matka sdílí pouze 50% své genetické informace s plodem, může existovat střet zájmů mezi matkou a plodem v množství alokovaných zdrojů během těhotenství (Haig 1993). U plodu proto bude selekce na alely, které budou maximalizovat přístup energie pro plod, u matky budou naopak selektovány alely, které udrží nějaké optimum, které matka může plodu nabídnout (Haig 1993).

Šetrná je tedy podle Wellse (2003) především matka, která zdroje svým potomkům předává tak, aby sama byla co nejméně ohrožena a měla větší šanci budoucí reprodukční úspěšnosti (Wells 2003). Hypotéza modelu fitness matek říká, že nikoliv aktuální vnější prostředí, ale fenotyp matek před početím určuje vývoj potomka, protože plod sdílí s matkou především matčino vnitřní prostředí (Wells 2003). Adaptace plodu na fenotyp matky by mohla být výhodná pro obě strany, protože umožňuje sladit poptávku plodu s množstvím energie, kterou mu matka může poskytnout a bude tak větší šance plod donosit a po narození se o něj postarat (Wells 2007). Další výhoda pro plod by mohla být ochrana plodu matkou před extrémními výkyvy prostředí, které podle Wellse (2007) působí především během začátku těhotenství, kdy je plod nejzranitelnější a pokud by matka plod v tomto období nechránila, přišla by o něj a snížil by se tak její reprodukční úspěch. Matka zároveň díky své šetrnosti může mít možnost alokovat zdroje do většího množství potomků a být tak reprodukčně úspěšnější (Wells 2007).

Fenotypové programování podle Wellsova (2003) modelu fitness matek významně působí až do konce kojeneckého věku, tedy do doby, kdy potomek přímo energeticky interaguje s matkou, poté je vývoj ovlivněn spíše geny než prostředím, šetrnost která se u něj vyvinula během gestace však přetrvává. Podle Wellse (2014) není střet zájmů mezi matkou a plodem jen během těhotenství, ale i během kojení, které je pro matku energeticky ještě náročnější, než gestace (Clutton-Brock, Albon, a Guinness 1989).



Matka tedy podle modelu rozhoduje i o ukončení kojení, tedy přímé energetické závislosti plodu na matce a konci vysoké míry fenotypového programování plodu (Wells 2014). Nízký věk plodu v době odstavení od kojení může také souviset se zvýšenou adipozitou a rizikem obezity v pozdějším věku (McCrorry a Layte 2012). Na délku doby kojení plodu má pravděpodobně vliv míra investice matky do potomstva v kontextu životní reprodukční strategie v daném prostředí (Quinlan 2007).

Wells (2003) tvrdí, že především u člověka by byl tento mechanismus výhodný, protože je, na rozdíl od jiných živočichů, dlouhou dobu postnatálního života závislý na matce a má celkově dlouhý postnatální vývoj. Celková historie vývoje matky je tedy podle Wellsova (2003) modelu fitness matek důležitější než výživa během těhotenství. Nesoulad fenotypu jedince, který mu byl naprogramován matkou během gestace a kojení s prostředím ve kterém jedinec poté dlouhodobě žije, představuje podle modelu fitness matek riziko obezity (Wells 2007).

### **7. 3. 3. Mezigenerační fenotypový model setrvačnosti**

Na Wellsovo (2003) vysvětlení vývojového programování obezity navázal Kuzawa (2005) mezigeneračním fenotypovým modelem setrvačnosti. Kuzawa (2005) předpokládá, že fenotyp plodu není jen adaptací na fenotyp matky, ale i matčinyh samičích předků. Intrauteriní výživa plodu poskytuje podle mezigeneračního fenotypového modelu setrvačnosti signál dlouhodobé nutrice jeho matčinyh předků, které se odrazí na jeho fenotypu (Kuzawa 2005). Mezigenerační adatace na fenotypy předků je podle Kuzawy (2005) rychlejší, než genetická změna, ale zároveň pomalejší, než vývojové programování plodu, tudíž může odfiltrovat přechodné vlivy prostředí, na které je nevýhodné se adaptovat (Kuzawa 2005). Organismus tak podle Kuzawy (2005) adaptuje svůj fenotyp na dlouhodobé prostředí jemu blízkých matčinyh předků. Projevuje se tedy dědičný maternální efekt na vývoj plodu (Kuzawa 2005). Nesoulad prostředí ve kterém jedinec žije s fenotypem předků, na který je fenotyp jedince naprogramován, způsobuje dle mezigeneračního fenotypového modelu setrvačnosti, obezitu a další metabolická onemocnění (Kuzawa 2005). Tuto hypotézu podporují například epigenetické studie, při kterých se epigenetické značky na myších alelách přenesly na dvě následující generace potomků (Cropley et al. 2006).

### **7. 4. Hypotéza šetrného epigenotypu**

Další vysvětlení obezity, může být pomocí hypotézy šetrného epigenotypu. Hypotézu šetrného epigenotypu navrhl Stöger (2008). Hypotéza rozšiřuje hypotézu šetrného fenotypu a přidává do ní epigenetické mechanismy. Hypotéza zároveň pracuje s prvky hypotézy šetrného genotypu.

Stöger (2008) vycházel z teze Charlese Darwina (1859), že hladovění a hladomor jsou jedny z nejsilnějších sil, které řídí přirozený výběr. Stöger (2008) dále tvrdil, že nejen člověk, ale všechny organismy byly po miliony let pod hladomorovou selekcí a tudíž mají všichni šetrný genotyp. Hledat

šetrné alely je podle Stögera (2008) těžké proto, že jsou vlastně běžné a výrazné mutace v genech velkého účinku, např. při monogenní obezitě jsou spíše výjimkou.

Stroger (2008) se domníval, že by bylo výhodné, aby tak komplexní a pro život důležitý systém jako je metabolismus byl pod vlivem genetické kanalizace. Genetickou kanalizaci můžeme definovat jako schopnost organismu produkovat určitý fenotyp bez ohledu na změny v jeho genotypu (Wagner, Booth, a Bagheri-Chaichian 1997). Právě proto mají podle Stögera (2008) nalezené genetické polymorfismy asociované s obezitou jen velmi malý vliv na rozvoj obezity.

Pro neočekávané životní situace je třeba rychlá úprava fenotypu, která by zvýšila pravděpodobnost přežití organismu (Stöger 2008). Podle Strögera (2008) geny, které kódují složité vlastnosti, jako je metabolismus nemohou dosáhnout takové rychlosti změn, jaká by byla potřeba pro přežití organismu v neočekávané životní situaci. K optimálně rychlému přizpůsobení organismu vedou dědičné epigenetické změny, které jsou předávány nejen mitoticky, ale i meioticky z generace na generaci (Stöger 2008). Genetickou kanalizací má organismus zaručenou metabolickou šetrnost, která je odolná vůči genovým mutacím. Existuje ještě jeden typ kanalizace, a to kanalizace environmentální, kterou si můžeme představit, jako schopnost organismu produkovat stejný fenotyp pod různými vlivy prostředí (Wagner, Booth, a Bagheri-Chaichian 1997). Podle Strögera (2008) je metabolismus kanalizován jen geneticky a nikoli environmentálně a proto má schopnost reagovat dědičnými epigenetickými změnami a ovlivňovat svůj fenotyp pod tlakem prostředí.

Náchylnější je podle hypotézy šetrného epigenotypu k epigenetickým změnám plod, než dospělý jedinec, v souladu s hypotézou šetrného fenotypu (1992), a tak dospělý jedinec může svým chováním už jen málo ovlivnit svůj fenotyp (Stöger 2008). Obezitu tedy podle Strögera (2008) způsobí nesoulad epigenotypu jedince s optimálním epigenotypem pro dané prostředí. Pokud bude mít plod šetrnou matku, po které zdědí šetrný epigenotyp a bude se vyvíjet v nutričně chudém prostředí, epigenetické modifikace nenastanou, protože prostředí a epigenotyp jsou v rovnováze (Stöger 2008). Pokud se bude plod vyvíjet v nutričně bohatém prostředí, vzniknou podle Strögera (2008) během ontogenetického vývoje jedince epigenetické modifikace, které šetrnost sníží. Šetrnost by tak pod vlivem na živiny bohatého prostředí v rámci po sobě jdoucích generací v nutričně bohatém prostředí postupně vyhasínala (Stöger 2008). Z výše zmíněných informací tedy vyplývá, že pokud by hypotéza šetrného epigenotypu byla platná, epidemie obezity by se vlastně sama zregulovala prostřednictvím epigenetických adaptací na kaloricky bohatou stravu.

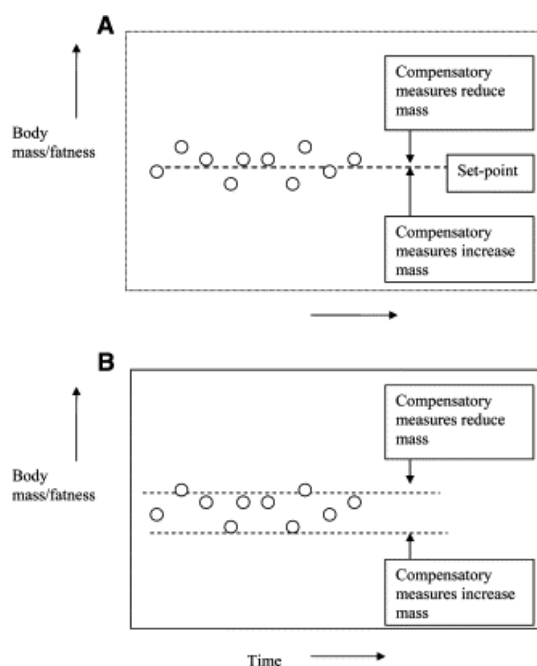
Ačkoliv Ströger (2008) navrhl hypotézu na metabolickou šetrnost, ukazuje se, že i metabolický nadbytek matek může epigeneticky ovlivnit potomstvo a zvyšovat riziko vzniku obezity u potomstva (Sarker et al. 2019; Keleher et al. 2018). Tato skutečnost není v souladu s hypotézou šetrného epigenotypu, hypotéza šetrného epigenotypu by spíše předpokládala epigenetické adaptace chránící proti obezitě v bohatém prostředí (Stöger 2008). Studie na myších potvrzují epigenetické programování

plodu i epigenetickou dědičnost (Keleher et al. 2018; Sarker et al. 2019; Copley et al. 2006), nicméně na epigenetické regulace má vliv i prostředí a chování jedince v dospělosti, s čímž hypotéza šetrného epigenotypu nepočítá. (Gallardo-Escribano et al. 2020; Rönn et al. 2013; Paternain et al. 2012). Dále se v experimentálních studiích na myších ukázalo, že strava v dospělosti má na obezitu větší vliv než epigenetické modifikace během ontogeneze vyvolané mateřskou stravou (Keleher et al. 2018).

## **8. Ostatní hypotézy vzniku obezity**

### **8. 1. Hypotéza genového driftu**

Tuto hypotézu navrhl Speakman (2007) pro vysvětlení obezity, jako alternativu k hypotéze šetrného genotypu. S ohledem na již uvedenou kritiku hypotézy šetrného genotypu Speakman (2007) nastínil, že geny způsobující obezitu se mohly dostat do lidské populace po vymizení predačního tlaku na lidské populace. Proto, abychom odhalili vhléd do problematiky obezity, měli bychom se zaměřit na studium regulace hmotnosti u divokých zvířat (Speakman 2007). Experimenty prokazují, že např. hraboši se při vystavení vysokotučné dietě poměrně striktně drží určitého bodu tělesné hmotnosti, který je striktně regulovaný a odolný proti typu diety (Peacock a Speakman 2001). Naopak pokud jsou zvířata vystavena nedostatku potravy, snižují svůj metabolismus, aby jejich hmotnost klesla co nejméně (Hambly a Speakman 2005). Snížený metabolismus zároveň způsobí, že zvířata ztracenou hmotnost rychleji nabydou (Hambly a Speakman 2005). Speakman (2007) uvažuje dva modely interpretace těchto studií. Model „*set point*“, kdy každé zvíře má určitou ideální hmotnost, na kterou kompenzačními fyziologickými mechanismy reguluje příjem a výdej energie (Mercer a Speakman 2001) (Obrázek 7A). Alternativní model (Obrázek 7B) je založen na tzv. intervenčních bodech, kde tyto body vymezují dolní a spodní hranici širšího pásma hmotnosti, které je akceptovatelné bez fyziologických kompenzačních mechanismů (Levitsky 2002). Druhý model pravděpodobně funguje i u lidí (Levitsky 2002; Speakman 2007).



