

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE, FARMACEUTICKÁ FAKULTA
V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

NOVÉ PŘÍSTUPY K FARMAKOTERAPII OBEZITY

HRADEC KRÁLOVÉ, 2009

KATEŘINA MICHALÍKOVÁ

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod odborným vedením Doc. PharmDr. Františka Štauda Ph.D. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

V Praze, dne 20.4. 2009

Kateřina Michalíková

OBSAH

Úvod.....	1
1 Definice obezity	4
1.1 Podíl tuku v organismu, definice stupně obezity.....	4
1.1.1 Referenční metody	4
1.1.2 Nepřímé metody	5
1.2 Rozložení tuku v organismu	7
2 Výskyt obezity.....	8
2.1 Výskyt obezity v ČR.....	8
2.2 Výskyt obezity v Evropě	8
2.3 Výskyt obezity v USA	9
2.4 Výskyt obezity ve světě	11
2.5 Faktory ovlivňující zvýšení prevalence obezity	11
3 Etiopatogeneze obezity.....	12
3.1 Zevní faktory	12
3.1.1 Energetická bilance	12
3.1.2 Regulace příjmu potravy	19
3.1.3 Faktory ovlivňující vznik obezity.....	24
3.2 Vnitřní faktory	25
3.2.1 Monogenní forma obezity	26
3.2.2 Polygenní forma obezity	26
4 Rizika spojená s obezitou	27
4.1 Metabolický syndrom	27
4.1.1 Inzulinová rezistence	29
4.1.2 Diabetes 2. typu	29
4.1.3 Dislipidémie	30
4.1.4 Hypertenze.....	30
4.2 Kardiovaskulární komplikace	31
4.3 Psychosociální komplikace.....	31
4.4 Gynekologické komplikace	31
5 Terapie obezity	32
5.1 Cíle terapie obezity	32
5.2 Komplexní terapie obezity.....	33
5.2.1 Dietní léčba.....	33
5.2.2 Fyzická aktivita	35
5.2.3 Behaviorální intervence.....	35
5.2.4 Farmakoterapie	36
5.2.5 Chirurgická léčba obezity.....	45
5.3 Budoucnost farmakoterapie obezity	50
5.3.1 Potenciální nová antiobezitika můžeme rozdělit do pěti skupin: 50	

6	Závěr.....	53
	Souhrn	55
	Summary	55

SEZNAM ZKRATEK A ODBORNÝCH TERMÍNŮ

ACTH	adenokortikotropní hormon (Adenocorticotropic-Hormone)
AdipoR-1	adiponektinový receptor 1. typu
AdipoR-2	adiponektinový receptor 2. typu
AgRP	Agouti- Related Peptide
AMP	adenozinmonofosfát
ARC	nukleus arcuatus
ATP	adenozintrifosfát
BIA	bioimpedační analýza
BMI	index tělesné hmotnost (Body Mast Index)
CART	Cocaine Amphetamine Regulated Transcript
CB ₁	kanabinoidní receptor typu 1 (Canabinoid receptor)
CB ₂	kanabinoidní receptor typu 2 (Canabinoid receptor)
CCK	cholecystokinin
CRH	hormon uvolňující kortikotropin - kortikoliberin (Corticotropin-Releasing Hormone)
CRP	C – reaktivní protein
CT	počítačová tomografie (Computer Tomography)
DEXA	duální rentgenová absorpciometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry)
EMA	Evropská agentura pro léčivé přípravky (European Medicines Agency)
FDA	Americký Úřad pro kontrolu potravin a léků (Food and Drug Administration)
G.A.B.I.	Gastric Antral Botulotoxin Injection
GLP	glukagonu podobný peptid (Glucagon-like Peptide)
HDL	lipoprotein o vysoké hustotě (High-Density Lipoprotein)

HSL	hormon- sensitivní lipázy
IL-6	interleukin- 6
JPNC	Japan Public Health Center
KBT	kognitivně behaviorální terapie
LDL	lipoprotein o nízké hustotě (Low-Density Lipoprotein)
LEPR	leptinový receptor (leptin receptor)
LPL	lipoproteinová lipáza
MCH	hormon koncentrující melanin (Melanin-Concentrating Hormone)
MC4R	melanokortinový receptor 4.typu (melanocortin-4 receptor)
α -MSH	hormon stimulující α -melanocyty (alpha- melanocyte-stimulating hormone)
NHANES	National Health and Nutrition Survey
NMR	nukleární magnetická rezonance
NPY	neuropeptid Y (neuropeptide Y)
NRO	Národní rada pro obezitu
OTC	volně prodejné léky (Over the Counter)
PILS	Pilsen Longitudinal Study
POMC	proopiomelanokortin (proopiomelanocortin)
PPAR γ	receptor γ aktivovaný proliferátory peroxisomů (Peroxisome – Proliferator Activated Receptor-gamma)
PUFA	polyenové mastné kyseliny (PolyUnsaturated Fatty Acids)
SHBG	sexuální hormony vázající globulin (Sex Hormone Binding Globulin)
TAG	triacylglyceroly
TGF- β	transformující růstový faktor β (Transforming Growth Factor β)
TNF- α	faktor nekrotizující nádor (Tumor Necrosis Factor α)
TRH	hormon uvolňující thyreotropin - thyreoliberin (Thyrotropin-Releasing Hormone)
UCP	odpřahující bílkovina (uncoupling protein)

VLCD	velmi přísná nízkoenergetická dieta (Very Low Calorie Diet)
VLDL	lipoprotein o velmi nízké denzitě (Very Low Density Lipoprotein)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)
Y1R	receptor Y1
Y2R	receptor Y2
ZAG	Zinc α_2 - glycoprotein

ÚVOD

Obezita se na počátku 21. století stává celosvětovou pandemií a její výskyt roste závratnou rychlostí. Světová zdravotnická organizace (WHO), očekává že do roku 2010 se bude obezita týkat 150 miliónů dospělých a 15 miliónů dětí. Výskyt obezity u dětí každý rok trvale narůstá a nyní je již desetkrát vyšší než v 70. letech.

Obezita zhoršuje nejen zdravotní stav, ale i kvalitu a délku života obézního jedince. Nadváhu a obezitu provází řada kardiovaskulárních a metabolických rizik.

Po kouření představuje obezita druhou příčinu úmrtí. Vysoké riziko kardiovaskulárních, metabolických, pohybových, nádorových onemocnění vyžaduje nákladnou léčbu. Podle WHO je až 6% celkových nákladů na zdravotnictví použito na výdaje v souvislosti s obezitou.

Jelikož představuje závažný narůstající zdravotní problém, je nutné se zamyslet nad novými přístupy. Teprve nedávno začala být obezita považována za metabolickou poruchu, nikoliv pouze jako nekázeň v jídlu nebo otázka slabé vůle. Je nutné, aby byla vnímána komplexně, jelikož nové poznatky v etiopatogenezi obezity odhalily významný genetický podíl při vzniku a rozvoje obezity vedle vlivů životního stylu či psychologických faktorů. Péči obézních by se měl zabývat tým specialistů (internisté, diabetologové, dietologové, ale i psychiatři a psychologové) ve specializovaných obezitologických případně metabolických pracovištích. Lékaři by měli ke každému obéznímu pacientovi přistupovat individuálně, nalézt specifickou příčinu obezity daného pacienta, stanovit reálné cíle, komplexně edukovat pacienta a také zpětně kontrolovat výsledky, kterých pacient dosáhl. Nestačí jen paušální doporučení v podobě letáků či publikací. Lékaři by se kromě doporučení změny životního stylu, neměli bát předepisovat antiobezitika. U některých pacientů změna životního stylu nevyřeší problém obezity a to z důvodu genetického podílu vzniku a rozvoje obezity. Antiobezita umožňují obézním větší úspěšnost při hubnutí a následné udržení optimální hmotnosti.

V budoucnu by se léčba obézních měla ještě zlepšit, jelikož je ve výzkumu více jak pět nových léků na obezitu. Nejzajímavější z nich by měli ovlivňovat hormonální rovnováhu – měli by zasahovat do okruhu působení leptinu a inzulinu.

I zde je velmi důležitá prevence. S tou je nutné začít v dětském věku, jelikož v dospělosti nejen podle Prof. Freda ztrácí na významu. Bohužel je velice složité nalézt obecný návod pro úspěšnou prevenci obezity.

V první řadě rodina hraje důležitou roli při vytváření dobrých stravovacích návyků, jelikož se děti při výběru jídla snadno nechávají ovlivnit reklamou. Výrobci a prodejci jídla, se snaží zaujmout vzhledem, množstvím a cenou jídla. Důležitá je pohybová aktivita dítěte a přístup pediatrů při preventivních prohlídkách dětí. Ti by měli zachytit počáteční stadia rozvoje nadváhy a obezity.

Prevenčí můžeme zvýšit kvalitu života potenciálně obézních, ale i snížit budoucí náklady na terapii obezity a s ním spojené komplikace.

Ve své diplomové práci bych ráda zmapovala současnou dostupnou léčbou obezity.

Cíl: Obezita je závažné chronické metabolické onemocnění, jehož důsledkem bývá řada zdravotních komplikací. Ještě v nedávné době byla extrémní obezita považována pouze za genetickou záležitost. Nyní se zjišťuje, že to není pravda. Počet lidí s extrémní obezitou se zvyšuje až dvakrát rychleji než počet všech obézních lidí. Za poslední tři roky vzrostl počet obézních v České republice o 5%, to je asi o 425 000 lidí. Obezita a nemoci s ní spojené jsou třetí nejčastější příčinou úmrtí v ČR. Tento stav je alarmující. Obezita trápí i země jako je Čína, Thajsko, Malajsie, dokonce i v některých zemích Afriky. Největším problémem je obezita v rozvinutých zemích západní Evropy a Ameriky. Studie prokázaly, že už pokles hmotnosti o 10 % snižuje riziko úmrtí o 20 % a riziko úmrtí na kardiovaskulární choroby dokonce až o 25%. Studie u obézních diabetiků dokázaly, že každý zredukovaný kilogram vedl k prodloužení života o 4 měsíce. Výsledky dalších studií prokázaly, že pravděpodobně ještě silnější vztah k úmrtnosti než body mass index (BMI) má obvod pasu. Bohužel

Nové přístupy k farmakoterapii obezity

existuje jen omezené množství informací určených pro obézní osoby. Zároveň i postoj některých lékařů a zdravotních pojišťoven je nemilým překvapením. Hlavním problémem je, že farmakoterapie obezity, nemá stejné postavení jako například farmakoterapie dislipidémie, a to jak v preskripci, tak i úhradě zdravotních pojišťoven. Možná právě úhrada má vliv na preskripci antiobezitik. Je pravda, že antiobezitika sama problém nevyřeší, ale určitě je to jedna z možností, na pomoci obézním jedincům.

1 DEFINICE OBEZITY

Obezita je závažné chronické metabolické onemocnění, které je charakterizováno zvýšeným podílem tuku na tělesném složení se současným vzestupem tělesné hmotnosti nad normální rozmezí. Obezita je rizikový faktor, který se podílí na vzniku řady dalších onemocnění (viz kap. 4.0)¹ V současné době již také uvažujeme nejen o zjevné, ale také o tzv. skryté obezitě, která nemusí být charakterizována příliš zvýšenou hmotností, ale podíl tuku je přesto nadměrně rozvinut na úkor ostatních tkání.²

1.1 Podíl tuku v organismu, definice stupně obezity

Abychom mohli prakticky aplikovat definici obezity musíme určit množství tukové tkáně v těle a stanovit normální hodnoty. Určování procenta tuku v organismu je složité a většinou v běžné ambulantní praxi nedostupné. Mezi metody ke stanovení složení těla (i tukové tkáně v těle) patří metody referenční, které jsou přesné, ale zpravidla drahé, používají se v rámci výzkumných studií.

1.1.1 Referenční metody

Hydrodenzitometrie – patří k nejstarším metodám. Je to denzitometrické určování procenta tuku pomocí podvodního vážení. Metoda vychází z rozdílné hustoty lidského tuku a beztukové hmoty. Je limitována schopností pacienta ponořit se včetně hlavy pod vodu. Vyžaduje i stanovení objemu vzduchu, který zůstává v plicích po maximálním výdechu (reziduální objem). Pletyzmografie – tato metoda je založená na principu vytěsnění vzduchu určitým objemem z malého prostoru (měřicí komory). Tato metoda se pro dobrou toleranci a menší nutnost přesné spolupráce často užívá u dětí. Duální rentgenová absorpciometrie (DEXA) – vychází z odlišné adsorpce záření o dvou různých energiích různými tkáněmi. Jde o přesnou metodu, nevýhodou je vysoká cena aparatury.