Obrázek 7. Modely regulace tělesné hmotnosti, A: Model „set point“, B: Model intervenčních bodů, převzato z (John R. Speakman 2007).

Nyní si popíšeme čím jsou stanoveny intervenční body v modelu intervenčních bodů (Obrázek 7B), ze kterého Speakman (2007) vycházel ve své hypotéze genetického driftu. Spodní intervenční bod je stanoven několika faktory (Speakman 2007). Pro zvíře je výhodné mít hmotnost takovou, aby přežilo případný nedostatek potravy (Fauchald et al. 2004; Houston a McNamara 1993). Příliš nízká hmotnost také snižuje plodnost (Miller et al. 2005). Ze studií populací během hladomorů vidíme, že nízká hmotnost zvyšuje riziko infekce, což se potvrzuje i v novějších studiích (Watkins a Menken 1985; Yang et al. 2020). Všemi těmito faktory je tedy dolní intervenční bod stanoven.

Horní intervenční bod je podle Speakmana (2007) pravděpodobně stanoven rizikem predace. Experimenty s hraboši polními prokázaly, že když jsou uměle vystaveni predaci, udržují si nižší hmotnost, protože je výhodnější pro rychlejší útěk (Carlsen et al. 1999). Naopak při odstranění predace hraboši svou váhu zvýší (Carlsen et al. 1999). Stejně pokusy potvrdily změnu hmotnosti při predaci i u pokusů na ptácích (Pascual a Senar 2015). Predaci byli vystaveni pravděpodobně i první homininé (Pickering, Clarke, a Moggi-Cecchi 2004).

Speakman (2007) předpokládá, že k odstranění horního intervenčního bodu, došlo vlivem odstranění predačního tlaku na lidskou populaci, díky vlivu ohně a výrobě zbraní. Mutace způsobující obezitu se podle Speakmana (2007) dostaly do lidské populace genetickým driftem a nemohly být bez selekčního tlaku ze strany predátorů odstraněny a tak zůstaly v populaci. Tyto mutace pak zvýšily u určitého množství jedinců horní intervenční bod (Speakman 2007). Speakman (2007) zároveň dodává, že hmotnost mezi intervenčními body je dána prostředím, chováním člověka a dalšími vlivy což by mohlo vysvětlit variabilitu BMI v populaci i například to, proč mají dnešní lovci a sběrači nízké BMI, zatímco v moderních společnostech je výskyt obezity vyšší.

### **8. 1. 1. Kritika hypotézy genového driftu**

V dostupné literatuře jsem nenašel podporu validity modelu intervenčních bodů, tudíž se mi zdá že je tato hypotéza postavená na další hypotéze, což ji v mých očích dělá nevěrohodnou. Speakman (2018) sice nachází důkazy pro model intervenčních bodů, ale nakonec sám uznává že k dalšímu výzkumu bude potřeba nalézt přesný molekulární mechanismus regulace tělesné hmotnosti (Speakman a Elmquist 2022).

Ukazuje se, že regulace tělesné hmotnosti je velmi složitá. Například nedávná studie (Jansson et al. 2018), provedená na myších podala důkazy o novém mechanismu regulace tělesné hmotnosti, tzv. *gravitostatu*, který pravděpodobně reguluje tělesnou hmotnost v závislosti na zatížení kostí a receptor *gravitostatu* se pravděpodobně nachází v kostech dolních končetin (Jansson et al. 2018). Dle mého názoru by to znamenalo, že i pokud intervenční body existují, nemusely být selektovány jen pro předcházení predaci, ale například pro udržení zdraví kostní tkáně. Evoluci intervenčních bodů by také mohl ovlivnit typ subsistenční strategie, např. pro kočovné pastevece, či lovce a sběrače by bylo velmi nevýhodné nosit s sebou přebytečné kilogramy a hodilo by se mít horní intervenční bod níže.

V novějším přehledovém článku (Qasim et al. 2018), v nichž je Speakman spoluautorem uznávají i teorii šetrného genotypu a tvrdí, že obezitu nelze vysvětlit jednou hypotézou a hypotéza šetrného genotypu se s hypotézou genetického driftu vzájemně nevylučují, spíše doplňují.

## **8. 2. Genetické přizpůsobení na nové potraviny a obezita**

V této kapitole nastíníme, jak by mohlo souviset genetické přizpůsobení pro trávení nových potravin s evolucí obezity. U domorodých Indiánů kmene Pima byl pozorován nárůst obezity v důsledku přijetí západního stylu stravování (Ravussin 1995). O populaci Pima jsem se zmínil již v hypotéze šetrného genotypu. Alternativní hypotéza předpokládá, že nikoli šetrný genotyp, ale především potraviny, které jsou neznámé pro genotyp kmene Pima způsobují obezitu (Baschetti 1998). Jak jsem se již zmínil, strava může zapříčinit např. epigenetické modifikace genomu, které se mohou projevit v rozvoji obezity (Keleher et al. 2018).

Ovšem nejen epigenetické modifikace ovlivněné stravou, ale i genetické adaptace na nové potraviny mohou s obezitou souviset (Kettunen et al. 2010). S příchodem pastevectví se populace v Africe, Evropě a Malé Asii přizpůsobily pro trávení mléka (Tishkoff et al. 2007). Studie ukazují, že genotyp perzistence laktázy je spojen s nárůstem BMI a tedy pravděpodobně i vyšším rizikem obezity (Kettunen et al. 2010).

Dalším příkladem, jak potraviny mohou ovlivnit vytvoření genotypu spojeného s obezitou, může být gen pro lidskou slinnou amylázu (*AMY1*) (Perry et al. 2007). Lidé, kteří konzumují více stravy bohaté na škroby mají více kopií genu *AMY1* (Perry et al. 2007). Výzkumy naznačují, že *AMY1* může chránit proti obezitě (Mejía-Benítez et al. 2015). Podrobnější výzkum však ukázal, že *AMY1* chrání proti

obezitě jen pokud je strava jedince chudá na škroby (Rukh et al. 2017). Pokud je strava na škroby bohatá, *AMY1* pravděpodobně k obezitě přispívá, což je nepříjemný paradox při uvážení, že strava bohatá na škroby pozitivně selektuje *AMY1* (Rukh et al. 2017). Z uvedeného vyplývá, že populace, jejichž strava je založena na škrebech mohou mít teoreticky vyšší riziko obezity.

### **8. 3. Vliv ultra-zpracovaných potravin na rozvoj obezity**

Ultra-zpracované potraviny jsou potraviny, které prošli vysokým stupněm zpracování (Monteiro et al. 2018). Bývají vyráběny z již zpracovaných potravin, různých výtažků, cukrů, uměle ztužených olejů, barviv, zvýrazňovačů chuti a dalších látek (Monteiro et al. 2018). Ultra-zpracované potraviny jsou vyráběny za účelem co největšího zisku potravinářského průmyslu za co nejnižší výrobní cenu (Monteiro et al. 2018). Oblíbenosti dosahují díky nízké ceně, chuti a reklamě (Monteiro et al. 2018). Konzumace ultra-zpracovaných potravin v moderní populaci, je v kontrastu se stravou lovců a sběračů a tedy naší evoluční minulostí (Pontzer a Wood 2021). Studie ukazují, že ultra-zpracované potraviny mají nízkou sytívanost, vysokou kalorickou denzitu, nízké množství mikronutrientů, vysoký obsah soli a vyšší glykemickou odezvu (Fardet 2016; Rauber et al. 2018). Dieta založená na ultra-zpracovaných potravinách vede k vyššímu celkovému energetickému příjmu oproti dietě bez příjmu ultra-zpracovaných potravin (Hall et al. 2019). Populační studie ukazují, že konzumace ultra-zpracovaných potravin je spojena s vyšším rizikem obezity (Juul et al. 2018; Askari et al. 2020). V USA ultra-zpracované potraviny tvoří více než polovinu kalorického příjmu populace (Baraldi et al. 2018). Studie dále ukazují nárůst prodeje ultra-zpracovaných potravin v zemích se středními příjmy, například v Brazílii (Monteiro et al. 2013). Domnívám se, že vlivem rozšíření ultra-zpracovaných potravin do zemí s nízkými příjmy, může dojít v budoucnu v kontextu hypotéz šetrnosti k enormnímu nárůstu obezity, podobně jako u populací Pima a Nauru. Vysokou prevalenci obezity můžeme dále sledovat například v Indii, kde byl zároveň zaznamenán růst spotřeby ultra-zpracovaných potravin (Ahirwar a Mondal 2019; Amour et al. 2020).

### **8. 4. Obezita jako vedlejší fenotypový projev adaptace na teplotu**

Podle Sellayah, Cagampang a Cox (2014) způsobují etnické rozdíly v prevalenci obezity rozdílné adaptace lidských populací na teplotu. Populace, které přišli do USA z vyšších zeměpisných šířek (afro-američané, latino-američané, havajci) mají nižší prevalenci obezity, než populace s původem v nízkých zeměpisných šířkách (evropané) (Cheng et al. 2010; Maskarinec et al. 2009; CDC 2019). Studie porovnávající bazální metabolismus amerických žen s evropskými předky s bazálním metabolismem amerických žen s africkými předky ukázali vyšší metabolický výdej u amerických žen s evropskými předky (Sharp et al. 2002). Studie metabolismu také ukazují vyšší metabolický výdej u lidských populací pocházejících z polárních oblastí (Leonard et al. 2002). Zdá se tedy, že vyšší úroveň metabolismu mají populace pocházející z vyšších zeměpisných šířek a chladnějších oblastí.

Podle Sellayah, Cagampang a Cox (2014) hraje roli v rozdílné úrovni metabolického výdeje mezi populacemi, rozdílné množství hnědé tukové tkáně (*brown adipose tissue*, BAT), spolu s proteinem thermogeninem (*uncoupling protein 1*, UCP1). BAT v reakci na chlad štěpí triglyceridy a aktivuje protein UCP1, který je následně v hnědé tukové tkáni exprimován (Cannon a Nedergaard 2004; Nedergaard et al. 2001). UCP1 změní aktivitu enzymu ATP syntázy v mitochondriích BAT tak, že ATPáza místo oxidativní fosforylace začne produkovat teplo za spotřeby energie (Cannon a Nedergaard 2004; Nedergaard et al. 2001). BAT je důležitý pro termoregulaci u novorozenců, kteří mají na jednotku tělesné hmotnosti relativně největší množství BAT (Hu et al. 2012). Zdá se, že absolutní množství BAT je nejvyšší v období puberty (Gilsanz et al. 2012). V dospělosti množství BAT klesá ale stále je detekovatelné (Cypess et al. 2009). Bylo prokázáno, že BAT dokáže citlivě reagovat i na jemnou změnu teploty (Chen et al. 2013).

Sellayah, Cagampang a Cox (2014) navrhuji, že při rané migraci lidských populací do vyšších zeměpisných šířek, byli zvýhodněni ti jedinci, kteří měli velké množství BAT. Tito jedinci by díky vyššímu bazálnímu metabolismu měli zároveň částečnou ochranu proti obezitě v dnešním obezogením prostředí (Sellayah, Cagampang, a Cox 2014). Naopak u populací z teplejších oblastí nebyli geny pro BAT žádoucí, neboť tyto populace potřebují teplo spíše užitečně odvádět, nikoli generovat a proto jsou ke vzniku obezity náchylnější (Sellayah, Cagampang, a Cox 2014).

Ve studiích se skutečně ukazuje vztah mezi množstvím BAT a obezitou, což by mohlo podpořit validitu hypotézy. Například transplantace BAT v experimentální studii na myších, dokázala snížit adipozitu a zvýšit energetický výdej (Liu et al. 2015). Studie na lidech ukazují, že lidé v vyšším BMI mají nižší množství i metabolickou aktivitu BAT, než lidé s BMI v normě (Cypess et al. 2009; Orava et al. 2013). Nizozemská mezinárodní studie, která porovnávala množství a aktivitu BAT u přistěhovalců jihoasijského původu ve srovnání s lidmi evropského původu zjistila, že evropské obyvatelstvo disponuje oproti jihoasijským přistěhovalcům větším množstvím i aktivitou BAT (Bakker et al. 2014). Dle mého názoru je však potřeba více multietnických studií pro výzkum aktivity a množství BAT.

## **8. 5. Obezita jako důsledek pohlavního výběru, ideálu krásy a kulturních tradic**

Obezita by se dala také vysvětlit důsledkem pohlavního výběru v lidských populacích. Ukazuje se, že manželé disponují podobným tělesným typem a BMI (Speakman et al. 2007; Di Castelnuovo et al. 2009). Dalo by se namítnout, že tuto skutečnost způsobuje sdílené prostředí. Studie, které zkoumali BMI před uzavřením manželství však ukazují podobné BMI manželů před začátkem manželství (Allison et al. 1996). Studie (Allison et al. 1996) podporuje hypotézu, že lidé s vyšší adipozitou si vybírají jako partnery tělesně sobě podobné jedince. Pokud jsou oba manželé obézní, je výrazné riziko, že porodí potomka, který bude také obézní (Jacobson et al. 2007). Pokud bude potomek obézní, opět si bude s větší pravděpodobností vybírat partnera s podobným fenotypem. Tento kumulativní efekt tak teoreticky může

přispívat k epidemii obezity, obzvláště pokud přihlédneme k tomu, že asortativní párování podle studie vzrůstá se vzrůstající prevalencí obezity v populaci (Ajslev et al. 2012).

Pokud se blíže podíváme na partnerské preference a ideál krásy, vidíme, že se mění napříč populacemi. Například pro dnešní západní populace je při výběru partnerky významný poměr pasu a boků, oproti tomu u populace Hadzů z Tanzanie poměr pasu a boků nehraje v preferenci partnerky velkou roli (Wetsman a Marlowe 1999). Extrémní případ můžeme pozorovat u žen v Mauritanii, které se před svatbou nuceně a cíleně přejídají (Ouldzeidoune et al. 2013). Obezita je v Mauritanii znakem bohatství a ideálem krásy (Ouldzeidoune et al. 2013). Variabilita v ideálu krásy není různá jen napříč populacemi, ale mění se i napříč historií (Bovet a Raymond 2015).

Domnívám se, že trendy ideálu krásy mají dlouhou evoluční a kulturní minulost, sahající k paleolitickým lovcům a sběračům. Pokud se podíváme na již zmíněné sošky Venuší, pozorujeme u nich velkou adipozitu. Zda umělec dělal sošky podle skutečné předlohy je otázkou. Pravděpodobný je však obdiv ke zvýšené adipozitě, který mohl dle mého názoru ovlivnit pohlavní výběr v minulosti a rozšířit alely obezity v lidské populaci. Kulturní a společenské tlaky v preferencích partnerů v různých populacích, mohli dle mého názoru ovlivnit distribuci alel spojených s obezitou mezi populacemi.

Pohlavní výběr ovlivňují také tradice sňatků dané společnosti (Johnson a Zhang 1991). U některých populací dochází k polygamii, především na Blízkém východě, či např. v Tibetu (Johnson a Zhang 1991). Jedinec se tedy páruje s více partnery. Pokud by vysoce se rozmnožující jedinec byl nositelem alel zvyšujících pravděpodobnost vzniku obezity, je vyšší pravděpodobnost rozšíření těchto alel v populaci.

U dalších populací, např. v Indii můžeme sledovat reprodukční izolaci kastovním systémem (Reich et al. 2009). I další populace mohou být různě reprodukčně izolované z náboženských důvodů, např. Amishové (Francomano, McKusick, a Biesecker 2003). Tyto kulturně podmíněné izolované systémy omezují genetickou variabilitu v populaci (Zerjal et al. 2007). U menších izolovaných populací je větší vliv genetického driftu, naopak méně působí vlivy selekce a proto se mohou fixovat i mírně škodlivé alely (Flegr 2018). V menších populacích je teoreticky vyšší pravděpodobnost genetického driftu alel přispívajících k obezitě. Vliv by mohl mít také efekt zakladatele, při kterém je genetická variabilita populace byla závislá na genetické variabilitě jedinců zakládající populace (Flegr 2018). Pokud by zakladatelé přinesli do populace geny přispívající k obezitě, byla by vysoká prevalence obezity v těchto populacích. Přesnou evidenci o vlivu efektu zakladatele a genetickém driftu na prevalenci obezity v menších izolovaných populacích zatím nemáme.



## 8. 6. Mezidruhové křížení a obezita

Archeogenetické studie ukazují, že dnešní lidé v sobě mají část genů minulých populací denisovanů a neandrtálců (Sankararaman et al. 2016). Je tedy pravděpodobné, že se moderní člověk po příchodu z Afriky křížil s populacemi neandrtálců a denisovanů žijících na kontinentu Eurasie (Sankararaman et al. 2016). Introgrese genů z archaických populací denisovanů a neandrtálců mohla být výhodná (Racimo et al. 2015). Ve studiích se ukazuje například pozitivní selekce introdukovaných genů pigmentace kůže, či genů pro imunitu (Racimo et al. 2015). Ukazuje se také pozitivní selekce na introdukované neandrtálské geny pro katabolismus tuků u dnešních Evropanů (Khrameeva et al. 2014). Také další studie ukazují, že alely introdukované z neandrtálských populací mají vliv na metabolismus tuků a souvisejí pravděpodobně s vyšším rizikem adipozity u lidí disponujících těmito alelami (Silvert, Quintana-Murci a Rotival 2019; Simonti et al. 2016). Genová introgrese z archaických populací by tak dle mého názoru v prevalenci obezity mohla hrát spíše malou, nikoliv však nepodstatnou roli.

## 9. Závěr

Obezita je složitým problémem dnešní doby. Nemoc vykazuje velkou etnickou, socioekonomickou a kulturní variabilitu. Příčiny obezity je těžké přesně definovat, neboť obezita má složité genetické pozadí a rovněž její negenetické příčiny mohou být variabilní. Změna životního prostředí a životního stylu dnešní populace, jmenovitě především vysoký energetický příjem, ultra-zpracované potraviny, či hormonální disruptory dohromady pravděpodobně představují hlavní příčinu vzniku obezity v globálním měřítku, protože dnešní lovci a sběrači, lhostejno v jaké části světa žijící, vykazují nízkou prevalenci obezity. Rovněž rychlý růst prevalence obezity počátkem Velké průmyslové revoluce, roli životního stylu a zvýšeného příjmu energie v rozvoji obezity podporují.

Evoluční hypotézy vzniku obezity popsané v této práci, mohou být užitečné pro pochopení odlišnosti v prevalenci obezity mezi populacemi, nikoliv však k vysvětlení obezity na globální úrovni. Evoluce člověka je o to složitější, že je ovlivněna nejen biotickými a abiotickými faktory prostředí a jejich vzájemnými interakcemi, ale i lidskými tradicemi, kulturou a v neposlední řadě i lidskou svobodnou vůlí. Jakákoliv jediná sjednocující hypotéza vzniku obezity by tak byla pro vysvětlení globální prevalence obezity příliš zjednodušující. K pochopení evoluce obezity je nutné pečlivě studovat původní evoluční historii jednotlivých populací a pokusit se na ně aplikovat již zmíněné hypotézy, které se nutně nevyklučují, nýbrž se mohou vzájemně doplňovat. Budoucí výzkum by mohl vést právě k propojení hypotéz a interdisciplinárnímu přístupu v hledání příčin vzniku obezity.

## 10. Bibliografie

- Abarca-Gómez, Leandra, Ziad A. Abdeen, Zargar Abdul Hamid, Niveen M. Abu-Rmeileh, Benjamin Acosta-Cazares, Cecilia Acuin, Robert J. Adams, et al. 2017. „Worldwide Trends in Body-Mass Index, Underweight, Overweight, and Obesity from 1975 to 2016: A Pooled Analysis of 2416 Population-Based Measurement Studies in 128·9 Million Children, Adolescents, and Adults". *The Lancet* 390 (10113): 2627–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3).
- Abdel-Halim, Rabie E. 2005. „Obesity: 1000 Years Ago". *The Lancet* 366 (9481): 204. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66907-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66907-3).
- Adair, Linda S., a Tim J. Cole. 2003. „Rapid Child Growth Raises Blood Pressure in Adolescent Boys Who Were Thin at Birth". *Hypertension* 41 (3): 451–56. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000054212.23528.B2>.
- Adams, Elizabeth L., Laura J. Caccavale, Danyel Smith, a Melanie K. Bean. 2020. „Food Insecurity, the Home Food Environment, and Parent Feeding Practices in the Era of COVID-19". *Obesity (Silver Spring, Md.)* 28 (11): 2056–63. <https://doi.org/10.1002/oby.22996>.
- Ahirwar, Rajeev, a Prakash Ranjan Mondal. 2019. „Prevalence of Obesity in India: A Systematic Review". *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 13 (1): 318–21. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.032>.
- Ajslev, Teresa, Lars Ängquist, Karri Silventoinen, Michael Gamborg, David Allison, Jennifer Baker, a Thorkild Sørensen. 2012. „Assortative marriages by body mass index have increased simultaneously with the obesity epidemic". *Frontiers in Genetics* 3. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2012.00125>.
- Aktay, Ahmet, Shailesh Bavadekar, Gwen Cossoul, John Davis, Damien Desfontaines, Alex Fabrikant, Evgeniy Gabrilovich, et al. 2020. „Google COVID-19 Community Mobility Reports: Anonymization Process Description (version 1.1)". arXiv. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2004.04145>.
- Allison, David B., Michael C. Neale, Melissa I. Kezis, Vincent C. Alfonso, Stanley Heshka, a Steven B. Heymsfield. 1996. „Assortative Mating for Relative Weight: Genetic Implications". *Behavior Genetics* 26 (2): 103–11. <https://doi.org/10.1007/BF02359888>.
- Andrews, Peter, Lawrence Martin, L. Aiello, A. E. Scandrett, Elsie May Widdowson, A. Whiten, a Quentin Bone. 1991. „Hominoid dietary evolution". *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 334 (1270): 199–209. <https://doi.org/10.1098/rstb.1991.0109>.
- Anstey, K. J., N. Cherbuin, M. Budge, a J. Young. 2011. „Body Mass Index in Midlife and Late-Life as a Risk Factor for Dementia: A Meta-Analysis of Prospective Studies". *Obesity Reviews* 12 (5): e426–37. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x>.
- Askari, Mohammadreza, Javad Heshmati, Hossein Shahinfar, Nishant Tripathi, a Elnaz Daneshzad. 2020. „Ultra-Processed Food and the Risk of Overweight and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies". *International Journal of Obesity* 44 (10): 2080–91. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00650-z>.
- August, Jack L. 1992. „CARL HAYDENS ,INDIAN CARD´: Environmental Politics and the San Carlos Reclamation Project". *The Journal of Arizona History* 33 (4): 397–422. <https://www.jstor.org/stable/41695967>.
- Bakker, Leontine E H, Mariëtte R Boon, Rianne A D van der Linden, Lenka Pereira Arias-Bouda, Jan B van Klinken, Frits Smit, Hein J Verberne, et al. 2014. „Brown Adipose Tissue Volume in Healthy Lean South Asian Adults Compared with White Caucasians: A Prospective, Case-Controlled Observational Study". *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2 (3): 210–17. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70156-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70156-6).
- Banting, W. 1993. „Letter on Corpulence, Addressed to the Public. 1869". *Obesity Research* 1 (2): 153–63. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1993.tb00605.x>.