Počítačová tomografie (CT) – v poslední době často používána především pro hodnocení tělesného složení, vyznačuje se určitým stupněm záření, proto nebyla zatím hodnocena jako vhodná pro děti.

Nukleární magnetická rezonance (NMR) – představuje další zobrazovací metodu.

Měření přirozeného izotopu K – obsah tohoto izotopu draslíku, který tvoří stálou součást celkového obsahu draslíku (jehož obsah v tukuprosté hmotě je u dospělých stálý) umožňuje vzhledem k přirozené gama aktivitě pomocí celotělových počítačů vyhodnocení složení těla.

Celotělová uhlíková metoda – vychází z faktu, že v celém těle je obsažen uhlík, který je složkou tuku, glykogenu, bílkovin a kostního materiálu. Bombardováním těla různými druhy neutronů, dochází k reakci prvků specifické podle typu neutronového proudu pro jednotlivé prvky C, N, Ca z jejich množství pak je rovnicí vypočítáno množství tuku.

Měření obsahu celkové vody – celková voda v organismu se měří pomocí izotopové diluce, aplikací látky, která se rovnoměrně rozptýlí v celkovém obsahu vody v organismu a jejíž koncentraci je možno v odebraném vzorku měřit. Používají se stabilní izotopy vody, které nejsou radioaktivní a obsahují deuterium D₂ nebo ¹⁸O. Deuterium oxid D₂O se používá nejčastěji a pro jeho stanovení se používá hmotová spektrometrie.^{2,3}

1.1.2 Nepřímé metody

V běžné praxi se využívá řada jednoduchých nepřímých metod stanovení tělesného složení.

Antropometrie – nejjednodušší metoda k stanovení obsahu tukové tkáně. Měření tloušky kožních řas na různém počtu míst na povrchu těla. Informuje o vrstvách tuku v různých lokalitách. Používají se různé typy kaliperů. Bestův kaliper – měříme deset kožních řas (dle Pařízkové 1977), Harpedenův (Holtainův) – měříme čtyři kožní řasy (dle Durnina 1974).^{2,3}

V poslední době je velmi rozšířené měřit tělesné složení pomocí bioelektrické impedance (BIA). Metoda je založena na měření odporu, respektive vodivosti těla při průchodu proudu s nízkou intenzitou a vysokou frekvencí. Při kalkulaci podílu tuku a beztukové tkáně se vychází z lepší vodivosti beztukové hmoty

oproti tukové tkáni.⁴ Elektrody mohou být umístěny na dvou zápěstích a nad hlezenním kloubem pravostranných končetin (Bodystat). Další možností je lokalizace elektrod na ploskách nohou nášlapné váhy (bipedální umístění, Tanika, Tefal) nebo na madlech pro uchopení rukama (bimanuální lokalizace, Omron). Nově jsou používány elektrody na obě horní i dolní končetiny. Výhodou BIA je, že nezatěžuje pacienta a není časově náročná. Nevýhodou je závislost na hydrataci a na anatomických poměrech (vliv lokalizace tukové tkáně u žen při umístění elektrod pouze na horních nebo dolních končetinách, rozdíly v délce jednotlivých částí)^{3,5}

BMI

Posouzení váhy ve vztahu ke zdravotním rizikům se provádí srovnáním s váhou podle tabulek nebo pomocí váhové výškových indexů. Za optimální je považována váha s nejmenší mortalitou.³ V současné době se používá ke klasifikaci obezity Queteletova hmotnostního indexu zvaného body mass index (BMI), který je možno vypočítat jako podíl hmotnosti a druhé mocniny tělesné výšky podle vzorce:

$$\text{hmotnost v kg} / (\text{výška v metrech})^2$$

Podle BMI rozdělujeme obezitu do 3.stupňů (viz tab.1).

Klasifikace	BMI	Riziko komplikací obezity
podváha	< 18,5	nízké (riziko jiných chorob)
normální váha	18,5 – 24,9	průměrné
zvýšená váha	> 25	
nadváha	25 – 25,9	mírně zvýšené
obezita 1.stupně	30 – 34,9	středně zvýšené
obezita 2.stupně	35 – 39,9	velmi zvýšené
obezita 3.stupně	> 40	vysoké

Tabulka 1 - Klasifikace obezity podle BMI

Je ovšem třeba vzít na vědomí, že i když index BMI souvisí s obsahem tuku v těle, neměří ho přímo. Proto jeho vypovídající schopnost může být někdy zkreslená, zvláště u lidí, kteří mají hodně svaloviny. Například u atletů může BMI dosahovat hodnot nad 25 bodů, ačkoliv mají velmi málo tělesného tuku. Zvláště problematické je určení obezity u dětí a starších lidí, neboť jeho hodnoty se významně liší podle pohlaví a věku.⁶

Naproti tomu existuje tzv. skrytá obezita, kdy při normálních nebo nižších hodnotách BMI může depotní tuk dosahovat zvýšených hodnot, které obvykle nacházíme až u osob se zvýšenou hmotností a vyššími hodnotami BMI. Proto je zjištění obsahu tuku v organismu různými metodami zcela podstatné, protože upřesňuje diagnózu obezity a jejího stupně.²

Na 3. interní klinice UK byla provedena studie, kde se hodnotil obsah tuku v těle u obézních žen různými metodami běžně dostupných v praxi. Cílem bylo nalézt optimální postup pro stanovení procenta tuku pomocí metod běžně dostupných v běžné klinické praxi. Byly využity čtyři metody – Bodystat, Tanita, Omron a kaliperace jako retenční metoda byla použita metoda DEXA. Celkem bylo hodnoceno 61 žen s nadváhou a obezitou. Porovnání výsledků jednotlivých metod ukázalo, že nejvyšší vzájemnou korelaci s referenční metodou DEXA vykazuje metoda BIA pomocí přístroje Bodystat.⁷

1.2 Rozložení tuku v organismu

Zdraví více ovlivňuje distribuce tukové tkáně než její množství. Rozložení tuku v těle představuje nezávislý rizikový faktor vzniku metabolických a oběhových komplikací obezity.⁴

Obezita androidní neboli mužského typu je charakterizována zmnožením tuku na hrudníku, břiše a zejména uvnitř břicha. Tuk uvnitř břicha označujeme jako tuk útrobní neboli viscerální. Je uložen kolem nitrobřišních orgánů a na peritoneu.⁴ Androidní obezita hraje důležitou roli v etiopatogenezi nepřenositelných nemocí hromadného výskytu, které jsou řazeny pod pojem metabolického syndromu – inzulínová rezistence, diabetes melitus 2. typu, arteriální hypertenze, ICHS, dyslipidemie.¹ U každého pacienta by měl být změřen obvod pasu. U mužů obvod pasu přesahující hodnotu 94 cm, koreluje

s vysokým rizikem metabolických a kardiovaskulárních komplikací obezity. U žen je mezní hodnota 80 cm.

Obezita, u níž je tuk akumulován převážně na hýždích a stehnech, představuje menší kardiovaskulární a metabolická rizika, vyskytuje se častěji u žen, a proto se označuje jako gynoidní neboli ženského typu.⁴

2 VÝSKYT OBEZITY

Výskyt obezity v celém světě dramaticky narůstá, vzestup se přitom týká nejen rozvinutých zemí, ale i zemí rozvojových. Prevalence obezity je vysoká nejenom u dospělých, ale i u dětí.⁸

Podle posledních údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) trpí nadváhou 1,6 miliardy lidí starších patnácti let, z toho 400 miliónů lidí obezitou. Prognózy říkají, že v roce 2015 by mohlo být na světě 2,3 miliardy dospělých s nadváhou a více než 700 miliónů lidí trpících obezitou.⁹

2.1 *Výskyt obezity v ČR*

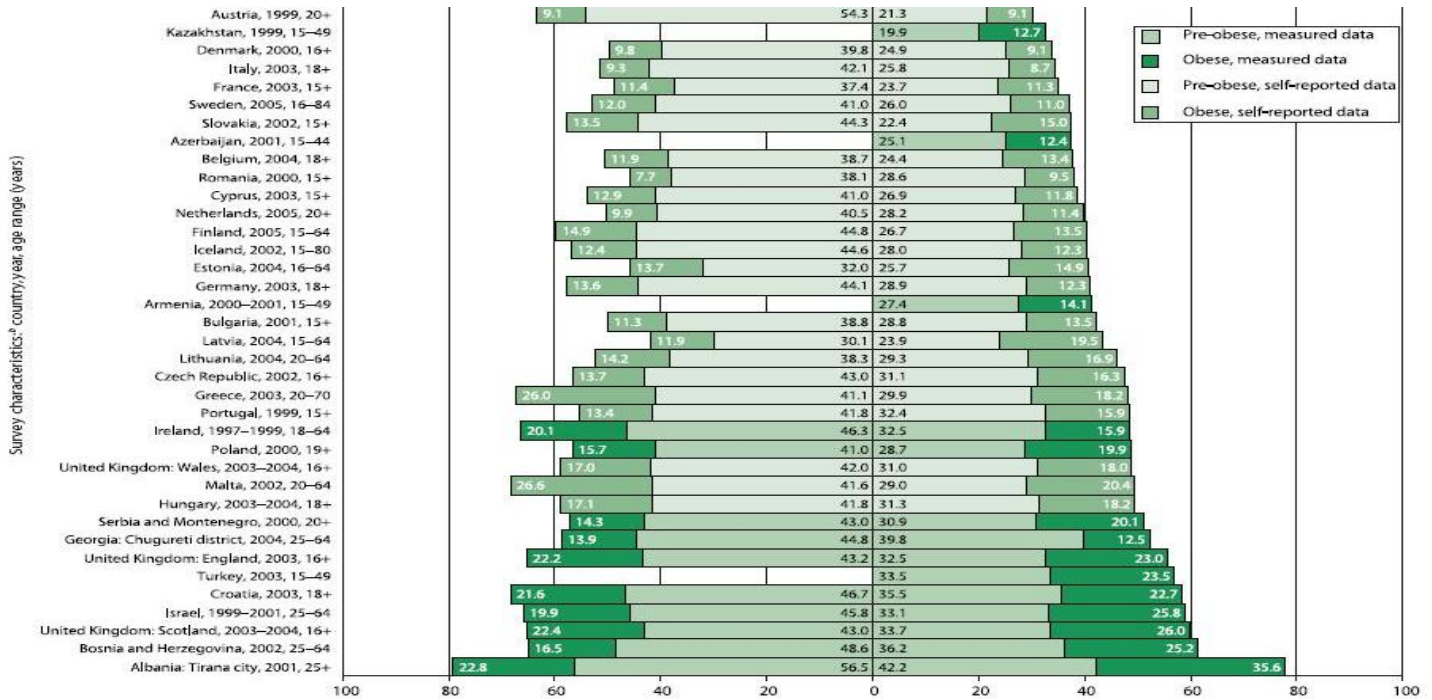
V České republice se prevencí a léčbou obezity zabývá Národní rada pro obezitu (NRO) - poradní orgán Ministerstva zdravotnictví. NRO ve spolupráci s Českou obezitologickou společností provedla v listopadu 2005 epidemiologické šetření, podle výsledků tohoto šetření má v České republice nadměrnou hmotnost 52% dospělé populace, z toho 35% spadá do kategorie nadváhy a 17% je obézních.⁸ V roce 2000/2001 byla provedena obdobná studie. Podle srovnání těchto dvou studií prevalence nadváhy a obezity v ČR stoupla o 3%. Zvýšení prevalence nadváhy a obezity v ČR v posledních 4 až 5 letech odpovídá trendu v EU.

2.2 *Výskyt obezity v Evropě*

Data z nedávných národních studií prokazují průměrný výskyt nadváhy od 5,4% do 22,8% u mužů a od 7,1% do 35,6% u žen v Evropě. Podle údajů WHO nejvyšší výskyt obezity je v Albánii, Bosně a Hercegovině. Naopak nejnižší výskyt obezity je v Turkmenistánu a Uzbekistánu (viz obr.1).¹⁰

Nové přístupy k farmakoterapii obezity

Výzkum publikovaný koncem roku 2008 v Journal of Epidemiology and Community Health uvádí, že prevalence obezity u mužů se zdvojnásobila (1993-2004) z 13,6% na 24% a u žen z 16,9% na 24,4%. Na základě těchto údajů se předpokládá, že v roce 2012 bude ve Velké Británii 13 miliónů obézních.