- Baraldi, Larissa Galastri, Euridice Martinez Steele, Daniela Silva Canella, a Carlos Augusto Monteiro. 2018. „Consumption of Ultra-Processed Foods and Associated Sociodemographic Factors in the USA between 2007 and 2012: Evidence from a Nationally Representative Cross-Sectional Study". *BMJ Open* 8 (3): e020574. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020574>.
- Baschetti, R. 1998. „Diabetes Epidemic in Newly Westernized Populations: Is It Due to Thrifty Genes or to Genetically Unknown Foods?" *Journal of the Royal Society of Medicine* 91 (12): 622–25. <https://doi.org/10.1177/014107689809101203>.
- Bateson, P. 2001. „Fetal Experience and Good Adult Design". *International Journal of Epidemiology* 30 (5): 928–34. <https://doi.org/10.1093/ije/30.5.928>.
- Bhattacharya, Surajit. 2009. „Sushrutha - Our Proud Heritage". *Indian Journal of Plastic Surgery* 42 (02): 223–25. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1699348>.
- Bird, Adrian. 2002. „DNA Methylation Patterns and Epigenetic Memory". *Genes & Development* 16 (1): 6–21. <https://doi.org/10.1101/gad.947102>.
- Bovet, Jeanne, a Michel Raymond. 2015. „Preferred Women’s Waist-to-Hip Ratio Variation over the Last 2,500 Years". *PLOS ONE* 10 (4): e0123284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123284>.
- Brandkvist, Maria, Johan Håkon Bjørngaard, Rønnaug Astri Ødegård, Bjørn Olav Åsvold, Erik R. Sund, a Gunnhild Åberge Vie. 2019. „Quantifying the Impact of Genes on Body Mass Index during the Obesity Epidemic: Longitudinal Findings from the HUNT Study". *BMJ* 366 (červenec): l4067. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4067>.
- Bray, George A. 1994. „Lavoisier and Scientific Revolution: The Oxygen Theory Displaces Air, Fire, Earth, and Water". *Obesity Research* 2 (2): 183–88. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1994.tb00645.x>.
- . 2014. *Handbook of Obesity -- Volume 1: Epidemiology, Etiology, and Physiopathology, Third Edition*. CRC Press. [https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=16PSBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=bray+2014+obesity&ots=FKppQExham&sig=G1FBOh4qhnouxuVuSSu9B5FhFdlo&redir\\_esc=y#v=onepage&q=bray%202014%20obesity&f=false](https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=16PSBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=bray+2014+obesity&ots=FKppQExham&sig=G1FBOh4qhnouxuVuSSu9B5FhFdlo&redir_esc=y#v=onepage&q=bray%202014%20obesity&f=false).
- Bren d’Amour, C., B. Pandey, M. Reba, S. Ahmad, F. Creutzig, a K. C. Seto. 2020. „Urbanization, Processed Foods, and Eating out in India". *Global Food Security* 25 (červen): 100361. <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2020.100361>.
- Brogard, J. M., A. Stahl, a J. Stahl. 1978. „Enzymatic Uricolysis and Its Use in Therapy". In *Uric Acid*, editoval William N. Kelley a Irwin M. Weiner, 515–24. Příručka Experimentální Farmakologie. Berlin, Heidelberg: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-66867-8\\_22](https://doi.org/10.1007/978-3-642-66867-8_22).
- Bruch, Angela A., Dieter Uhl, a Volker Mosbrugger. 2007. „Miocene Climate in Europe — Patterns and Evolution: A First Synthesis of NECLIME". *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*, Miocene Climate in Europe - patterns and evolution. First synthesis of NECLIME, 253 (1): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.palaeo.2007.03.030>.
- Bryden, M. M. 1968. „Growth and Function of the Subcutaneous Fat of the Elephant Seal". *Nature* 220 (5167): 597–99. <https://doi.org/10.1038/220597a0>.
- Bužga, Marek, Vladislava Zavadilová, Jana Vlčková, Zuzana Oleksiaková, Vít Šmajstrla, Hana Tomášková, Zdeněk Jiráček, a Jindra Kavková. 2012. „Porovnání Výsledků Různých Metod Stanovení Tělesného Tuku". *Hygiena* 57 (3): 105–9. <http://hygiena.szu.cz/doi/10.21101/hygiena.a0945.html>.
- Cannon, B, a Jan Nedergaard. 2004. „Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance | Physiological Reviews". 2004. <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00015.2003?view=long&pmid=14715917>.
- Carlsen, Michael, Jens Lodal, Herwig Leirs, a Thomas Secher Jensen. 1999. „The Effect of Predation Risk on Body Weight in the Field Vole, *Microtus agrestis*". *Oikos* 87 (2): 277–85. <https://doi.org/10.2307/3546742>.

- Carpenter, Kenneth J. 2003. „A Short History of Nutritional Science: Part 1 (1785–1885)". *The Journal of Nutrition* 133 (3): 638–45. <https://doi.org/10.1093/jn/133.3.638>.
- Cawley, John, a Chad Meyerhoefer. 2012. „The Medical Care Costs of Obesity: An Instrumental Variables Approach". *Journal of Health Economics* 31 (1): 219–30. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2011.10.003>.
- CDC. 2019. „Normal weight, overweight, and obesity among adults aged 20 and over, by selected characteristics: United States, selected years 1988–1994 through 2015–2018". <https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/2019/026-508.pdf>.
- Cifani, Carlo, Maria V. Micioni Di Bonaventura, Mariangela Pucci, Maria E. Giusepponi, Adele Romano, Andrea Di Francesco, Mauro Maccarrone, a Claudio D’Addario. 2015. „Regulation of hypothalamic neuropeptides gene expression in diet induced obesity resistant rats: possible targets for obesity prediction?" *Frontiers in Neuroscience* 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2015.00187>.
- Clutton-Brock, T. H., S. D. Albon, a F. E. Guinness. 1989. „Fitness Costs of Gestation and Lactation in Wild Mammals". *Nature* 337 (6204): 260–62. <https://doi.org/10.1038/337260a0>.
- Cole, T. J., M. C. Bellizzi, K. M. Flegal, a W. H. Dietz. 2000. „Establishing a Standard Definition for Child Overweight and Obesity Worldwide: International Survey". *BMJ (Clinical Research Ed.)* 320 (7244): 1240–43. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>.
- Cropley, Jennifer E., Catherine M. Suter, Kenneth B. Beckman, a David IK Martin. 2006. „Germ-line epigenetic modification of the murine Avy allele by nutritional supplementation". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 (46): 17308–12. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607090103>.
- Cypess, Aaron M., Sanaz Lehman, Gethin Williams, Ilan Tal, Dean Rodman, Allison B. Goldfine, Frank C. Kuo, et al. 2009. „Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans". *New England Journal of Medicine* 360 (15): 1509–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810780>.
- Darwin, C. R. 1859. *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*. 1st. London: John Murray. <http://darwin-online.org.uk/content/frameset?pageseq=33&itemID=F373&viewtype=side>.
- Di Castelnuovo, Augusto, Gianni Quacquareccio, Maria Benedetta Donati, Giovanni de Gaetano, a Licia Iacoviello. 2009. „Spousal Concordance for Major Coronary Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis". *American Journal of Epidemiology* 169 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn234>.
- Diamond, Jared. 2003. „The Double Puzzle of Diabetes". *Nature* 423 (6940): 599–602. <https://doi.org/10.1038/423599a>.
- Dick, Katherine J, Christopher P Nelson, Loukia Tsaprouni, Johanna K Sandling, Dylan Aïssi, Simone Wahl, Eshwar Meduri, et al. 2014. „DNA Methylation and Body-Mass Index: A Genome-Wide Analysis". *The Lancet* 383 (9933): 1990–98. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62674-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62674-4).
- Dixson, Alan F., a Barnaby J. Dixon. 2012. „Venus Figurines of the European Paleolithic: Symbols of Fertility or Attractiveness?" *Journal of Anthropology* 2011 (Ieden): e569120. <https://doi.org/10.1155/2011/569120>.
- Dwyer, T, a C L Blizzard. 1996. „Defining Obesity in Children by Biological Endpoint Rather than Population Distribution". *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 20 (5): 472–80.
- Eknoyan, Garabed. 2006. „A History of Obesity, or How What Was Good Became Ugly and Then Bad". *Advances in Chronic Kidney Disease* 13 (4): 421–27. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.07.002>.
- Elks, Cathy, Marcel Den Hoed, Jing Hua Zhao, Stephen Sharp, Nicholas Wareham, Ruth Loos, a Ken Ong. 2012. „Variability in the Heritability of Body Mass Index: A Systematic Review and Meta-Regression". *Frontiers in Endocrinology* 3. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2012.00029>.

- Enzi, G., L. Busetto, E. M. Inelmen, A. Coin, a G. Sergi. 2003. „Historical Perspective: Visceral Obesity and Related Comorbidity in Joannes Baptista Morgagni’s ‘De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagata’”. *International Journal of Obesity* 27 (4): 534–35. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802268>.
- Evans, E. W., a C. Lo. 2013. „Adolescents: Nutritional Problems of Adolescents”. In *Encyclopedia of Human Nutrition (Third Edition)*, editoval Benjamin Caballero, 14–22. Waltham: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375083-9.00002-7>.
- Eyben, F. E. von, E. Mouritsen, J. Holm, P. Montvilas, G. Dimcevski, G. Suciuciu, I. Helleberg, L. Kristensen, a R. von Eyben. 2003. „Intra-Abdominal Obesity and Metabolic Risk Factors: A Study of Young Adults”. *International Journal of Obesity* 27 (8): 941–49. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802309>.
- Fardet, Anthony. 2016. „Minimally Processed Foods Are More Satiating and Less Hyperglycemic than Ultra-Processed Foods: A Preliminary Study with 98 Ready-to-Eat Foods”. *Food & Function* 7 (5): 2338–46. <https://doi.org/10.1039/C6FO00107F>.
- Fauchald, Per, Torkild Tveraa, Cathrine Henaug, a Nigel Yoccoz. 2004. „Adaptive Regulation of Body Reserves in Reindeer, Rangifer Tarandus: A Feeding Experiment”. *Oikos* 107 (3): 583–91. <https://doi.org/10.1111/j.0030-1299.2004.12945.x>.
- Felber, J.-P., a A. Golay. 2002. „Pathways from Obesity to Diabetes”. *International Journal of Obesity* 26 (2): S39–45. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802126>.
- Flegr, Jaroslav. 2018. *Evoluční biologie*. Třetí vydání. Roč. 2018. Academia.
- Fothergill, Erin, Juen Guo, Lilian Howard, Jennifer C. Kerns, Nicolas D. Knuth, Robert Brychta, Kong Y. Chen, et al. 2016. „Persistent Metabolic Adaptation 6 Years after ‘The Biggest Loser’ Competition”. *Obesity* 24 (8): 1612–19. <https://doi.org/10.1002/oby.21538>.
- Francomano, Clair A., Victor A. McKusick, a Leslie G. Biesecker. 2003. „Medical Genetic Studies in the Amish: Historical Perspective”. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics* 121C (1): 1–4. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.20001>.
- Fruhbeck, Gema, a Gareth Williams. 2009. *Obesity: Science to Practice*. John Wiley & Sons. [https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=zFE03wY-eUAC&oi=fnd&pg=PA3&dq=history+of+obesity&ots=ZlWvGEUM5o&sig=AOoQ9GhvaqfVH17TAKlpeVCYu1g&redir\\_esc=y#v=onepage&q=history%20of%20obesity&f=false](https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=zFE03wY-eUAC&oi=fnd&pg=PA3&dq=history+of+obesity&ots=ZlWvGEUM5o&sig=AOoQ9GhvaqfVH17TAKlpeVCYu1g&redir_esc=y#v=onepage&q=history%20of%20obesity&f=false).
- Gallardo-Escribano, Cristina, Verónica Buonaiuto, M. Isabel Ruiz-Moreno, Antonio Vargas-Candela, Alberto Vilches-Perez, Javier Benitez-Porres, Angel Ramon Romance-Garcia, Alejandro Ruiz-Moreno, Ricardo Gomez-Huelgas, a M. Rosa Bernal-Lopez. 2020. „Epigenetic Approach in Obesity: DNA Methylation in a Prepubertal Population Which Underwent a Lifestyle Modification”. *Clinical Epigenetics* 12 (1): 144. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00935-0>.
- Gamble, Clive. 1982. „Interaction and Alliance in Palaeolithic Society”. *Man* 17 (1): 92–107. <https://doi.org/10.2307/2802103>.
- GBD 2015 Obesity Collaborators, Ashkan Afshin, Mohammad H. Forouzanfar, Marissa B. Reitsma, Patrick Sur, Kara Estep, Alex Lee, et al. 2017. „Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years”. *The New England Journal of Medicine* 377 (1): 13–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>.
- Geier, Andreas, Dina Tiniakos, Helmut Denk, a Michael Trauner. 2021. „From the Origin of NASH to the Future of Metabolic Fatty Liver Disease”. *Gut* 70 (8): 1570–79. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323202>.
- Gerstein, Hertz C., a Laura Waltman. 2006. „Why Don’t Pigs Get Diabetes? Explanations for Variations in Diabetes Susceptibility in Human Populations Living in a Diabetogenic Environment”. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l’Association Medicale Canadienne* 174 (1): 25–26. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050649>.
- Gilsanz, Vicente, Michelle L. Smith, Fariba Goodarzi, Mimi Kim, Tishya A. L. Wren, a Houchun H. Hu. 2012. „Changes in Brown Adipose Tissue in Boys and Girls during Childhood and Puberty”. *The Journal of Pediatrics* 160 (4): 604–609.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.035>.