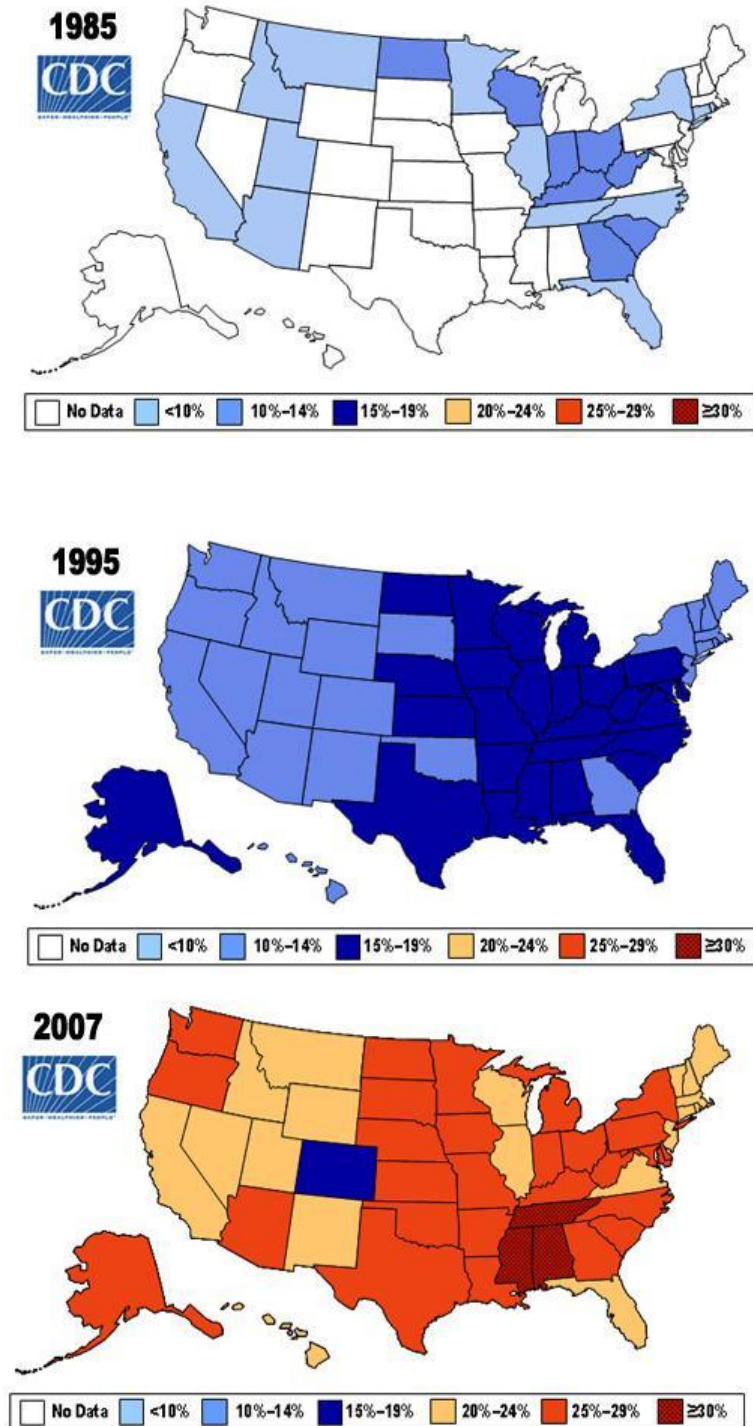


Obrázek 1 – Výskyt obezity v Evropě (podle WHO)

2.3 Výskyt obezity v USA

V USA trpí obezitou nebo nadváhou 65% obyvatelstva, toto číslo se ztrojnásobilo v průběhu posledních dvou dekad (viz obr.2). Recentní data ze studie NHANES ukazují, že 31,3% mužů a 33,3% žen trpí obezitou.¹¹

Nové přístupy k farmakoterapii obezity



Obrázek 2 - Nárůst obézních s BMI ≥ 30 , za posledních 25 let, v USA (podle Center for disease control and prevention, CDS)

2.4 Výskyt obezity ve světě

K vysokému nárůstu výskytu obezity dochází i v Latinské Americe, jihovýchodní Asii. Přesto je ve většině asijských zemí doposud velmi nízká prevalence obezity.⁵

V Japonsku, Japan Public Health Center (JPHC) provedlo studii, která se zabývá prevalencí obezity v průběhu 10 let. Do studie bylo zahrnuto 65 000 mužů a žen, ve věku od 40 do 69. Bylo zjištěno, že lidé žijící ve městě mají větší BMI (nezávisle na věku a pohlaví) než lidé žijící na venkově. Byla použita standardní definice nadváhy (BMI > 25) a obezity (BMI > 30). Přestože Japonská obezitologická společnost navrhla k definici obezity v japonské populaci nižší hraniční hodnotu BMI, protože u Japonců i při nižším BMI dochází k vyšší akumulaci viscerálního tuku než u bělošské evropské populace.⁴ Výskyt obezity na venkově odpovídá průměru výskytu obezity v ostatních asijských zemích, zatímco ve městech je výskyt obezity vyšší. Ale stále výskyt obezity v japonské populaci je nižší než v západních zemích.¹²

V Austrálii byla provedena studie, kde se hodnotil výskyt obezity v letech 1990 – 2000. Závěry o zvyšování výskytu obezity byli celosvětově podobné. Od roku 1990 stále roste počet obézních.¹³

2.5 Faktory ovlivňující zvýšení prevalence obezity

Rozvoj obezity významně ovlivňuje etnický charakter populace a životní styl daný jídelními zvyklostmi a pohybovou aktivitou. Vliv prostředí na změnu prevalence obezity dokazují studie u Pima Indiánů.⁴ Mexičtí indiáni Pima, kteří žili velmi skromně jsou o 25 kg lehčí než indiáni žijící v lepších životních podmínkách v USA.

Ve výskytu obezity v USA jsou etnické diference: 22% bělošek je obézních, zatímco mezi Afroameričankami je 30% obézních a obezita u Američanek mexického původu se vyskytuje ve 34%.

Vzdělání a výše příjmu ovlivňuje rozdílně prevalenci obezity v rozvinutých a rozvojových zemích. Zatímco u nás a v ostatních rozvinutých zemích je obezita častější u osob s nižším vzděláním a nižším příjmem a u venkovské populace,

v rozvojových zemích se obezita častěji vyskytuje u vyšších socioekonomických vrstev a u městské populace.⁵

3 ETIOPATOGENEZE OBEZITY

Současná medicína již odmítá redukovat příčiny vzniku obezity na pouhou nekázeň v jídle a nedostatek pohybu. Je zdůrazňována multifaktoriální etiologie zahrnující vlivy exogenní i endogenní.^{1,14}

3.1 Zevní faktory

3.1.1 Energetická bilance

Přímou příčinou zůstává dlouhodobá pozitivní energetická bilance, kdy je příjem energie ve srovnání s výdejem vyšší, nadbytečně zkonsumovaná energie je ukládána ve formě triacylglycerolů (TAG) do tukových buněk s následným vzestupem podílu tělesného tuku.^{1,14}

3.1.1.1 Energetický příjem

Energetický příjem ovlivňuje zastoupení základních živin (tuky, sacharidy, bílkoviny) v příjmu potravy, případně alkohol.⁴

Sacharidy představují pohotovostní zdroj energie pro organismus. Pokud převýší nabídka sacharidů energetickou potřebu organismu, jsou jí zprvu doplňovány zásoby sacharidů ve formě glykogenu (glykogeneze) v játrech a ve svalech. Později je však nadbytek sacharidů působením hormonu inzulínu přeměňován na zásobní tuk. Sacharidy tvoří největší podíl energie přijímané v potravě a to obvykle okolo 60%.

Mezi jednoduché cukry patří monosacharidy glukóza, fruktóza, galaktóza. Glukóza je klíčový monosacharid v látkové přeměně u člověka. Z disacharidů je nejběžnější sacharóza, laktóza, maltóza. Nadbytečný příjem jednoduchých sacharidů vede po jejich požití k rychlému vzestupu krevního cukru glukózy – stoupá glykémie a tím je stimulována sekrece hormonu inzulínu v β - buňkách Langerhansových ostrůvků slinivky břišní. Čím rychleji stoupá po požití potravy koncentrace glukózy v krvi, tím více stoupá sekrece inzulínu a tím větší množství glukózy se může přeměnit v zásobní tuk. Po požití polysacharidů stoupá koncentrace glukózy v krvi pomaleji.

Na rozdíl od tuků mají sacharidy nižší energetickou denzitu (17 kJ/g) a dobrou sytící schopnost. Útlum energetického příjmu po konzumaci sladkého může tudíž odvrátit vznik pozitivní energetické bilance.^{4,15}

Bílkoviny jako složka výživy jsou pro tělo nezbytné. Nejdůležitější není jejich energetický obsah, tedy role živiny, ale funkce stavebního kamene k syntéze vlastních bílkovin, peptidů a dalších dusíkatých látek (nukleotidů, nukleových kyselin, kreatinu).

V přijatých bílkovinách musí být dostatečný obsah esenciálních aminokyselin (1g/den) leucinu, methioninu a fenylalaninu.¹⁶

Bílkoviny mají nejvyšší sytící schopnost ze všech živin. Tlumivý vliv bílkovin na příjem potravy je dán stimulací sekrece cholecystokininu (CCK) a glukagonu, tak i přímým ovlivněním regulace příjmu potravy v hypotalamu některými aminokyselinami (př. tryptofanem jako prekurzorem serotoninu).⁵

Tuky Na zvýšeném energetickém příjmu se podílejí především zvýšená konzumace tuků. Tuky by se měli na celkovém energetickém příjmu podílet 30%. Tuky mají přes svou vysokou energetickou denzitu (38 kJ/g) malou sytící schopnost.⁴

Mezi přijatými tuky převažují nasycené mastné kyseliny. Vysoký příjem tuku s převahou nasycených mastných kyselin nelze doporučit. Nepříznivé účinky mají i trans-izomery nenasycených mastných kyselin, které vznikají při ztužování tuků. Proto je vhodnější nahradit živočišné tuky střídavým množstvím rostlinných olejů, které mají vyšší obsah polyenových kyselin. Velmi důležité jsou esenciální mastné kyseliny a to kyselina linolová (ω -6) a kyselina linoleová (ω -3). Polyenové mastné kyseliny řady ω -3 nalezneme také pod zkratkou PUFA (polyunsaturated fatty acids).¹⁶ PUFA inhibují produkci protizánětlivých cytokinů a podporují nárůst insulinových receptorů v různých tkáních, stejně jako účinek insulinu a určitých neurotransmiterů.¹⁷

Výsledky klinické studie JUPITER ukázaly, že u lidí s rysy metabolického syndromu je za zvýšenou hodnotu cholesterolu zodpovědná především akcelerovaná syntéza endogenního cholesterolu, nikoliv zvýšená resorpce cholesterolu z potravy.

Studie sledovala 18 tisíc lidí ve 26 státech světa, kteří neměli vyšší hladinu cholesterolu ani neprodělali srdeční chorobu. Všichni ale trpěli vysokou úrovní protizánětlivého C-reaktivního proteinu (CRP). Zjistili, že měl statin výrazný efekt na snížení mortality u pacientů, které by při jejich biochemickém nálezu normální cholesterolémie mírně zvýšeného CRP nikdo neléčil. Proto je velmi důležitý, jak již bylo zmíněno, příjem PUFA. Například u Eskymáků, v jejichž potravě je vysoký obsah polyenových kyselin, je kardiovaskulární mortalita pouze 7%.^{18, 19}

3.1.1.2 Energetický výdej

Na celkovém energetickém výdeji se podílí tři složky – bazální nebo také klidový energetický výdej, postprandiální energetický výdej a výdej energie spojený s pohybovou aktivitou.

Klidový energetický výdej slouží k zajištění základních životních funkcí organismu a udržování tělesné teploty tvoří podstatnou část celkového energetického výdeje (50-70%).

Postprandiální termogeneze, dietou navozená termogeneze, je spojená jednak s trávením, vstřebáváním a metabolismem živin po požití potravy, jednak s aktivací sympatického nervového systému po jídle. Postprandiální termogeneze se podílí 8-12% na celkovém energetickém výdeji. Jeho výše je ovlivňována množstvím, druhem stravy a rozložením potravy během dne.

Energetický výdej při pohybové aktivitě se podílí na celkovém energetickém výdeji 20-40% v závislosti na druhu, frekvenci a intenzitě pohybové aktivity. Tuto část celkového energetického výdeje lze velmi dobře ovlivnit změnou životního stylu.⁴

3.1.1.3 Tkáňový metabolismus

Množství tuku v těle je určováno poměrem dvou složek energetické bilance, kalorimetrického příjmu a energetického výdeje.

Energetický výdej závisí nejen na svalové práci, ale na všech metabolických dějích, zejména ve svalech, játrech, mozku a tukové tkáni, a také na účinnosti energetické přeměny v tkáních. Mírou metabolického obratu je tvorba tepla, která je úměrná spotřebě kyslíku. Metabolický obrat závisí na tvorbě adenzintri-fosfátu (ATP), zejména v mitochondriích, a na spotřebě ATP.

Účinnost syntézy ATP v mitochondriích regulují mitochondriální odpráhuující proteiny (UCP). Nižší účinnost syntézy ATP, nebo rychlejší spotřeba ATP jsou doprovázeny vyšší produkcí tepla, to znamená vyšším energetickým výdejem. Účinnost syntézy a spotřeba ATP se mění pod vlivem potravy nebo chladové zátěže. Klíčovou roli v regulaci metabolismu v závislosti na energetických nárocích buňky hraje adenosinmonofosfát (AMP) aktivovaná proteinová kináza.⁵

Tuková tkáň

Tuková tkáň je derivátem mezodermy a zakládá se v období kolem porodu. Diferenciace tukové tkáně vychází z adipoblastů. Tyto buňky proliferují a jsou přítomny po celý život. Jejich dalším vývojem vznikají preadipocyty a dále adipocyty. Diferenciace preadipocytu ve zralý adipocyt je dán řadou transkripčních faktorů. Nejvýznamnější transkripční faktory jsou nukleární receptory γ aktivované proliferátory peroxisómů (PPAR γ). PPAR γ se nachází nejen v tukové tkáni, ale i ve střevech. PPAR γ řídí expresi nejen genů pro diferenciaci preadipocytů na zralé adipocyty, ale též genů regulujících ukládání lipidů nebo senzitivitu buňek vůči působení insulinu.

Tuková tkáň chrání kosti i vnitřní orgány před mechanickými vlivy, slouží jako termoizolace a energetická zásobárna.

Některé z adipocytů vytvářejí tzv. hnědou tukovou tkáň. Tato tkáň se u člověka objevuje již před narozením v typických lokalizacích, zejména kolem velkých cév, mezi krčními svaly a na zádech. Hnědé tukové tkáně rychle ubývá během prvního roku života, ale tkáň zcela nezaniká. Bílá tuková tkáň se u člověka zakládá již před narozením, zatímco u potkana a myši až po porodu. Adipocyty hnědé tukové tkáně jsou tvořeny větším množstvím tukových vakuol tzv. multilokulární adipocyty. Bílá tuková tkáň obsahuje unilokulární adipocyty a jedinou tukovou kapénkou. Všechny multilokulární adipocyty jsou opatřeny vlastním nervovým zakončením sympatiku, v bílé tukové tkáni je to pouze 3-5% unilokulárních adipocytů s vlastním nervovým zakončením.^{5,17}

Metabolismus tukové tkáně

Metabolické vlastnosti tukové tkáně se liší v závislosti na typu adipocytů (hnědá nebo bílá tkáň). Adipocyty jsou hlavním místem metabolismu lipidů.

Hnědá tuková tkáň funguje jako termogenní orgán. Chladový podnět vyvolá v tukové tkáni uvolnění noradrenalinu, který prostřednictvím β_3 -adrenergních receptorů stimuluje expresi hormon-senzitivní lipázy (HSL), která uvolní mastné kyseliny z endogenních triacylglycerolů. Mastné kyseliny vstupují do mitochondrií, kde jsou oxidovány, vzniká energie. Ta se však nevyužije jako energie chemická, ale díky přítomnosti tzv. odpřahujícího proteinu 1 (UCP 1), který zprostředkovává přenos protonů přes vnitřní membránu mitochondrií a odpřahuje syntézu ATP oxidačních pochodů dýchacího řetězce, čímž se netvoří ATP, ale jen teplo.

Bílá tuková tkáň skladuje energii ve formě TAG. Syntéza TAG probíhá nejintenzivněji právě v tukové tkáni a játrech. Mastné kyseliny potřebné pro syntézu TAG získává adipocyt z krve po uvolnění z chilomikronů a lipoproteinů o velmi nízké denzitě (VLDL), jež byly rozštěpeny v cévním řečišti lipoproteinovou lipázou (LPL). LPL je stimulována insulinem, vysokou koncentrací glukosy v krvi. Tuková tkáň přímo ovlivňuje krevní hladiny mastných kyselin, které jsou díky HSL z ní vyplavovány. HSL je po jídle inhibována insulinem. Při hladovění je HSL aktivována sympatikem (vzestup krevních hladin noradrenalinu). Na stimulaci HSL mohou mít do jisté míry vliv hormony štítné žlázy, glukokortikoidy a glukagon. Výsledkem, je že lipoproteinová lipasa se podílí na zvýšení tuku v těle – volné mastné kyseliny pronikají do tkání, kdežto hormon-senzitivní lipasa je snižuje – adipocyt ochuzuje o TAG.^{5,16,20}

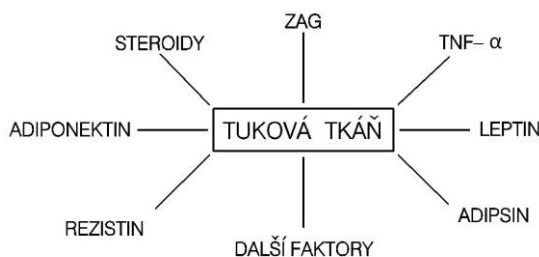
Při obezitě se mění metabolismus cukrů a tuků v adipocytech, i citlivost tukové tkáně k působení inzulínu a katecholaminů. Důsledkem je zejména zvýšené vyplavování neesterifikovaných mastných kyselin z tukové tkáně do cirkulace. Mastné kyseliny z tukové tkáně navozují systémovou rezistenci k inzulínu. Inzulínová rezistence adipocytů a změny v metabolismu tukové tkáně se tak dostávají do dalších tkání a potencují rozvoj metabolického syndromu.⁵

Tuková tkáň není pouze energetickou zásobárnou organismu, ale je hlavně největší endokrinní orgán v organismu (viz obr.3). Část hormonů tukové tkáně má určitou negativní roli, působí buď protizánětlivě, nebo se podílí na patogenezi metabolického syndromu, hypertenze a diabetu (leptin, TNF- α).

Nové přístupy k farmakoterapii obezity

Tuková tkáň seceruje i hormony s projektivním působením, jak ve smyslu aterosklerózy, tak obezity.^{20,21}

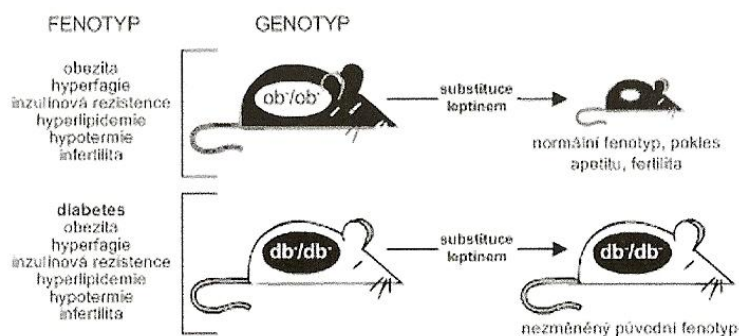
Hormony tukové tkáně: leptin, adiponektin, rezistin a steroidní hormony. Hormony tukové tkáně se podílejí na regulaci energetického metabolismu, ovlivňují glukózovou toleranci a odpověď na zánět a vznik řady onemocnění, které souvisejí s obezitou.⁵



Obrázek 3 - Tuková tkáň jako endokrinní orgán (upraveno podle Hainer, 2004)

Leptin byl objeven roku 1994 doktorem J. M. Friedmannem metodou pozičního klonování zjistil, že obezita ob/ob myši je důsledkem mutace ob genu. U myších označovaných „ob“ – obézní myš a „dp“ – diabetická myš, byl zjištěn význam genu pro leptin. „Ob“ myši jsou fenotypově identické s „db“ myšima. „Ob“ myš měla mutaci genu pro leptin, jejímž následkem nebyla schopna tento hormon vůbec tvořit. „Ob“ myši se nedostatkem leptinu přejídaly, přestože byly stále obéznější. Kromě velké obezity myši trpěly i nedostatečnou funkcí štítné žlázy a byly neplodné v důsledku nedostatečné činnosti pohlavních žláz, spojením krevního oběhu „ob“ myši s krevním oběhem normálních myši, snížil se u „ob“ myši příjem potravy a poklesla hmotnost. Jestliže byla „ob“ myš propojena s „db“ myši (také obézní), snížila myš „ob“ příjem potravy tak radikálně, že zašla hladem. U „db“ myši nedošlo ke změnám. Zatímco „ob“ myš měla deficit leptinu, „db“ myš byla na leptin rezistentní (viz obr.4).^{22,23,24}

Nové přístupy k farmakoterapii obezity



Obrázek 4 - Podání leptinu myši obezní a diabetické (podle studijních materiálů
Lékařské fakulty Masarykovy univerzity)

Lidský leptin je produktem *ob*-genu, lokalizovaného na 7. chromozomu. Hlavním místem produkce je bílá tuková tkáň, dále placenta a žaludek. Je to proteohormon o 167 aminokyselinách velmi podobný tzv. cytokininu.²⁵

Hlavním faktorem určující hladinu cirkulujícího leptinu je množství tukové tkáně, koncentrace leptinu se progresivně zvyšuje s obezitou. Pokles hmotnosti snižuje i koncentraci leptinu. U obézních je jeho koncentrace vysoká při leptinové rezistenci. Tato vysoká koncentrace koreluje s inzulínovou rezistencí, snížená koncentrace pak s redukovanou fertilitou (extrémní vyhublost žen-amenorhea) a supresí imunitních funkcí.²

Leptin se v hypotalamu váže na leptinové receptory LEPR (leptinové receptory mají také T-lymfocyty a pankreatické β -buňky), tím leptin na jedné straně stimuluje uvolňování hormonu stimulujícího melanocyty (α -MSH), vytvořeného z proopiomelakortinu (POMC). Vazbou na melanokortinové MC4-receptory tlumí hormon koncentrující melanin (α -MCH) příjem potravy a zvyšuje tonus sympatiku a spotřebu energie. Zvýšená aktivita sympatiku se zpětně podílí nejen na retenci tekutin (jeden ze znaků obezity), ale také na zvýšení srdeční frekvence, což následně vede ke zvýšenému srdečnímu výdeji a krevnímu tlaku, charakteristické pro obezitu. Na druhé straně tlumí leptin v hypotalamu uvolňování neuropeptidu Y (NPY), který zesiluje pocit hladu, zvyšuje tonus parasympatiku a snižuje spotřebu energie.²⁰

Adiponektin je to polypeptid, objevený v roce 1996, skládá se z 224 aminokyselin. Je produkován tukovou tkání a v krvi se nachází o vysoké

koncentraci. U obézních je jeho koncentrace snížena. Působí přes specifické receptory AdipoR-1 a AdipoR-2, které jsou hlavně v kosterních svalech (AdipoR-1) a játrech (AdipoR-2). Negativně koreluje s inzulínovou rezistencí a aterosklerózou. Je tedy pokládán za významný projekční faktor v patogenezi metabolického syndromu a obezity.^{25,26}

Rezistin hormon objevený v roce 2001, skládá se ze 114 kyselin. Jeho hladiny jsou u obezity zvýšeny (přinejmenším u myši a potkanů). V novějších studiích se nepodařilo prokázat význam resistinu při rozvoji inzulínové rezistence, jak předpokládala původní hypotéza.

Cytokiny tukové tkáně: TNF- α (tumor necrosis factor), IL-6 (interleukin 6) a TGF- β (transforming growth factor β)

TNF- α (tumor necrosis factor- α) prozánětlivý cytokin produkovaný nejen adipocyty, ale i monocyty a játry. Jeho hladina je vyšší u obézních a klesá po poklesu hmotnosti. TNF- α zvyšuje inzulínovou rezistenci, vlivem zvýšení hladin triacylglycerolů a s následným vzestupem cirkulujících volných mastných kyselin.²⁷

IL-6 (interleukin-6) – protein s prozánětlivým účinkem, přispívá ke vzniku inzulínové rezistence.

V adipocytech se také nachází lipomobilizační faktor ZAG (Zinc α_2 -glycoprotein), který působí jako agonista β_3 -adrenoreceptorů a aktivuje lipolýzu u nádorů.