- Gonzalez, Amy Berrington de, Patricia Hartge, James R. Cerhan, Alan J. Flint, Lindsay Hannan, Robert J. MacInnis, Steven C. Moore, et al. 2010. „Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults". *The New England journal of medicine* 363 (23): 2211–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000367>.
- Grada, Cormac O. 1999. „Famine disease and famine mortality: lessons from the Irish experience, 1845-1850". *Papers*, leden. [https://www.academia.edu/75916657/Famine\\_disease\\_and\\_famine\\_mortality\\_lessons\\_from\\_the\\_Irish\\_experience\\_1845\\_1850](https://www.academia.edu/75916657/Famine_disease_and_famine_mortality_lessons_from_the_Irish_experience_1845_1850).
- Haig, D. 1993. „Genetic Conflicts in Human Pregnancy". *The Quarterly Review of Biology* 68 (4): 495–532. <https://doi.org/10.1086/418300>.
- Hales, C. N., a D. J. Barker. 1992. „Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus: The Thrifty Phenotype Hypothesis". *Diabetologia* 35 (7): 595–601. <https://doi.org/10.1007/BF00400248>.
- Hales, C Nicholas, a David J P Barker. 2001. „The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes". *British Medical Bulletin* 60 (1): 5–20. <https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5>.
- Hall, Kevin D., Alexis Ayuketah, Robert Brychta, Hongyi Cai, Thomas Cassimatis, Kong Y. Chen, Stephanie T. Chung, et al. 2019. „Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake". *Cell Metabolism* 30 (1): 67-77.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.008>.
- Hambly, Catherine, a John R. Speakman. 2005. „Contribution of Different Mechanisms to Compensation for Energy Restriction in the Mouse". *Obesity Research* 13 (9): 1548–57. <https://doi.org/10.1038/oby.2005.190>.
- Hao, Chanjuan, Xuejia Cheng, Hongfei Xia, a Xu Ma. 2012. „The endocrine disruptor mono-(2-ethylhexyl)phthalate promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice". *Bioscience Reports* 32 (6): 619–29. <https://doi.org/10.1042/BSR20120042>.
- Houston, Alasdair I., a John M. McNamara. 1993. „A Theoretical Investigation of the Fat Reserves and Mortality Levels of Small Birds in Winter". *Ornis Scandinavica (Scandinavian Journal of Ornithology)* 24 (3): 205–19. <https://doi.org/10.2307/3676736>.
- Hu, Houchun H., Jason P. Tovar, Zdena Pavlova, Michelle L. Smith, a Vicente Gilsanz. 2012. „Unequivocal Identification of Brown Adipose Tissue in a Human Infant". *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 35 (4): 938–42. <https://doi.org/10.1002/jmri.23531>.
- Hult, Martin, Per Tornhammar, Peter Ueda, Charles Chima, Anna-Karin Edstedt Bonamy, Benjamin Ozumba, a Mikael Norman. 2010. „Hypertension, Diabetes and Overweight: Looming Legacies of the Biafran Famine". *PLOS ONE* 5 (10): e13582. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013582>.
- Chamorro, -García Raquel, Margaret Sahu, Rachele J. Abbey, Jhyme Laude, Nhieu Pham, a Bruce Blumberg. 2013. „Transgenerational Inheritance of Increased Fat Depot Size, Stem Cell Reprogramming, and Hepatic Steatosis Elicited by Prenatal Exposure to the Obesogen Tributyltin in Mice". *Environmental Health Perspectives* 121 (3): 359–66. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205701>.
- Chen, Kong Y., Robert J. Brychta, Joyce D. Linderman, Sheila Smith, Amber Courville, William Dieckmann, Peter Herscovitch, et al. 2013. „Brown Fat Activation Mediates Cold-Induced Thermogenesis in Adult Humans in Response to a Mild Decrease in Ambient Temperature". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98 (7): E1218–23. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4213>.
- Chen, Xuqi, Rebecca McClusky, Jenny Chen, Simon W. Beaven, Peter Tontonoz, Arthur P. Arnold, a Karen Reue. 2012. „The Number of X Chromosomes Causes Sex Differences in Adiposity in Mice". *PLOS Genetics* 8 (5): e1002709. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002709>.
- Cheng, Ching-Yu, David Reich, Josef Coresh, Eric Boerwinkle, Nick Patterson, Man Li, Kari E. North, et al. 2010. „Admixture Mapping of Obesity-Related Traits in African Americans: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study". *Obesity (Silver Spring, Md.)* 18 (3): 563–72. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.282>.

- Cheng, Tsung O. 2006. „Obesity, Hippocrates and Venus of Willendorf". *International Journal of Cardiology* 113 (2): 257. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.08.068>.
- Chomtho, Sirinuch, Jonathan CK Wells, Jane E Williams, Peter SW Davies, Alan Lucas, a Mary S Fewtrell. 2008. „Infant growth and later body composition: evidence from the 4-component model". *The American Journal of Clinical Nutrition* 87 (6): 1776–84. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.6.1776>.
- Chooi, Yu Chung, Cherlyn Ding, a Faidon Magkos. 2019. „The Epidemiology of Obesity". *Metabolism, Obesity: the 21st century epidemic*, 92 (březen): 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>.
- Christopoulou-Aletra, Helen, a Niki Papavramidou. 2004. „Methods Used by the Hippocratic Physicians for Weight Reduction". *World Journal of Surgery* 28 (5): 513–17. <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7373-9>.
- Christopoulou-Aletra, Helen, Niki Papavramidou, a Paolo Pozzilli. 2006. „Obesity in the Neolithic Era: A Greek Female Figurine". *Obesity Surgery* 16 (8): 1112–14. <https://doi.org/10.1381/096089206778026334>.
- J. Gray, Lindsey, Marla B. Sokolowski, a Stephen J. Simpson. 2021. „Drosophila as a useful model for understanding the evolutionary physiology of obesity resistance and metabolic thrift". *Fly* 15 (1): 47–59. <https://doi.org/10.1080/19336934.2021.1896960>.
- Jacobson, Peter, Jarl S. Torgerson, Lars Sjöström, a Claude Bouchard. 2007. „Spouse Resemblance in Body Mass Index: Effects on Adult Obesity Prevalence in the Offspring Generation". *American Journal of Epidemiology* 165 (1): 101–8. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj342>.
- Jansson, John-Olov, Vilborg Palsdottir, Daniel A. Hägg, Erik Schéle, Suzanne L. Dickson, Fredrik Anesten, Tina Bake, et al. 2018. „Body weight homeostat that regulates fat mass independently of leptin in rats and mice". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115 (2): 427–32. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715687114>.
- Johnson, Nan E., a Kai-Ti Zhang. 1991. „Matriarchy, polyandry, and fertility amongst the Mosuos in China". *Journal of Biosocial Science* 23 (4): 499–505. <https://doi.org/10.1017/S0021932000019593>.
- Johnson, Richard J., a Peter Andrews. 2010. „Fructose, Uricase, and the Back-to-Africa Hypothesis". *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews* 19 (6): 250–57. <https://doi.org/10.1002/evan.20266>.
- Johnson, Richard J., Miguel A. Lanaspa, a John W. Fox. 2021. „Upper Paleolithic Figurines Showing Women with Obesity May Represent Survival Symbols of Climatic Change". *Obesity* 29 (1): 11–15. <https://doi.org/10.1002/oby.23028>.
- Jung, Franziska U., a Claudia Luck-Sikorski. 2019. „Overweight and Lonely? A Representative Study on Loneliness in Obese People and Its Determinants". *Obesity Facts* 12 (4): 440–47. <https://doi.org/10.1159/000500095>.
- Juul, Filippa, Euridice Martinez-Steele, Niyati Parekh, Carlos A. Monteiro, a Virginia W. Chang. 2018. „Ultra-processed food consumption and excess weight among US adults". *British Journal of Nutrition* 120 (1): 90–100. <https://doi.org/10.1017/S0007114518001046>.
- Katz, Arnold M., a Phyllis B. Katz. 1962. „Disease of the Heart in the Works of Hippocrates". *Heart* 24 (3): 257–64. <https://doi.org/10.1136/hrt.24.3.257>.
- Keleher, Madeline Rose, Rabab Zaidi, Shyam Shah, M. Elsa Oakley, Cassandra Pavlatos, Samir El Idrissi, Xiaoyun Xing, Daofeng Li, Ting Wang, a James M. Cheverud. 2018. „Maternal high-fat diet associated with altered gene expression, DNA methylation, and obesity risk in mouse offspring". *PLOS ONE* 13 (2): e0192606. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192606>.
- Kettunen, Johannes, Kaisa Silander, Olli Saarela, Najaf Amin, Martina Müller, Nicholas Timpson, Ida Surakka, et al. 2010. „European lactase persistence genotype shows evidence of association with increase in body mass index". *Human Molecular Genetics* 19 (6): 1129–36. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp561>.