3.1.2 Regulace příjmu potravy

Homeostatická regulace

Regulace příjmu potravy je komplexní proces, který podléhá jak kontrole nervové tak hormonální. Příjem potravy je činnost řízená a je proto závislá na aktivitě hypotalamických center sytosti a příjmu potravy. V laterální části hypotalamu je umístěno centrum pro příjem potravy a je-li stimulováno, dochází k nadměrnému a bezvýběrovému příjmu potravy. Ve ventromediální části hypotalamu se nachází centrum sytosti: je-li toto centrum stimulováno pak organismus příjem potravy odmítá.²⁰ Opakovaně bylo experimentálně

prokázáno, že rozrušení mediálně uloženého seskupení neuronů vedlo u pokusných zvířat k neustálému příjmu krmiva a růstu hmotnosti, zatímco léze laterálně uložených neuronů měla za následek odmítání potravy a hladovění.²⁸ Hypotalamická jádra jsou centrálním regulačním orgánem, který dostává řadu podnětů jednak z centrálního nervového systému, jednak z periferie. Tyto podněty mohou být zprostředkovány třemi způsoby – nervovým spojením, změnami koncentrací „mozkových“ hormonů i neurohormonů a průnikem či aktivním přenosem hormonů nebo metabolitů cirkulujících v krvi. Nervové propojení se uplatňuje při přenosu podnětů jednak z další části mozku, jednak z periferie (př. z trávicího traktu).

3.1.2.1 Neurotransmitery a „mozkové“ hormony ovlivňující příjem potravy

V centrálním nervovém systému (nucleus arcuatus - ARC) existují dva typy neuronů 1.řádu: orexigenní a anorexigenní. Neurony 1.řádu v nukleus arcuatus hrají klíčovou roli v regulaci energetické bilance. Aktivací orexigenních neuronů dochází ke zvýšení energetického příjmu a snížení energetického výdeje. K opačnému ději dochází aktivací anorexigenních neuronů. Neurony jsou aktivovány pomocí neurotransmiterů.

Orexigenní neurotransmitery

- neuropeptid Y (NPY)
- agouti – related peptid (AgRP)

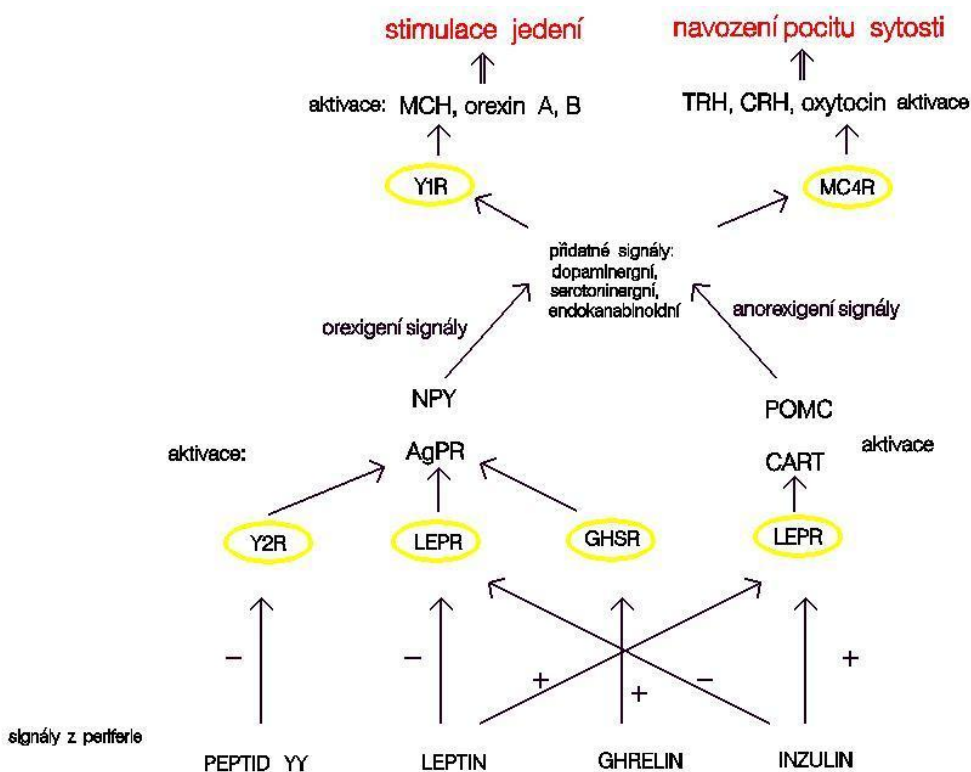
Anorexigenní neurotransmitery

- proopiomelanokortin (POMC)
- kokain-amfetamin-regulated transkript (CART)

Orexigenní neurony 1. řádu přijímají mnoho signálů z periferie pomocí receptorů Y2R a LEPR, zde dochází k aktivaci NPY a AgPR. Pomocí NPY a AgPR je zprostředkována informace o stavu tělesných zásob neuronům 2.řádu, které také dostávají informace z dopaminergních, serotoninergních a endokanabinoidních signálů. Neurony 2.řádu aktivují přes Y1R receptory orexigenní působky sekundárních mediátorů (neurotransmiterů) - hormon

koncentrující melanin (MCH) a orexin A,B v laterální části hypotalamu a dochází ke stimulaci jení.

Anorexigenní neurony 1.řádu přijímají signály z periferie pomocí LEPR, který aktivuje POMC a CART. POMC se pomocí enzymů štěpí na řadu funkčních peptidů – tři formy hormonu stimulujícího melanocyty (α,β,γ – MSH), adenokortikotropní hormon (ACTH). Tyto neurotransmitery působí na neurony 2.řádu přes melanokortinové receptory 4. typu a tím dochází k aktivaci anorexigenních působků sekundárních mediátorů-hormon uvolňující thyreotropin (TRH), hormon uvolňující kortikotropin (CRH), oxytocin. Výsledkem této aktivace je navození pocitu sytosti a zvýšení energetického výdeje (viz obr.5).²



Obrázek 5 - Řízení energetické bilance – interakce z periferie a centrálním nervovým systémem (upraveno podle Pařízkové, 2007)

Látky zvyšující chuť k jídlu jsou neuropeptid Y, MCH, endogenní opioidy, glutamát, γ -aminomáselná kyselina, orexiny v nižších dávkách, somatostatin. Anorexigenní působky mají hormon uvolňující kortikotropin, glukagon-like-peptid 1, melanokortin, agouti protein, kokain, amfetamin, cholecystokinin, inzulin, oxytocin, vasopresin.²⁹

3.1.2.2 Periferní faktory regulující příjem potravy

Z periferie je příjem potravy ovlivňován signalizací humorálních faktorů inzulinu, leptinu, ghrelinu a peptidu YY (viz obr.6).

Inzulin je proteohormon tvořený dvěma polypeptidovými řetězci (A, B), které jsou spojeny disulfidickými můstky. Řetězec A obsahuje 21 a řetězec B 30 aminokyselin. Je tvořen β buňkami Langerhansových ostrůvků slinivky břišní. Sekrece inzulinu pankreatem vyvolává aktivaci anorexigenních neuronů v hypotalamu.^{2,30} V periferních tkáních je inzulin anabolicky působícím hormonem, který působí i lipogeneticky.⁵

Ghrelin je orexigenní peptid. Je produkován v žaludku a ve střevech. Výrazně zvyšuje chuť k jídlu, motilitu žaludku, sekreci kyselin, sekreci růstového hormonu a snižuje utilizaci tuku v organismu, a tak napomáhá k hromadění energetických zásob. Aktivuje neurony NPY a AgPR v hypotalamu. Hladiny ghrelinu se zdvojnásobují u zdravých jedinců před jídlem a po 1. hodině po jídle klesají na původní hladinu, recipročně s inzulinem.

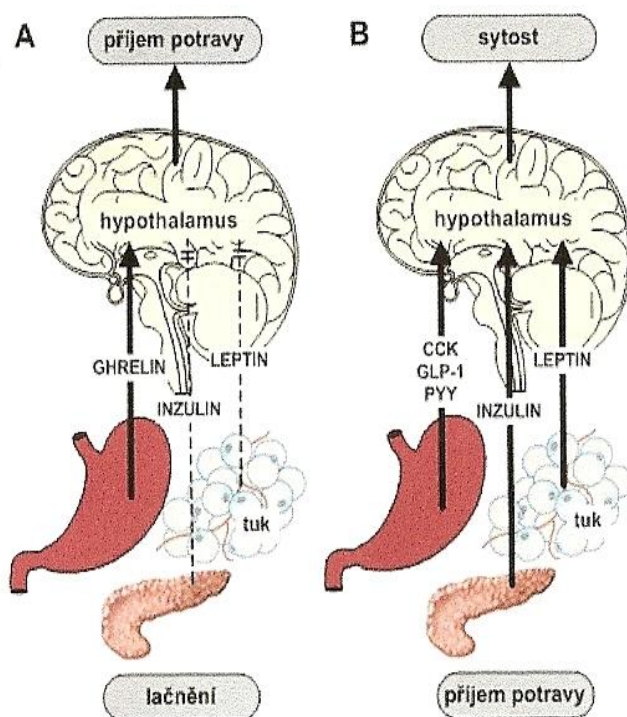
Leptin hormon tukové tkáně, který dlouhodobě moduluje krátkodobou signalizaci zprostředkovanou mediátory sytosti z GIT – cholecystokininem (CCK), glukagon-like peptid 1 (GLP-1) a peptid YY. Tyto peptidy sytosti spolu s chuťovými podněty a rozpětím stěny žaludku omezují při jídle množství přijímané potravy.

Peptid YY je hormon produkován tenkým střevem s anorexigenními účinky. Jeho plazmatická hladina na lačno i postprandiálně je snížena u obézních jedinců.

Cholecystokinin (CCK) se tvoří ve sliznici celého tenkého střeva. Jeho sekreci stimulují mastné kyseliny s dlouhým řetězcem. CCK vyvolává kontrakci

žlučníku, tlumí vyprazdňování žaludku a podporuje růst pankreatu a sekreci pankreatických enzymů. Uvádí se také, že lehce tlumí chuť k jídlu.

Glukagon-like peptid 1 (GLP-1) zpomaluje vyprazdňování žaludku, snižuje sekreci glukagonu, stimuluje inzulínovou sekreci. Za bazálních podmínek je koncentrace GLP-1 nízká, prudce roste po požití potravy.³¹



Obrázek 6 Periferní a centrální signalizace při regulaci příjmu potravy (podle studijních materiálů Lékařské fakulty Masarykovy univerzity)

Hedonistická regulace

Konzumace potravy nepředstavuje pouze fyziologickou funkci, ale je i doprovázena celou řadou příjemných pocitů (reward). Dochází k navození dobré nálady, celkovému zklidnění.

Složky hedonistické signalizace:

- Chuťová a čichová dráha do příslušných center (limbický systém, hypothalamus)

- Mozková kůra (prefrontální oblast)
 - Dopaminergní projekce ve ventrálním striatu a ostatních limbických strukturách hrají roli v rovnováze hedonickou hodnotou jídla a pocitem sytosti a chuti k jídlu. Působení na D₂ receptory hypotalamu tlumí pocit hladu a snižuje příjem potravy.
 - Limbický systém (amygdala) ve spolupráci s dalšími korovými i podkorovými centry navozuje pocit libosti a to spojováním vjemů a vyhodnocením informací z „vnějšího světa“ i z obsahu paměti. Patří sem např. hledání jídla v ledničce, aktivace parasympatiku se zvýšením gastrointestinální sekrece a motoriky.
- Neuromodulátory – endokanabinoidy. Biologické účinky endogenních ligandů kanabinoidního systému, zprostředkovávají kanabinoidní receptory CB₁ a CB₂. Receptory CB₁ se nacházejí zejména v CNS (hypotalamus), tukové tkáni, GITu a játrech a ve svalech. CB₂ jsou na imunokompetentních buňkách.
Nadměrná stimulace endokanabinoidního systému je spojena s vyšším příjmem potravy a ukládáním tuku.³²

Homeostatická a hedonistická regulace jsou vzájemně do značné míry nezávislé, velmi často charakter a množství jídla neodpovídá metabolickým potřebám.

3.1.3 Faktory ovlivňující vznik obezity

Psychosociální faktory mohou zvyšovat pravděpodobnost vzniku obezity. Psychický diskomfort, napětí a stres zvyšují riziko vzniku a rozvoje obezity. Mezi obézními pacienty jsou ve zvýšené míře popisovány afektivní poruchy, nižší subjektivně vnímaná kvalita života, pocity izolace, převažující depresivní prožívání.³³

Také pohled na průběh celého lidského života umožňuje vymezit určitá riziková období pro vznik a rozvoj nadváhy a obezity: prenatální a časné postnatální období, doba dospívání, těhotenství, klimakterium.¹⁴ Ženy, které byly gravidní, mají za 2 roky větší hmotnost ve srovnání s negravidními. Je

známo, že opakovaná těhotenství vedou k mnohem výraznějšímu zvýšení hmotnosti.³⁴

Je třeba podotknout, že existují endokrinní (Cushingův syndrom, hypotyreóza) a medikamentózně (viz tab.2) navozené obezity.

Farmakologická skupina	Mechanismus zvýšení tělesné hmotnosti
Kortikoidy	zřetelný nárůst příjmu potravy zvýšení hladiny krevního inzulinu
Alfa - blokátory	zadržování tekutin
Inzulin	zpomaluje metabolismus snížením hladiny krevní glukózy, ukládání glukózy v těle zvýšuje se příjem kalorií, aby se vyrovnala hypoglykemie
Thiazolidindiony	diferenciace adipocytů (tvorba adipocytů citlivých na inzulin v pokožní oblasti) zvýšení chuti k jídlu
Sulfonylurea	snížení glykosurie zvýšený příjem kalorií jako prevence hypoglykemie anabolický účinek na tukovou tkáň
Tricyklická antidepresiva	zvýšení chuti k jídlu blokací histaminových receptorů a 2C serotoninových receptorů
Valproát sodný	zvýšený příjem energie nebo snížený výdej zvýšení hladiny inzulinu a tím snížení hladiny glukózy
Lithium	hypothyroidismus příjem vysoce kalorických nápojů vlivem žízně otoky vliv na jaterní glukózu a metabolismus
Inhibitory MAO	stimulace chuti k jídlu

Tabulka 2 - Léky, které mohou vyvolat zvyšování tělesné hmotnosti (podle výukového materiálu spol. GlaxoSmithKline)

3.2 Vnitřní faktory

Obezita je výsledkem interakce faktorů prostředí a faktorů genetických. Genetické predispozice mohou být monogenního charakteru, ale většinou jsou polygenního charakteru a na vzniku obezity se podílí až z 50%.

3.2.1 Monogenní forma obezity

Monogenní formy obezity vznikají mutací jednoho genu. Vyznačují se nečasným vznikem a obvykle i stupněm závažnosti. Nejčastější příčinou obezity vzniklé mutací jednoho genu je mutace melanokortinového receptoru 4. typu (MC4R). Předpokládá se, že mutace MC4R by se mohla podílet 3-5% výskytu morbidní obezity v časném dětství.² Nejznámější z monogenních mutací je mutace genu leptinového receptoru a porucha genu β -adrenergního receptoru – tryptofan za arginin a tím snížení energetického výdeje.

3.2.2 Polygenní forma obezity

V současné době je známo přes 430 genů související s etiologií obezity pouze 15 genů se zabývají studie.³⁵ Tyto geny se neuplatňují samostatně, ale působí ve vzájemné interakci na určitém genetickém pozadí, navíc v kombinaci s různými vnějšími faktory jako je výživa, fyzická aktivita, stres, kouření, virové infekce, chemické toxiny v prostředí (interakce genotyp – prostředí).

Jedno z možných vysvětlení umožňuje teorie úsporného genotypu (thrifty genotype).⁵ Evolučně lidský genom spíše podporuje akumulaci tukové tkáně a brání jejímu odbourávání, proto signály nasycení jsou slabší než signály hladu. V průběhu dějin lidstva docházelo k vyselektování populace s úspornými geny, neboť jedinci, kteří byli nositeli neúsporných genů vymřeli. Lidský genom i přes změnu dostupnosti potravy není schopen se měnit a i v obezigenním prostředí má tendenci k zachování a hromadění energetických zásob.²

Již v roce 1977 studie na odděleně žijících jednovaječných dvojčat prokázala velkou podobnost tělesné hmotnosti navzdory rozdílným vnějším podmínkám. Rovněž hmotnost adoptovaných dětí odpovídá spíše biologickým než adoptivním rodičům.¹⁴

Množství a frekvence genových variant (polygenní) a interakce mezi nimi a mezi geny a prostředím (zvýšený energetický příjem, snížená fyzická aktivita, stres) určují individuální náchylnost ke zvýšení tělesné hmotnosti. Je známo několik genů, které vedou k rozvoji běžné obezity, protože ovlivňují tukovou hmotu, její distribuci, energetický výdej, koncentraci hormonů. Například některé heterozygotní varianty genu pro leptin snižují koncentraci leptinu, a tím

vedou k hromadění tukové tkáně. Gen pro inzulin ovlivňuje sekreci inzulinu, a tím i tělesnou hmotnost.²

4 RIZIKA SPOJENÁ S OBEZITOU

Obezita je významný rizikový faktor, který se podílí na vzniku a rozvoji závažných somatických onemocnění, tzv. komorbit (doprovodných zdravotních problémů). Mezi ně patří:

kardiovaskulární onemocnění

- hypertenze
- diabetes mellitus
- porucha metabolismu tuků
- metabolický syndrom
- poruchy pohybového aparátu (v důsledku nadměrného zatížení kloubů a páteře)
- kožní problémy (značné kožní laloky hlavně na břicho vytvářejí velké plochy pro vznik zapádky)
- hormonální nerovnováha (hyperestrogenismus, hyperandrogenismus u žen, hypogonadismus u mužů)
- hypoventilace a restrikce (Pickwickův syndrom)
- spánkové apnoe – rizika arytmií a náhlé smrti
- onkologické komplikace (karcinom kolorektální, pankreatu, ledvin, prostaty)
- psychické problémy

Obezita výrazně zkracuje život, hlavně po vzniku komplikujících onemocnění (kardiovaskulární, metabolická, onkologická). Existují studie, které prokazují vztah BMI k mortalitě. Již od BMI 25 postupně stoupá mortalita a při obezitě 3.stupně s BMI nad 40 je mortalita 3-4krát vyšší, což dokázaly nedávné studie v Korei a USA.³⁶

4.1 *Metabolický syndrom*

Vzájemné vztahy poruch a onemocnění, které jsou dnes zahrnovány pod pojem metabolický syndrom, byly známy již v šedesátých letech minulého století jako

hyperplastický syndrom či hyperplastická obezita.³⁷ V roce 1988 definoval Reaven metabolický syndrom jako kombinace hyperinzulémie, hyperglykémie, hypertriglyceridémie a hypertenze.

Nejnovější definice Evropské a Americké diabetologické společnosti z roku 2005: Základní podmínkou pro diagnózu metabolického syndromu je přítomnost abdominální obezity, charakterizována větším objemem pasu, definovaným různě pro různá etnika. V Evropě a USA se jako hranice uvádí > 94 cm u mužů a > 80 cm u žen. Dále je nutná přítomnost alespoň dvou ze čtyř následujících složek: triglyceridémie > 1,7 mmol/l, léčená hypertenze nebo krevní tlak > 130/85 mm Hg, glykémie \geq 5,6 mmol/l nebo oGTT ve 2. hodině 7,8 – 11 mmol/l nebo koncentrace lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL) cholesterolu < 1,3 mmol/l pro ženy a < 1,0 mmol/l pro muže.

U konkrétního pacienta však rozhodně neplatí, že by jeho rizika byla jiná, pokud kritéria metabolického syndromu o jednu složku splňuje či nesplňuje. U konkrétního pacienta dále platí, že složky metabolického syndromu mají rozdílnou důležitost. Například přítomnost diabetu zvyšuje kardiovaskulární riziko čtyřikrát více než přítomnost několika dalších složek dohromady.

U metabolického syndromu jsou dnes hlavní příčinou vzniku vlivy prostředí. Typická je absence pohybu a nadměrný energetický příjem, to vše je charakteristické pro sedavé zaměstnání. Tyto dva faktory zároveň působí typicky u jedinců, kteří mají v rodinné anamnéze složky metabolického syndromu – hypertenzi, diabetes a obezitu. Dodnes není jasné, zda může metabolický syndrom vzniknout i u jedince bez jakýchkoli genetických vloh.³⁸ Metabolický syndrom výrazně zhoršuje prognózu nemocných a vede ke zvýšenému riziku akcelerace aterosklerózy, rozvoje kardiovaskulárních komplikací, zvýšení celkové mortality, morbidity a rizika vzniku některých nádorů.³⁹

Výskyt metabolického syndromu je v zemích západní civilizace odhadován na 20-30%.⁴⁰ Podle české epidemiologické studie MONIKA provedené v naší populaci ve věku 25-64 let se metabolický syndrom vyskytuje u 24,4% žen a u 32,0% mužů.⁴¹

4.1.1 Inzulinová rezistence

Inzulinová rezistence nastává tehdy, když inzulin není schopen zajistit adekvátní využití glukózy v periferních tkáních, zejména ve svalech a játrech. V důsledku toho vzniká relativní hyperglykémie, následovaná nadměrnou sekrecí inzulinu z β -buněk Langerhansových ostrůvků, která vede k hyperinzulinismu.⁴² Metabolické důsledky inzulinové rezistence se týkají svalů, který trpí porušeným vstupem glukózy do buněk. V tuku, kde je lipolýza inhibována, tuková tkáň uvolňuje volné mastné kyseliny, které dále zhoršují inzulinorezistenci. Játra pak vlivem inzulinorezistence produkují větší množství glukózy.⁵

Mnoho faktorů, které jsou spojeny s obezitou (zvýšené hladiny volných mastných kyselin, snížené hladiny adiponektinu a zvýšené hladiny adipocytokinů) jsou zodpovědné za indukci inzulinové rezistence u obézních.³⁹

Inzulinorezistence spojená s metabolickým syndromem není vyjádřena jen periferně, ale projevuje se i v centrálním nervovém systému. Inzulin fyziologicky vedle anorektického působení ovlivňuje např. tonus centrálního sympatiku. Tachykardie přítomná u esenciální hypertenze je výsledkem centrální inzulinorezistence.²⁹

4.1.2 Diabetes 2. typu

je nejzávažnější složkou metabolického syndromu, i když nepostihuje všechny nemocné s tímto syndromem. Na vzniku tohoto onemocnění se podílí jak inzulinorezistence tak i dynamická porucha sekrece inzulinu. U diabetes vzniká změna neschopnosti suprimovat glukoneogenezi, dochází ke stoupajícímu využívání tuků a již zmíněnou kvantitativní a kvalitativní poruchu sekrece inzulinu. Přeměna glukózy v organismu se také mění. Klesá schopnost glukózu neoxidačně ukládat a bazálně oxidovat. Značné množství glukózy zůstává i v extracelulární tekutině diabetiků.⁵

Ve skupině obézních osob s BMI nad 35 bývá uváděna prevalence diabetu 2. typu kolem 60% (čím vyšší je BMI, tím vyšší je současný výskyt diabetu).³⁹

4.1.3 Dislipidémie

je typickým příznakem metabolického syndromu a lze uvést, že právě ona má velký význam jako zásadní rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění. Typická dislipidémie u metabolického syndromu je charakterizována hypertriglyceridemií, nízkou koncentrací HDL cholesterolem a prakticky „normální“ koncentrací lipoproteinů o nízké hustotě (LDL částic). Problém je nikoliv kvantita, ale kvalita LDL částic. Malé denzní částice (LDL- III), snáze pronikají arteriální stěnou, mají sníženou afinitu k LDL receptorům a snadno podléhají oxidaci, proto tyto částice mají velký aterogenní potenciál. Velmi významným ukazatelem rizika (přítomnost malých denzních LDL částic) je zejména u nemocných s metabolickým syndromem koncentrace apolipoproteinu B.⁴⁰

4.1.4 Hypertenze

vztah hypertenze a metabolického syndromu je vysvětlován řadou teorií. Byly nalezeny společné mechanismy rozvoje inzulinové rezistence (při metabolickém syndromu) a arteriální hypertenze. Hypertenze při inzulinorezistenci je způsobena kombinací mnoha mechanismů. Stav inzulinorezistence způsobují zvýšenou retenci sodíku a vody v ledvině a zvyšují aktivitu Na^+/H^+ pumpy v buněčné membráně. Zvýšená hladina intracelulárního sodíku vede ke zvýšené kumulaci intracelulárního Ca^{2+} . Vápník zvyšuje efektivitu elektromechanického převodu a tím zvyšuje kontraktilitu hladké svaloviny cév. Z toho vyplývá zvýšená periferní rezistence a rostoucí diastolický krevní tlak. Zvýšená hladina inzulinu také způsobí zvýšenou aktivitu sympatiku.⁴³

V epidemiologické studii Pilsen Longitudinal Study (PILS II), kde byly sledovány vzájemné vztahy hypertenze a složek metabolického syndromu, měli osoby s hypertenzí 2,5 - 6 x vyšší riziko obezity a 2-3x vyšší riziko hypertriglyceridemie. Hlavní komplikací hypertenze je výskyt centrálních mozkových příhod. Zvláště riziková je kombinace diabetu a hypertenze.^{5,44}

4.2 *Kardiovaskulární komplikace*

Extrémní kardiovaskulární riziko je přítomno hlavně u obézních diabetiků.