- Khrameeva, Ekaterina E., Katarzyna Bozek, Liu He, Zheng Yan, Xi Jiang, Yuning Wei, Kun Tang, et al. 2014. „Neanderthal Ancestry Drives Evolution of Lipid Catabolism in Contemporary Europeans". *Nature Communications* 5 (1): 3584. <https://doi.org/10.1038/ncomms4584>.
- Kim, J. K., M. Samaranyake, a S. Pradhan. 2009. „Epigenetic Mechanisms in Mammals". *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* 66 (4): 596–612. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8432-4>.
- Kirchengast, S. 1998. „Weight Status of Adult !Kung San and Kavango People from Northern Namibia". *Annals of Human Biology* 25 (6): 541–51. <https://doi.org/10.1080/03014469800006782>.
- Knowler, W. C., D. J. Pettitt, M. F. Saad, a P. H. Bennett. 1990. „Diabetes Mellitus in the Pima Indians: Incidence, Risk Factors and Pathogenesis." *Diabetes/Metabolism Reviews* 6 (1): 1–27. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19921441489>.
- Kratzer, James T., Miguel A. Lanaspá, Michael N. Murphy, Christina Cicerchi, Christina L. Graves, Peter A. Tipton, Eric A. Ortlund, Richard J. Johnson, a Eric A. Gaucher. 2014. „Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111 (10): 3763–68. <https://doi.org/10.1073/pnas.1320393111>.
- Kunešová, Marie. 2005. „Obezita - Etiopatogeneze, Diagnostika a Léčba". *Interní Medicína pro Praxi* 6 (9): 435–40. <http://solen.cz/doi/10.nnnn/int.2004.108.html>.
- Kuzawa, Christopher W. 2005. „Fetal Origins of Developmental Plasticity: Are Fetal Cues Reliable Predictors of Future Nutritional Environments?" *American Journal of Human Biology* 17 (1): 5–21. <https://doi.org/10.1002/ajhb.20091>.
- Larsen, Clark Spencer. 1995. „Biological Changes in Human Populations with Agriculture". *Annual Review of Anthropology* 24 (1): 185–213. <https://doi.org/10.1146/annurev.an.24.100195.001153>.
- Lengerke, Thomas von, a Christian Krauth. 2011. „Economic Costs of Adult Obesity: A Review of Recent European Studies with a Focus on Subgroup-Specific Costs". *Maturitas* 69 (3): 220–29. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.04.005>.
- Lenhert, Michal, Michal Botek, Martin Sigmund, a David Smékal. 2014. „Vybrané okruhy ze somatické diagnostiky a svalového systému". Univerzita Palackého v Olomouci. <https://publi.cz/books/149/12.html>.
- Leonard, William R., Mark V. Sorensen, Victoria A. Galloway, Gary J. Spencer, M.j. Mosher, Ludmilla Osipova, a Victor A. Spitsyn. 2002. „Climatic influences on basal metabolic rates among circumpolar populations". *American Journal of Human Biology* 14 (5): 609–20. <https://doi.org/10.1002/ajhb.10072>.
- Levitsky, David A. 2002. „Putting Behavior Back into Feeding Behavior: A Tribute to George Collier". *Appetite* 38 (2): 143–48. <https://doi.org/10.1006/appe.2001.0465>.
- Liu, Xiaomeng, Siping Wang, Yilin You, Minghui Meng, Zongji Zheng, Meng Dong, Jun Lin, et al. 2015. „Brown Adipose Tissue Transplantation Reverses Obesity in Ob/Ob Mice". *Endocrinology* 156 (7): 2461–69. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1598>.
- Liu, Xin-Yu, Deng-Bao Yang, Yan-Chao Xu, Marianne O. L. Gronning, Fang Zhang, De-Hua Wang, a John R. Speakman. 2016. „Photoperiod Induced Obesity in the Brandt's Vole (*Lasiopodomys Brandtii*): A Model of „Healthy Obesity”?" *Disease Models & Mechanisms* 9 (11): 1357–66. <https://doi.org/10.1242/dmm.026070>.
- Locke, Adam E., Bratati Kahali, Sonja I. Berndt, Anne E. Justice, Tune H. Pers, Felix R. Day, Corey Powell, et al. 2015. „Genetic Studies of Body Mass Index Yield New Insights for Obesity Biology". *Nature* 518 (7538): 197. <https://doi.org/10.1038/nature14177>.
- Loos, Ruth J. F., a Giles S. H. Yeo. 2022. „The Genetics of Obesity: From Discovery to Biology". *Nature Reviews Genetics* 23 (2): 120–33. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>.
- Loro, Albert D., a Carole S. Orleans. 1981. „Binge Eating in Obesity: Preliminary Findings and Guidelines for Behavioral Analysis and Treatment". *Addictive Behaviors* 6 (2): 155–66. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(81\)90010-1](https://doi.org/10.1016/0306-4603(81)90010-1).

- Lund, Elizabeth M, P Jane Armstrong, Claudia A Kirk, a Jeffrey S Klausner. 2005. „Prevalence and Risk Factors for Obesity in Adult Cats from Private US Veterinary Practices" 3 (2): 9. <http://www.jarvm.com/articles/Vol3Iss2/LUND.pdf>.
- Luppino, Floriana S., Leonore M. de Wit, Paul F. Bouvy, Theo Stijnen, Pim Cuijpers, Brenda W. J. H. Penninx, a Frans G. Zitman. 2010. „Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies". *Archives of General Psychiatry* 67 (3): 220–29. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>.
- Maes, H. H., M. C. Neale, a L. J. Eaves. 1997. „Genetic and Environmental Factors in Relative Body Weight and Human Adiposity". *Behavior Genetics* 27 (4): 325–51. <https://doi.org/10.1023/a:1025635913927>.
- Malomo, Keneilwe, a Ontefetse Ntlholang. 2018. „The evolution of obesity: from evolutionary advantage to a disease". *Biomedical Research and Clinical Practice* 3 (2). <https://doi.org/10.15761/BRCP.1000163>.
- Martín-Calvo, Nerea, Leticia Goni, Josep A. Tur, a J. Alfredo Martínez. 2022. „Low Birth Weight and Small for Gestational Age Are Associated with Complications of Childhood and Adolescence Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis". *Obesity Reviews* 23 (S1): e13380. <https://doi.org/10.1111/obr.13380>.
- Maskarinec, Gertraud, Andrew Grandinetti, Grace Matsuura, Sangita Sharma, Marjorie Mau, Brian E. Henderson, a Laurence N. Kolonel. 2009. „Diabetes Prevalence and Body Mass Index Differ by Ethnicity: The Multiethnic Cohort". *Ethnicity & disease* 19 (1): 49–55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2702477/>.
- Massiéra, Florence, May Bloch-Faure, Debbie Ceiler, Kazuo Murakami, Akiyoshi Fukamizu, Jean-Marie Gasc, Annie Quignard-Boulangé, et al. 2001. „Adipose Angiotensinogen Is Involved in Adipose Tissue Growth and Blood Pressure Regulation". *The FASEB Journal* 15 (14): 1–25. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0457fje>.
- McCrorry, Cathal, a Richard Layte. 2012. „Breastfeeding and Risk of Overweight and Obesity at Nine-Years of Age". *Social Science & Medicine* 75 (2): 323–30. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.02.048>.
- McGreevy, P. D., P. C. Thomson, C. Pride, A. Fawcett, T. Grassi, a B. Jones. 2005. „Prevalence of Obesity in Dogs Examined by Australian Veterinary Practices and the Risk Factors Involved". *Veterinary Record* 156 (22): 695–702. <https://doi.org/10.1136/vr.156.22.695>.
- Mejía-Benítez, María A., Amélie Bonnefond, Loïc Yengo, Marlène Huyvaert, Aurélie Dechaume, Jesús Peralta-Romero, Miguel Klünder-Klünder, et al. 2015. „Beneficial Effect of a High Number of Copies of Salivary Amylase AMY1 Gene on Obesity Risk in Mexican Children". *Diabetologia* 58 (2): 290–94. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3441-3>.
- Mercer, J. G., a J. R. Speakman. 2001. „Hypothalamic Neuropeptide Mechanisms for Regulating Energy Balance: From Rodent Models to Human Obesity". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 25 (2): 101–16. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00053-1](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00053-1).
- Miller, Joseph C. 1981. „Mortality in the Atlantic Slave Trade: Statistical Evidence on Causality". *The Journal of Interdisciplinary History* 11 (3): 385–423. <https://doi.org/10.2307/203625>.
- Miller, Karen K., Steven K. Grinspoon, Julia Ciampa, Joan Hier, David Herzog, a Anne Klibanski. 2005. „Medical Findings in Outpatients with Anorexia Nervosa". *Archives of Internal Medicine* 165 (5): 561–66. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.5.561>.
- Molnár, Péter K., Tin Klanjscek, Andrew E. Derocher, Martyn E. Obbard, a Mark A. Lewis. 2009. „A body composition model to estimate mammalian energy stores and metabolic rates from body mass and body length, with application to polar bears". *Journal of Experimental Biology* 212 (15): 2313–23. <https://doi.org/10.1242/jeb.026146>.
- Monteiro, C. A., J.-C. Moubarac, G. Cannon, S. W. Ng, a B. Popkin. 2013. „Ultra-Processed Products Are Becoming Dominant in the Global Food System". *Obesity Reviews* 14 (S2): 21–28. <https://doi.org/10.1111/obr.12107>.
- Monteiro, Carlos Augusto, Geoffrey Cannon, Jean-Claude Moubarac, Renata Bertazzi Levy, Maria Laura C. Louzada, a Patrícia Constante Jaime. 2018. „The UN Decade of Nutrition, the NOVA

- food classification and the trouble with ultra-processing". *Public Health Nutrition* 21 (1): 5–17. <https://doi.org/10.1017/S1368980017000234>.
- Moore, S. E., I. Halsall, D. Howarth, E. M. E. Poskitt, a A. M. Prentice. 2001. „Glucose, Insulin and Lipid Metabolism in Rural Gambians Exposed to Early Malnutrition". *Diabetic Medicine* 18 (8): 646–53. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2001.00565.x>.
- Ndiaye, Fatou K., Marlène Huyvaert, Ana Ortalli, Mickaël Canouil, Cécile Lecoœur, Marie Verbanck, Stéphane Lobbens, et al. 2020. „The Expression of Genes in Top Obesity-Associated Loci Is Enriched in Insula and Substantia Nigra Brain Regions Involved in Addiction and Reward". *International Journal of Obesity* 44 (2): 539–43. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0428-7>.
- Nedergaard, Jan, Valeria Golozoubova, Anita Matthias, Abolfazl Asadi, Anders Jacobsson, a Barbara Cannon. 2001. „UCP1: The Only Protein Able to Mediate Adaptive Non-Shivering Thermogenesis and Metabolic Inefficiency". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* 1504 (1): 82–106. [https://doi.org/10.1016/S0005-2728\(00\)00247-4](https://doi.org/10.1016/S0005-2728(00)00247-4).
- Neel, J. V. 1999. „The ‚Thrifty Genotype‘ in 1998". *Nutrition Reviews* 57 (5 Pt 2): S2–9. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1999.tb01782.x>.
- Neel, James V. 1962. „Diabetes Mellitus: A „Thrifty“ Genotype Rendered Detrimental by „Progress“?" *American Journal of Human Genetics* 14 (4): 353–62. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1932342/>.
- Nieman, DAVID C, DRU A Henson, SANDRA L Nehlsen-cannarella, MELINDA Ekkens, ALAN C Utter, DIANE E Butterworth, a OMAR R Fagoaga. 1999. „Influence of Obesity on Immune Function". *Journal of the American Dietetic Association* 99 (3): 294–99. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(99\)00077-2](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(99)00077-2).
- Nüsken, Kai-Dietrich, Holm Schneider, Christian Plank, Regina Trollmann, Eva Nüsken, Wolfgang Rascher, a Jörg Dötsch. 2011. „Fetal Programming of Gene Expression in Growth-Restricted Rats Depends on the Cause of Low Birth Weight". *Endocrinology* 152 (4): 1327–35. <https://doi.org/10.1210/en.2010-1116>.
- Oliveros, Estefania, Virend K. Somers, Ondrej Sochor, Kashish Goel, a Francisco Lopez-Jimenez. 2014. „The Concept of Normal Weight Obesity". *Progress in Cardiovascular Diseases, Obesity and Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases*, 56 (4): 426–33. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.10.003>.
- Orava, Janne, Pirjo Nuutila, Tommi Noponen, Riitta Parkkola, Tapio Viljanen, Sven Enerbäck, Aila Rissanen, Kirsi H. Pietiläinen, a Kirsi A. Virtanen. 2013. „Blunted Metabolic Responses to Cold and Insulin Stimulation in Brown Adipose Tissue of Obese Humans". *Obesity* 21 (11): 2279–87. <https://doi.org/10.1002/oby.20456>.
- Ouldzeidoune, Nacerdine, Joseph Keating, Jane Bertrand, a Janet Rice. 2013. „A Description of Female Genital Mutilation and Force-Feeding Practices in Mauritania: Implications for the Protection of Child Rights and Health". *PLOS ONE* 8 (4): e60594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060594>.
- Papavramidou, Niki, a Helen Christopoulou-Aletra. 2007. „Greco-Roman and Byzantine Views on Obesity". *Obesity Surgery* 17 (1): 112–16. <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9017-2>.
- Papavramidou, Niki S., Spiros T. Papavramidis, a Helen Christopoulou-Aletra. 2004. „Galen on Obesity: Etiology, Effects, and Treatment". *World Journal of Surgery* 28 (6): 631–35. <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7458-5>.
- Park, M. H., C. Falconer, R. M. Viner, a S. Kinra. 2012. „The Impact of Childhood Obesity on Morbidity and Mortality in Adulthood: A Systematic Review". *Obesity Reviews* 13 (11): 985–1000. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01015.x>.
- Pascual, Jordi, a Juan Carlos Senar. 2015. „Resident but Not Transient Eurasian Siskins Reduce Body Mass in Response to Increasing Predation Risk: A Natural Experiment". *Journal of Ornithology* 156 (2): 451–56. <https://doi.org/10.1007/s10336-014-1143-8>.
- Paternain, L., M. A. Batlle, A. L. De la Garza, F. I. Milagro, J. A. Martínez, a J. Campi3n. 2012. „Transcriptomic and Epigenetic Changes in the Hypothalamus Are Involved in an Increased