Ve skandinávské studii Botnia se prokázalo, že pacienti s metabolickým syndromem mají větší kardiovaskulární mortalitu než osoby bez metabolického syndromu (12,2% vs 2,2%).⁴⁵

4.3 *Psychosociální komplikace*

Obezita má vliv i na psychiku pacienta. Změna fyzických proporcí vede ke snížení sebedůvěry pacienta. Dochází ke změnám sociálních vztahů (vlivem šikanujících, zesměšňujících přístupů), které často vedou k pocitům viny a sebeodmítání.⁴⁶

Vztahy obezity a deprese jsou pravděpodobně zprostředkovány inzulinorezistencí. Jak již bylo zmíněno inzulinorezistence je hlavním projevem metabolického syndromu. Je známo, že inzulin se významně váže i centrálně a inzulinová rezistence typická pro androidní obezitu se vyskytuje i v mozku. Studie psychiatra Horáčka popisuje vztah mezi periferní inzulinovou rezistencí (tedy změnou přítomnou zejména ve svalech a játrech) a centrálními změnami serotoninergního systému (tedy reakcí v mozku). Byla zjištěna významná korelace mezi periferní inzulinovou rezistencí a centrálním deficitem serotoninergního systému.⁴⁷

4.4 *Gynekologické komplikace*

Ženské pohlavní hormony estrogeny, zasahují do rovnováhy lipolýzy a lipogeneze a ovlivňují tak rozložení tukové tkáně v organismu. Ženy mají vyšší koncentraci lipogenetického enzymu lipoproteinové lipázy ve femorálních adipocytech než v oblasti abdominální, což vede k přednostnímu ukládání tuku v nižších částech těla – gynoidní obezita. Gynoidní obezita souvisí s nižším výskytem kardiovaskulárních chorob u žen asi až do 50.věku života. Ale u obézních postmenopauzálních žen lze předpokládat vystupňované riziko kardiovaskulárních onemocnění.¹⁴

U obézních žen jsou častěji pozorovány poruchy ovulačního cyklu vedoucí k neplodnosti. V této souvislosti je často zmiňován syndrom polycystických ovárií, nejčastější příčina neplodnosti v důsledku hyperandrogenismu a anovulace. U obézních žen byla pozorována zvýšená sekrece androgenů ve vaječnicích a kůře nadledvin. Dochází také k vzestupu hladin testosteronu, cirkulující testosteron je za normálních podmínek asi z 66% vázán na sex-hormone-binding-globulin (SHBG). Hladina SHBG klesá s rostoucím BMI. Což má za následek opět vyšší koncentrace androgenů. Jedno z možných vysvětlení může být hyperinzulinismus. Studie ukazují inhibiční účinek inzulínu na syntézu SHBG v játrech. Omezení kalorického příjmu u obézních vede ke snížení sekrece inzulínu, tím je zvýšena syntéza SHBG a dojde k poklesu volného plazmatického testosteronu.¹⁴

Riziko komplikací během těhotenství je vysoké. Je zde riziko vzniku gestačního diabetes mellitus, hypertenze, které ohrožují jak matku tak i plod. Matčín diabetes může podporovat rozvoj inzulínové rezistence u plodu. Těhotenství obézních matek je přibližně 3krát častěji ukončeno císařským řezem.¹⁴

Obézní ženy i po menopauze mají vyšší hladiny estrogenů než ženy s normální hmotností. Příčinou je jak vyšší aktivita aromatázy v tukové tkáni, která se podílí na přeměně testosteronu na estradiol tak nižší hladiny SHBG, které indukují vyšší hladiny volného estrogenu. Hormony chrání obézní ženy před osteoporózou, na druhé straně nadměrná tvorba estrogenů zvyšuje riziko některých gynekologických nádorů (karcinom prsu, endometria).¹⁴

5 TERAPIE OBEZITY

5.1 Cíle terapie obezity

Terapie obezity vyžaduje komplexní přístup. Základním cílem léčby obezity je redukce hmotnosti, ale stejně důležitá je léčba doprovodných zdravotních problémů jako je hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, hyperlipidémie a další (viz kap. 4). Léčba obezity je přizpůsobena podle stupně nadváhy, věku pacienta, přidružených komplikací. Je důležité stanovení reálných cílů, člověk s obezitou druhého či třetího stupně většinou nedosáhne dlouhodobě normální

hmotnosti (BMI < 25), ale trvalý pokles tělesné hmotnosti o 5-10% vede k podstatnému snížení zdravotních rizik, tento hmotnostní úbytek je reálný pro každého pacienta. Součástí komplexní léčby je i psychologická péče, kde není důležitá hodnota BMI, ale jak hluboce pacient prožívá svou nadváhu (pocity méněcennosti, viny, studu..)

Základním předpokladem úspěšné léčby obezity je dostatečná motivace pacienta, vypracování individuálního léčebného plánu, stanovení reálných cílů a pravidelná kontrola efektivity zvoleného postupu. Pacient bývá motivován k léčbě obezity ze zdravotních, estetických nebo společenských důvodů.^{1,4,5,48}

5.2 *Komplexní terapie obezity*

Předpokladem léčby obezity je nutné dosáhnout dlouhodobě negativní energetické bilance, a to snížením příjmu energie z potravy se současným zvýšením energetického výdeje tělesnou aktivitou. Léčba obezity tedy zahrnuje:

- nízkoenergetickou dietu
- pohybovou aktivitu
- behaviorální intervenci
- farmakoterapii
- chirurgickou léčbu
- jiné metody (gastrické balóny)

Při léčbě obezity se začíná prvními třemi metodami, při nedostatečné účinnosti základní léčby se přidá farmakoterapie. Chirurgická léčba má své specifické indikace.⁴⁹

5.2.1 Dietní léčba

Léčba obezity spočívá ve změně vyživovacích zvyklostí. Uplatňuje se zde nízkokalorická dieta s vyváženým složením jednotlivých základních živin. Optimální redukční dieta by měla mít snížené množství nasycených tuků, vyšší obsah mononenasycených a polynenasycených tuků. Zvýšené množství zeleniny, luštěnin a sacharidů s nízkým glykemickým indexem (škroby nevyvolávající postprandiální hyperglykémii a inzulinovou rezistenci), snížený obsah soli a omezené množství alkoholu. Redukční dieta by měla obsahovat

15% bílkovin, 20-30% tuků, 55-60% sacharidů.⁵⁰ Omezovány by měli být hlavně nasycené tuky a tuky obsahující trans mastné kyseliny. V USA se označuje obsah trans mastných kyselin v potravinách.

Příznivé účinky mají PUFA, což potvrzuje studie Fyziologického ústavu Akademie Věd, kdy vlivem ω -3 PUFA z mořských ryb dochází k nižšímu hromadění tuku.⁵¹

Základem dietních opatření je snížení energetického příjmu o 1500-2000 kJ/den, to by mělo mít vliv na snížení hmotnosti asi o 0,5 kg týdně. Příprava takového jídelníčku vyžaduje výpočet dosavadního příjmu energie. Nebo je možné odhadnout potřebný energetický příjem podle naléhavosti redukce, věku, pohlaví a fyzické aktivity obézního jedince. Téměř vždy se to jsou hodnoty pod 6000 kJ/den.

Velmi přísné nízkoenergetické diety (VLCD) jsou to instantní směsi s energetickou hodnotou nižší než 3500 kJ/den. Jejich základem je odtučněná mléčná (výjimečně vaječná) bílkovina, obsahují maximálně 50 g komplexním sacharidů, esenciální mastné kyseliny, vitaminy a minerály. Zvýšená tvorba ketolátů v průběhu VLCD pomáhá tlumit pocit hladu. Při dodržování VLCD je nutný dostatečný přívod tekutin (2-3 l). Tento druh diety je indikován zejména k léčbě pacientů s těžší obezitou s BMI > 35, u kterých je nutný rychlejší hmotnostní úbytek, tzn. u pacientů před chirurgickými výkony, u pacientů s diabetem na vysokých dávkách inzulínu, u osob se závažnými kardiovaskulárními komplikacemi. Pokud VLCD je jediným zdrojem výživy, měla by být podávána za hospitalizace. Nevýhodou VLCD je, že pacienta nenaučí správným stravovacím návykům. Nejsou doporučovány po dobu delší než 16 týdnů. Kontraindikovány jsou u pacientů s vředovou chorobou, krátce po infarktu myokardu, při jaterních a ledvinných onemocnění, tumorů, graviditě a laktaci, u pacientů s depresí.^{48,49,50}

V porovnávací studii diet, která byla provedena na univerzitě ve Stanfordu a uveřejněna v Journal of American Medical Association se potvrdilo, že hlavní podíl na zhubnutí má dodávání kvalitních bílkovin v dostatečném množství spolu s vitaminy a stopovými prvky, což splňují diety podobné Atkinsově.⁹

Ve studii byly porovnávány čtyři vybrané diety z nichž u Atkinsovy diety byl největší úbytek hmotnosti. K porovnání byly zvoleny následující diety: Atkinsova dieta omezující příjem sacharidů, Ornishova dieta omezující tuky, Zone dieta omezující příjem potravin s vysokým glykemickým indexem a zvyšující přívod bílkovin a behaviorální lifestylová LEARN dieta.⁹

5.2.2 Fyzická aktivita

Pravidelná fyzická aktivita představuje nejpřirozenější obranu proti hromadění tukové tkáně. Na rozdíl od omezování příjmu energie, kterému se organismus účinně brání, fylogeneticky jsme proti nedostatku poměrně odolní pohybová aktivita nevede k žádné podstatné adaptaci.

Při léčbě obezity se doporučuje hlavně aktivita aerobního typu, nejméně 4x - 5x týdně po dobu 30-45 minut s intenzitou 60-70% maximální tepové frekvence. U obézních je nejvhodnější chůze, plavání, jízda na kole, kde je snížena zátěž pohybového aparátu.

Pravidelný pohyb je důležitý při udržení dosaženého hmotnostního úbytku, příznivě ovlivňuje řadu metabolických komplikací, snižuje u obézních inzulinovou rezistenci a hyperinzulémii, má vliv na snížení hypertenze, hladiny triacylglycerolů a zvýšení hladiny HDL-cholesterolu, což se projeví ve snížení celkové mortality i mortality z kardiovaskulárních příčin. Prognóza fyzicky zdatného jedince (fit-fat) je dokonce s ohledem na onemocnění srdce a cév lepší než prognóza štíhlého, který vůbec necvičí (unfit-unfat).^{1,48,50,52}

5.2.3 Behaviorální intervence

tento přístup vychází z toho, že nevhodné jídelní a pohybové návyky, které se podílejí na vzniku obezity, jsou naučené a je možné je odnaučit.

Rozdíl mezi obézním jedincem a jedincem s normální hmotností je hlavně v jídelním chování. Obézní jí častěji sladká jídla, má zvýšenou frekvenci žvýkání, rychleji polykají sousta, jedí při současně jiné činnosti, mají sníženou frekvenci a nepravidelnost konzumované potravy. Často dochází k vynechání snídaně, větší porce s vysokou energetickou denzitou jsou konzumovány hlavně večer, v noci se obézní budí hlady. Obézní neregulují příjem potravy na podkladě endogenních signálů, spíše reagují na zevní stimuly. Projevuje se to od raného dětství, může to souviset se vztahem matka-dítě, kdy matka reaguje

na jakýkoliv projev nespokojenosti dítěte krmením. Jídlo začíná mít emocionální podtext, slouží jako odměna, v dospělosti jídlo může sloužit k odbourávání stresu, zvýšení sebedůvěry.³³

V kognitivně – behaviorální psychoterapii (KBT) se klade cíl na odstranění či zmírnění nevhodných návyků, i když v novější KBT se bere v úvahu i celková struktura osobnosti. KBT vychází z teorie, že příčinou obezity je nevhodné chování (chybné stravovací a pohybové návyky) a myšlení, které je naučené a udržované vnějšími a vnitřními faktory. V terapii se může jedinec toto chybné chování a myšlení odnaučit, může se naučit novým, vhodnějším způsobům řešení problému. Terapie se provádí buď individuálně nebo častěji v redukčních klubech.⁵

Na 3. interní klinice, 1.LF UK byla provedena studie, jejímž cílem bylo ověřit účinnost krátkodobé skupinové KBT z hlediska redukce hmotnosti a jejího dopadu na změnu kvality života u obézních žen. Do studie bylo zahrnuto 145 žen ve věku od 20 do 70 let s průměrným BMI 30,4. Tato skupina žen nebyla léčena na obezitu. Krátkodobá skupinová KBT vedla k poklesu tělesné hmotnosti a došlo k celkovému zlepšení kvality života (dle dotazníku „The Impact of Weight on Quality of Life-Lite“).⁵³