- Susceptibility to a High-Fat-Sucrose Diet in Prenatally Stressed Female Rats". *Neuroendocrinology* 96 (3): 249–60. <https://doi.org/10.1159/000341684>.
- Peacock, W. L., a J. R. Speakman. 2001. „Effect of High-Fat Diet on Body Mass and Energy Balance in the Bank Vole". *Physiology & Behavior* 74 (1): 65–70. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(01\)00533-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(01)00533-9).
- Perry, George H., Nathaniel J. Dominy, Katrina G. Claw, Arthur S. Lee, Heike Fiegler, Richard Redon, John Werner, et al. 2007. „Diet and the Evolution of Human Amylase Gene Copy Number Variation". *Nature Genetics* 39 (10): 1256–60. <https://doi.org/10.1038/ng2123>.
- Pickering, Travis Rayne, Ron J. Clarke, a Jacopo Moggi-Cecchi. 2004. „Role of Carnivores in the Accumulation of the Sterkfontein Member 4 Hominid Assemblage: A Taphonomic Reassessment of the Complete Hominid Fossil Sample (1936–1999)". *American Journal of Physical Anthropology* 125 (1): 1–15. <https://doi.org/10.1002/ajpa.10278>.
- Pontzer, Herman, David A. Raichlen, Brian M. Wood, Melissa Emery Thompson, Susan B. Racette, Audax Z.P. Mabulla, a Frank W. Marlowe. 2015. „Energy Expenditure and Activity among Hadza Hunter-Gatherers". *American Journal of Human Biology* 27 (5): 628–37. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22711>.
- Pontzer, Herman, a Brian M. Wood. 2021. „Effects of Evolution, Ecology, and Economy on Human Diet: Insights from Hunter-Gatherers and Other Small-Scale Societies". *Annual Review of Nutrition* 41 (řijen): 363–85. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-111120-105520>.
- Prentice, A. M., A. E. Black, P. R. Murgatroyd, G. R. Goldberg, a W. A. Coward. 1989. „Metabolism or Appetite: Questions of Energy Balance with Particular Reference to Obesity". *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2 (2): 95–104. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.1989.tb00014.x>.
- Prentice, A. M., B. J. Hennig, a A. J. Fulford. 2008. „Evolutionary Origins of the Obesity Epidemic: Natural Selection of Thrifty Genes or Genetic Drift Following Predation Release?" *International Journal of Obesity* 32 (11): 1607–10. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.147>.
- Prentice, A. M., a S. A. Jebb. 2001. „Beyond Body Mass Index". *Obesity Reviews* 2 (3): 141–47. <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2001.00031.x>.
- Prentice, Andrew M. 2005. „Early Influences on Human Energy Regulation: Thrifty Genotypes and Thrifty Phenotypes". *Physiology & Behavior*, Purdue University Ingestive Behavior Research Center Symposium. Dietary Influences on Obesity: Environment, Behavior and Biology, 86 (5): 640–45. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.08.055>.
- Qasim, A., M. Turcotte, R. J. de Souza, M. C. Samaan, D. Champredon, J. Dushoff, J. R. Speakman, a D. Meyre. 2018. „On the Origin of Obesity: Identifying the Biological, Environmental and Cultural Drivers of Genetic Risk among Human Populations". *Obesity Reviews* 19 (2): 121–49. <https://doi.org/10.1111/obr.12625>.
- Quinlan, Robert J. 2007. „Human parental effort and environmental risk". *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 274 (1606): 121–25. <https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3690>.
- Racimo, Fernando, Sriram Sankararaman, Rasmus Nielsen, a Emilia Huerta-Sánchez. 2015. „Evidence for Archaic Adaptive Introgression in Humans". *Nature Reviews Genetics* 16 (6): 359–71. <https://doi.org/10.1038/nrg3936>.
- Rankinen, Tuomo, Aamir Zuberi, Yvon C. Chagnon, S. John Weisnagel, George Argyropoulos, Brandon Walts, Louis Pérusse, a Claude Bouchard. 2006. „The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update". *Obesity* 14 (4): 529–644. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.71>.
- Rauber, Fernanda, Maria Laura Da Costa Louzada, Eurídice Martínez Steele, Christopher Millett, Carlos Augusto Monteiro, a Renata Bertazzi Levy. 2018. „Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008–2014)". *Nutrients* 10 (5): 587. <https://doi.org/10.3390/nu10050587>.
- Ravelli, A. C., J. H. van der Meulen, R. P. Michels, C. Osmond, D. J. Barker, C. N. Hales, a O. P. Bleker. 1998. „Glucose Tolerance in Adults after Prenatal Exposure to Famine". *Lancet (London, England)* 351 (9097): 173–77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07244-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07244-9).

- Ravelli, G. P., Z. A. Stein, a M. W. Susser. 1976. „Obesity in Young Men after Famine Exposure in Utero and Early Infancy". *The New England Journal of Medicine* 295 (7): 349–53. <https://doi.org/10.1056/NEJM197608122950701>.
- Ravussin, Eric. 1995. „Metabolic Differences and the Development of Obesity". *Metabolism, Obesity\3-The Case for Medical intervention*, 44 (září): 12–14. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(95\)90312-7](https://doi.org/10.1016/0026-0495(95)90312-7).
- Razquin, Cristina, Amelia Marti, a Jose Alfredo Martinez. 2011. „Evidences on Three Relevant Obesogenes: MC4R, FTO and PPAR $\gamma$ . Approaches for Personalized Nutrition". *Molecular Nutrition & Food Research* 55 (1): 136–49. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000445>.
- Reddon, Hudson, Jean-Louis Guéant, a David Meyre. 2016. „The importance of gene–environment interactions in human obesity". *Clinical Science* 130 (18): 1571–97. <https://doi.org/10.1042/CS20160221>.
- Reich, David, Kumarasamy Thangaraj, Nick Patterson, Alkes L. Price, a Lalji Singh. 2009. „Reconstructing Indian Population History". *Nature* 461 (7263): 489–94. <https://doi.org/10.1038/nature08365>.
- Rode, Karyn D., Todd C. Atwood, Gregory W. Thiemann, Michelle St Martin, Ryan R. Wilson, George M. Durner, Eric V. Regehr, et al. 2020. „Identifying reliable indicators of fitness in polar bears". *PLOS ONE* 15 (8): e0237444. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237444>.
- Romieu, Isabelle, Laure Dossus, Simón Barquera, Hervé M. Blotière, Paul W. Franks, Marc Gunter, Nahla Hwalla, et al. 2017. „Energy Balance and Obesity: What Are the Main Drivers?" *Cancer Causes & Control* 28 (3): 247–58. <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0869-z>.
- Rönn, Tina, Petr Volkov, Cajsa Davegårdh, Tasnim Dayeh, Elin Hall, Anders H. Olsson, Emma Nilsson, et al. 2013. „A Six Months Exercise Intervention Influences the Genome-wide DNA Methylation Pattern in Human Adipose Tissue". *PLOS Genetics* 9 (6): e1003572. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003572>.
- Roux, C. W. le, R. L. Batterham, S. J. B. Aylwin, M. Patterson, C. M. Borg, K. J. Wynne, A. Kent, et al. 2006. „Attenuated Peptide YY Release in Obese Subjects Is Associated with Reduced Satiety". *Endocrinology* 147 (1): 3–8. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0972>.
- Rukh, Gull, Ulrika Ericson, Johanna Andersson-Assarsson, Marju Orho-Melander, a Emily Sonestedt. 2017. „Dietary starch intake modifies the relation between copy number variation in the salivary amylase gene and BMI". *The American Journal of Clinical Nutrition* 106 (1): 256–62. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.149831>.
- Sankararaman, Sriram, Swapan Mallick, Nick Patterson, a David Reich. 2016. „The Combined Landscape of Denisovan and Neanderthal Ancestry in Present-Day Humans". *Current Biology* 26 (9): 1241–47. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.03.037>.
- Sarker, Gitalee, Wenfei Sun, David Rosenkranz, Pawel Pelczar, Lennart Opitz, Vissarion Efthymiou, Christian Wolfrum, a Daria Peleg-Raibstein. 2019. „Maternal overnutrition programs hedonic and metabolic phenotypes across generations through sperm tsRNAs". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 116 (21): 10547–56. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820810116>.
- Sautin, Yuri Y., Takahiko Nakagawa, Sergey Zharikov, a Richard J. Johnson. 2007. „Adverse Effects of the Classic Antioxidant Uric Acid in Adipocytes: NADPH Oxidase-Mediated Oxidative/Nitrosative Stress". *American Journal of Physiology. Cell Physiology* 293 (2): C584-596. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00600.2006>.
- Sellayah, Dyan, Felino R. Cagampang, a Roger D. Cox. 2014. „On the Evolutionary Origins of Obesity: A New Hypothesis". *Endocrinology* 155 (5): 1573–88. <https://doi.org/10.1210/en.2013-2103>.
- Sharp, Teresa A., Melanie L. Bell, Gary K. Grunwald, Kathryn H. Schmitz, Stephen Sidney, Cora E. Lewis, Kim Tolan, a James O. Hill. 2002. „Differences in Resting Metabolic Rate between White and African-American Young Adults". *Obesity Research* 10 (8): 726–32. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.99>.

- Short, Thomas. 1728. „A Discourse Concerning the Causes and Effects of Corpulency: Together with the Method for Its Prevention and Cure. By Thoams Short",. J. Roberts.  
<https://wellcomecollection.org/works/ecvwa7u/items?canvas=11>.
- Schneider, Harald J., Nele Friedrich, Jens Klotsche, Lars Pieper, Matthias Nauck, Ulrich John, Marcus Dörr, et al. 2010. „The Predictive Value of Different Measures of Obesity for Incident Cardiovascular Events and Mortality". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95 (4): 1777–85. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1584>.
- Schwitzer, Christoph, a Werner Kaumanns. 2001. „Body Weights of Ruffed Lemurs (*Varecia Variegata*) in European Zoos with Reference to the Problem of Obesity". *Zoo Biology* 20 (4): 261–69. <https://doi.org/10.1002/zoo.1026>.
- Silvert, Martin, Lluís Quintana-Murci, a Maxime Rotival. 2019. „Impact and Evolutionary Determinants of Neanderthal Introgression on Transcriptional and Post-Transcriptional Regulation". *The American Journal of Human Genetics* 104 (6): 1241–50.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.04.016>.
- Simonti, Corinne N., Benjamin Vernot, Lisa Bastarache, Erwin Bottinger, David S. Carrell, Rex L. Chisholm, David R. Crosslin, et al. 2016. „The phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neanderthals". *Science (New York, N.Y.)* 351 (6274): 737–41.  
<https://doi.org/10.1126/science.aad2149>.
- Southam, L., N. Soranzo, S. B. Montgomery, T. M. Frayling, M. I. McCarthy, I. Barroso, a E. Zeggini. 2009. „Is the thrifty genotype hypothesis supported by evidence based on confirmed type 2 diabetes- and obesity-susceptibility variants?" *Diabetologia* 52 (9): 1846–51.  
<https://doi.org/10.1007/s00125-009-1419-3>.
- Speakman, J. R. 2008. „Thrifty Genes for Obesity, an Attractive but Flawed Idea, and an Alternative Perspective: The ‘Drifty Gene’ Hypothesis". *International Journal of Obesity* 32 (11): 1611–17.  
<https://doi.org/10.1038/ijo.2008.161>.
- Speakman, John R. 2006. „Thrifty Genes for Obesity and the Metabolic Syndrome — Time to Call off the Search?" *Diabetes and Vascular Disease Research* 3 (1): 7–11.  
<https://doi.org/10.3132/dvdr.2006.010>.
- Speakman, John R. 2007. „A Nonadaptive Scenario Explaining the Genetic Predisposition to Obesity: The “Predation Release” Hypothesis". *Cell Metabolism* 6 (1): 5–12.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.06.004>.
- . 2018. „The evolution of body fatness: trading off disease and predation risk". Editoval Raul K. Suarez a Hans H. Hoppeler. *Journal of Experimental Biology* 221 (Suppl\_1): jeb167254.  
<https://doi.org/10.1242/jeb.167254>.
- Speakman, John R, Kurosh Djafarian, Joanne Stewart, a Diane M Jackson. 2007. „Assortative mating for obesity". *The American Journal of Clinical Nutrition* 86 (2): 316–23.  
<https://doi.org/10.1093/ajcn/86.2.316>.
- Speakman, John R, a Joel K Elmquist. 2022. „Obesity: an evolutionary context". *Life Metabolism* 1 (1): 10–24. <https://doi.org/10.1093/lifemeta/loac002>.
- Speakman, John R., Jasper M. A. de Jong, Srishti Sinha, Klaas R. Westerterp, Yosuke Yamada, Hiroyuki Sagayama, Philip N. Ainslie, et al. 2023. „Total Daily Energy Expenditure Has Declined over the Past Three Decades Due to Declining Basal Expenditure, Not Reduced Activity Expenditure". *Nature Metabolism* 5 (4): 579–88. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00782-2>.
- St Clair, David, Mingqing Xu, Peng Wang, Yaqin Yu, Yourong Fang, Feng Zhang, Xiaoying Zheng, et al. 2005. „Rates of Adult Schizophrenia Following Prenatal Exposure to the Chinese Famine of 1959-1961". *JAMA* 294 (5): 557–62. <https://doi.org/10.1001/jama.294.5.557>.
- Staimez, Lisa R., Mohan Deepa, Mohammed K. Ali, Viswanathan Mohan, Robert L. Hanson, a K.M. Venkat Narayan. 2019. „Tale of Two Indians: Heterogeneity in Type 2 Diabetes Pathophysiology". *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 35 (8): e3192.  
<https://doi.org/10.1002/dmrr.3192>.

- Stanner, S. A., K. Bulmer, C. Andrès, O. E. Lantseva, V. Borodina, V. V. Poteen, a J. S. Yudkin. 1997. „Does Malnutrition in Utero Determine Diabetes and Coronary Heart Disease in Adulthood? Results from the Leningrad Siege Study, a Cross Sectional Study". *BMJ (Clinical Research Ed.)* 315 (7119): 1342–48. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7119.1342>.
- Stearns, Stephen C. 1989. „The Evolutionary Significance of Phenotypic Plasticity: Phenotypic sources of variation among organisms can be described by developmental switches and reaction norms". *BioScience* 39 (7): 436–45. <https://doi.org/10.2307/1311135>.
- Stevens, Gretchen A., Gitanjali M. Singh, Yuan Lu, Goodarz Danaei, John K. Lin, Mariel M. Finucane, Adil N. Bahalim, et al. 2012. „National, Regional, and Global Trends in Adult Overweight and Obesity Prevalences". *Population Health Metrics* 10 (1): 22. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-10-22>.
- Stöger, Reinhard. 2008. „The Thrifty Epigenotype: An Acquired and Heritable Predisposition for Obesity and Diabetes?" *BioEssays* 30 (2): 156–66. <https://doi.org/10.1002/bies.20700>.
- Tishkoff, Sarah A., Floyd A. Reed, Alessia Ranciaro, Benjamin F. Voight, Courtney C. Babbitt, Jesse S. Silverman, Kweli Powell, et al. 2007. „Convergent Adaptation of Human Lactase Persistence in Africa and Europe". *Nature Genetics* 39 (1): 31–40. <https://doi.org/10.1038/ng1946>.
- Valtat, B., C. Dupuis, D. Zenaty, A. Singh-Estivalet, F. Tronche, B. Bréant, a B. Blondeau. 2011. „Genetic Evidence of the Programming of Beta Cell Mass and Function by Glucocorticoids in Mice". *Diabetologia* 54 (2): 350–59. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1898-2>.
- Vančata, Václav, a Martina Charvátová. 2001. „Post-paleolithic homo sapiens evolution in central europe: changes in body size and proportions in the neolithic and early bronze age". *Anthropologie (1962-)* 39 (2/3): 133–52. <https://www.jstor.org/stable/26292564>.
- Vážná, Anna, Jana Vignerová, Marek Brabec, Jan Novák, Bohuslav Procházka, Antonín Gabera, a Petr Sedlak. 2022. „Influence of COVID-19-Related Restrictions on the Prevalence of Overweight and Obese Czech Children". *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19 (19): 11902. <https://doi.org/10.3390/ijerph191911902>.
- Venner, Thobias. 1650. *Doctor of Physick in Bathe, Via Recta ad Vitam Longam, or a Treatisewherein the Right Way and Best Manner of Living for Attaining to a Long and Healthfull Life is Clearly Demonstrated and Punctually Applied to Every Age and Constitution of Body*. Roč. 1650. London: James Flesher, Henry Hood. <https://quod.lib.umich.edu/cgi/t/text/text-idx?c=eebo;idno=A14328.0001.001>.
- Vobr, Radek. 2013. „Měření tělesného složení". Masarykova univerzita. <https://www.fsp.muni.cz/emuni/data/reader/book-18/08.html>.
- Vries, Jan de. 1994. „The Industrial Revolution and the Industrious Revolution". *The Journal of Economic History* 54 (2): 249–70. <https://doi.org/10.1017/S0022050700014467>.
- Wagner, P. Günter, Ginger Booth, a Bagheri-Chaichian. 1997. „A population genetics theory of canalization - Wagner - 1997 - Evolution - Wiley Online Library". 1997. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1558-5646.1997.tb02420.x>.
- Wang, Guanlin, a John R. Speakman. 2016. „Analysis of Positive Selection at Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Body Mass Index Does Not Support the “Thrifty Gene” Hypothesis". *Cell Metabolism* 24 (4): 531–41. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.014>.
- Wang, Xiaoling, Yue Pan, Haidong Zhu, Guang Hao, Yisong Huang, Vernon Barnes, Huidong Shi, et al. 2018. „An Epigenome-Wide Study of Obesity in African American Youth and Young Adults: Novel Findings, Replication in Neutrophils, and Relationship with Gene Expression". *Clinical Epigenetics* 10 (1): 3. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0435-2>.
- Watkins, Susan Cotts, a Jane Menken. 1985. „Famines in Historical Perspective". *Population and Development Review* 11 (4): 647–75. <https://doi.org/10.2307/1973458>.
- Wells, Jonathan C. K. 2003. „The Thrifty Phenotype Hypothesis: Thrifty Offspring or Thrifty Mother?" *Journal of Theoretical Biology* 221 (1): 143–61. <https://doi.org/10.1006/jtbi.2003.3183>.
- . 2007. „The Thrifty Phenotype as an Adaptive Maternal Effect". *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society* 82 (1): 143–72. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2006.00007.x>.

- . 2014. „Adaptive variability in the duration of critical windows of plasticity: Implications for the programming of obesity". *Evolution, Medicine, and Public Health* 2014 (1): 109–21. <https://doi.org/10.1093/emph/eou019>.
- Wells, Jonathan C.K. 2011. „The Thrifty Phenotype: An Adaptation in Growth or Metabolism?" *American Journal of Human Biology* 23 (1): 65–75. <https://doi.org/10.1002/ajhb.21100>.
- Wetsman, Adam, a Frank Marlowe. 1999. „How Universal Are Preferences for Female Waist-to-Hip Ratios? Evidence from the Hadza of Tanzania". *Evolution and Human Behavior* 20 (4): 219–28. [https://doi.org/10.1016/S1090-5138\(99\)00007-0](https://doi.org/10.1016/S1090-5138(99)00007-0).
- Whincup, Peter H., Samantha J. Kaye, Christopher G. Owen, Rachel Huxley, Derek G. Cook, Sonoko Anazawa, Elizabeth Barrett-Connor, et al. 2008. „Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review". *JAMA* 300 (24): 2886–97. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.886>.
- WHO. 2000a. „Obesity : Preventing and Managing the Global Epidemic : Report of a WHO Consultation". Geneva, Switzerland: World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>.
- . 2000b. *The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment*. Geneva: World Health Organisation. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206936/0957708211\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206936/0957708211_eng.pdf).
- . 2008. „Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation". In , 39. Geneva. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491>.
- . 2022. „Obesity and overweight". 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Wolin, Kathleen Y., Kenneth Carson, a Graham A. Colditz. 2010. „Obesity and Cancer". *The Oncologist* 15 (6): 556–65. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0285>.
- Yang, L., P. Bovet, C. Ma, M. Zhao, Y. Liang, a B. Xi. 2019. „Prevalence of Underweight and Overweight among Young Adolescents Aged 12–15 Years in 58 Low-Income and Middle-Income Countries". *Pediatric Obesity* 14 (3): e12468. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12468>.
- Yang, Wei-Shun, Yi-Cheng Chang, Chia-Hsuin Chang, Li-Chiu Wu, Jiun-Ling Wang, a Hsien-Ho Lin. 2020. „The Association Between Body Mass Index and the Risk of Hospitalization and Mortality due to Infection: A Prospective Cohort Study". *Open Forum Infectious Diseases* 8 (1): ofaa545. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa545>.
- Yengo, Loic, Julia Sidorenko, Kathryn E Kemper, Zhili Zheng, Andrew R Wood, Michael N Weedon, Timothy M Frayling, et al. 2018. „Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry". *Human Molecular Genetics* 27 (20): 3641–49. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy271>.
- Zerjal, Tatiana, Arpita Pandya, Kumarasamy Thangaraj, Edmund Y. S. Ling, Jennifer Kearley, Stefania Bertoneri, Silvia Paracchini, Lalji Singh, a Chris Tyler-Smith. 2007. „Y-Chromosomal Insights into the Genetic Impact of the Caste System in India". *Human Genetics* 121 (1): 137–44. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0282-2>.
- Zorn, Stefanie, Julia von Schnurbein, Melanie Schirmer, Stephanie Brandt, a Martin Wabitsch. 2022. „Measuring Hyperphagia in Patients with Monogenic and Syndromic Obesity". *Appetite* 178 (november): 106161. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2022.106161>.