5.2.4 Farmakoterapie

Farmakoterapie obezity by měla být nedílnou součástí komplexní léčby, která zahrnuje nízkonoenergetickou dietu, zvýšenou pohybovou aktivitu a kognitivně behaviorální změnu životního stylu. Základním cílem farmakoterapie obezity je dlouhodobý pokles hmotnosti vedoucí ke snížení komplikací a mortality metabolického syndromu. Rychlejší a větší úbytek váhy po aplikaci antiobezitik zvyšuje motivaci pacientů k dodržování redukčního programu, zejména u jedinců, u nichž byl tento program málo účinný.⁵⁴

Dříve se ke snížení hmotnosti podávaly látky s diuretickým a projímavým účinkem. V 19.století se užívaly tyreoidální extrakty, docházelo nejen k redukci tukových zásob, ale i k redukci beztukové hmoty. Neosvědčily se i díky kardioexcitačním účinkům. Od 50.let 20.století dominovaly v léčbě obezity deriváty amfetaminu, které působily jako anorektika prostřednictvím

noradrenergního a dopaminergního mechanismu. Vzhledem k centrálně stimulačním a kardioexcitačním účinkům byla většina preparátů postupně stažena. Nové preparáty ovlivňovaly regulační mechanismy příjmu potravy serotoninergním mechanismem. Serotoninergně působící fenfluramin a dexfenfluramin se užívali od 70.let. Dexfenfluramin se užíval i k dlouhodobé terapii obezity. Ale v červenci 1997 byly staženy z distribuce, z důvodu výskytu chlopenních vad. Chlopenní vady se vyskytly hlavně u kombinace fenfluraminu a phenterminu (v USA označované „phen-fen“). Fentermin jako inhibitor degradace serotoninu potencoval serotoninergní účinky fenfluraminu, což bylo jednou z příčin chlopeních vad. Poté v průběhu dalších tří měsíců, nebyl v USA k dispozici přípravek, který by byl určen k dlouhodobé terapii obezity. Až do listopadu 1997, kdy FDA schválila a registrovala sibutramin. O dva roky později v dubnu 1999 byl FDA schválen orlistat k dlouhodobé terapii obezity. V České republice byl sibutramin uveden na trh v roce 1999 pod názvem Meridia[®] (2006 Zentiva – Lindaxa[®]) a orlistat v roce 1998 pod názvem Xenical[®].^{5,55}

V roce 2006 byl zaregistrován centralizovanou procedurou pro všechny státy EU přípravek rimonabant pod názvem Acomplia[®]. Rimonabant je selektivní antagonist kanabinoidního (CB1) receptoru. Endokanabinoidní systém má vliv na energetickou homeostázu, na glukózový a lipidový mechanismus a tělesnou hmotnost a v neuronech mezolimbického systému ovlivňuje příjem chuťově velmi příjemných, sladkých nebo tučných jídel. U pacientů s obezitou je obvykle přítomna zvýšená aktivita endokanabinoidního systému. Blokáda CB1 receptorů rimonabantem tlumí zvýšenou aktivaci endokanabinoidního systému s následným snížením příjmu potravy, s poklesem hmotnosti a zlepšením metabolického profilu.

V době registrace přípravku Acomplia[®] již byly známy jeho nežádoucí účinky jako jsou deprese, poruchy spánku, úzkost a agrese. Ale v poregistračním období bylo zjištěno riziko psychiatrických nežádoucích účinků u pacientů léčených rimonabantem dvojnásobné oproti neléčeným pacientům. Rizika léčby převyšovala její přínosy, tak Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) pozastavila registraci ve všech státech EU.⁵⁶

5.2.4.1 Indikace

Léčba antiobezitiky je indikována u pacientů s BMI ≥ 30 nebo u pacientů s BMI ≥ 27 , jsou-li přítomny závažné zdravotní komplikace obezity. Národní institut pro onemocnění srdce, plic a krve spolu s Národním úřadem pro potraviny a léky (FDA) zahrnuly do doporučení užití antiobezitik i jedince s poměrně nízkým BMI (27), jelikož jedinci s komorbiditami podmíněné obezitou jsou vystaveny v důsledku své nadváhy většímu nebezpečí. Naopak u jedinců s BMI pod 25 platí, že nebezpečí vyplývající z užívání antiobezitik je větší než jakýkoli jejich přínos, neboť tito lidé nejsou svou hmotností ohroženi nijak významně. V současnosti je léčba antiobezitiky indikována u dospělých pacientů a nedoporučuje se aplikovat u dětí, mladistvích a u pacientů ve věku nad 65 let. U dětí starších více než 12 let FDA v roce 2003 povolil k léčbě obezity orlistat a sibutramin. U pacientů starších 65 let chybějí studie potvrzující účinnost a bezpečnost léčby antiobezitiky a je třeba vzít v úvahu možné změny v cílových (CNS,GIT) tkáních antiobezitik, které souvisí s věkem. Hmotnostní pokles a jeho udržení ovlivňuje ve stáří také snížený energetický výdej.^{55,57,58}

Vlastnosti, které by měli mít léky používané k farmakoterapii obezity, jsou tyto: měli by redukovat tukovou tkáň, a to hlavně viscerálního tuku, příznivě ovlivňovat rizikové faktory kardiovaskulárních a metabolických onemocnění, neměly by mít výrazné vedlejší účinky, měli by mít známý mechanismus působení a interakce s jinými léky, vykazovat dlouhodobou účinnost a bezpečnost podávání a měli by být bez rizika závislosti.⁴⁹

5.2.4.2 Mechanismus působení léčiv k léčbě obezity

Léky určené k léčbě obezity můžeme rozdělit do těchto skupin:

- Centrálně působící látky
 - Látky uvolňující noradrenalin a dopamin
(*fentermin, diethylpropion, fendimetrazin* *)
 - Látky blokující zpětné vychytávání noradrenalinu
(*mazindol* *)
 - Látky uvolňující serotonin
(*Fenfluramin* *, *dexfenfluramin* *)

Nové přístupy k farmakoterapii obezity

- Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
(*sibutramin*)
 - Blokátory endokanabinoidních receptorů
(*rimonabant*)*
- Látky omezující příjem živin – inhibitory pankreatické lipázy *orlistat*
 - Termogenní farmaka
(*efedrin + kofein*)
 - Látky bez průkazu účinnosti
(*chrom, chitosan, garcinie, ...*)

*vzhledem k nežádoucím účinkům staženy z trhu nebo pozastavena registrace

5.2.4.3 V současnosti používaná antiobezitika v EU

Centrálně působící antiobezitika

Centrálním působením se rozumí ovlivnění specifických neuronů ve ventromediálním a laterálním hypotalamu – centrum sytosti.

Fentermin (Adipex retard[®], tbl á15 mg)

Strukturou je velmi podobný noradrenalinu. Mechanismem účinku je centrální dopaminergní a noradrenergní efekt, který vede ke snížení chuti k jídlu. Nežádoucí účinky vyplývají s noradrenogenního efektu – nespavost, nervozita, sucho v ústech, tachykardie, zvýšení krevního tlaku, plicní hypertenze. Z důvodu většího výskytu nežádoucích účinků není doporučován v zemích Evropské unie. Nemá se používat déle než tři měsíce 1 tableta denně při snídani. Dlouhodobá léčba může způsobit farmakologickou toleranci, závislost a velmi vzácně u predisponovaných pacientů těžké psychotické onemocnění. Kontraindikace tohoto preparátu jsou léčba inhibitory monoaminoxidázy, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, plicní hypertenze, těžká arteriální hypertenze, kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární onemocnění, hyperthyreóza, feochromocytom, glaukom, adenom prostaty, renální insuficience. Proto jej u značné části nemocných s komplikacemi obezity nelze podat. V současnosti již není mnoho důvodů k jeho předepisování (viz tab. 3)

29,48,59

rok	balení celkem	finance celkem
2004	90 805	62 701 185,20
2005	129 005	88 998 646,88
2006	190 660	130 970 526,67
2007	129 668	89 278 954,00
2008	138 861	90 433 423,68

Tabulka 3 - Spotřeba léku Adipex[®] 100x15 mg v České republice (podle databáze SUKLu)

Novějším lékem a v celém světě v rozsáhlých studiích prověřeným je **Sibutramin** (Meridia[®] tbl á10, á 15 mg, v EU pod názvem Reductil[®], Zentiva-generikum Lindaxa[®], viz tab. 4, 5). Chemicky není příbuzný amfetaminu jako fentermin, je to arylbutylcykloalkylamin. Sibutramin působí jako selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu v centrální nervové soustavě. Důsledkem inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu je mírné termogenní působení, na zvýšení výdeje energie se podílí také ovlivnění α -adrenergních a především β_3 -adrenergních receptorů. Sibutramin nepůsobí zvýšené uvolňování serotoninu s prox. neuronů, takže nehrozí serotoninový syndrom, nevede ke zvýšení uvolnění dopaminu v CNS, proto není jeho podání spojeno ze vznikem návyku, nemá ani sedativní účinky.^{60,61}

Sibutramin je indikován v léčbě obezity a také nadváhy, pokud je provázána kardiovaskulárními či metabolickými rizikovými faktory (hypertenze, dislipidémie, diabetes, obezita v rodinné anamnéze). Sibutramin je obvykle podáván v dávce 10 mg jednou denně ráno, při nedostatečném účinku zvyšujeme dávku na 15 mg denně.

Nežádoucí účinky se objevují zpravidla na počátku léčby. Jejich závažnost a četnost časem mizí. Nežádoucí účinky nejsou závažné, může se vyskytnout zácpa, sucho v ústech, nespavost, bolesti hlavy, závratě, tachykardie.

Bezpečnost podávání sibutraminu a účinek byl prokázán na více než 100 klinických studiích ve kterých bylo zařazeno přes 20 tisíc pacientů. Klinické studie byly prováděny i v České republice.

Studie STORM, kdy byl sibutramin podáván v dávce 10 mg/den více než 600 osobám s BMI 30-45, po dobu 6 měsíců v kombinaci se stravou s energetickým obsahem o 2500 kJ nižším než strava, která u nich udržuje stabilní váhu. U

osob, které snížily váhu o více než 5%, byl podáván sibutramin dalších 18 měsíců. Studie prokázala významný pokles hmotnosti, ale i její udržení po dobu dvou let, současně došlo i příznivému ovlivnění krevních lipidů.^{54,61}

Studie MERIDIOS, kdy byla sledována účinnost sibutraminu na české populaci také dokázala u obézních účinné snížení hmotnosti, u obézních diabetiků došlo ke zlepšení kompenzace diabetu, po dlouhodobé terapii u většiny pacientů sibutramin snižoval krevní tlak.⁶²

V současné době studie SCOUT ověřuje hypotézu zda podávání sibutraminu s úpravou životního stylu může snižovat kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem. V prvním šesti týdnech byla studie zaměřena na bezpečnost podávání sibutraminu, byla prokázána dobrá snášenlivost a výrazný klinický účinek i u pacientů se zvýšeným rizikem.⁶³

Sibutramin je kontraindikován při léčbě inhibitory monoaminoxidázy a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, u psychických onemocnění, u těžších ICHS provázené selháváním a arytmiemi, u pacientů po CMP, při těžších poruchách jaterních a ledvinných funkcí, těhotenství, laktace.

rok	balení celkem	finance celkem
2004	2 957	23 682 762,55
2005	6 536	39 516 997,39
2006	33 563	67 454 779,64
2007	41 971	74 889 931,65
2008	54 379	98 284 591,04

Tabulka 4- Spotřeba léku Meridia® 98x15 mg v České republice (podle databáze SUKLu)

rok	balení celkem	finance celkem
2006	7 726	10 711 065,91
2007	19 735	24 896 933,22
2008	28 249	38 478 772,10

Tabulka 5 - Spotřeba léku Lindaxa® 98x15 mg v České republice (podle databáze SUKLu)

Látka omezující využití živin živin – na bázi enzymatické blokády

Orlistat (Xenical[®] tbl á 120 mg, viz tab.6) je to tetrahydrolipostatin, derivát lipstatinu, produktem bakterie *Streptomyces toxytricini*. Orlistat působí lokálně v tenkém střevě a nemá systémový účinek. Orlistat se aktivně váže na střevní lipázu v zažívacím traktu, a tím snižuje cca o 30% vstřebávání tuku z trávicí trubice. Nevstřebaný tuk odchází stolicí.

Orlistat by měl být užíván bezprostředně před, v průběhu, nebo do jedné hodiny po každém hlavním jídle, v dávce 3x denně 1 tobolka á 120 mg. Pokud jídlo neobsahuje žádný tuk, měla by být i vynechána dávka orlistatu.⁶⁴

Přednostně by měl být orlistat podáván pacientům, kteří nejsou schopni dostatečně omezit příjem tuků v dietě.

Orlistat je kontraindikován u pacientů s chronickým malabsorpčním syndromem, u pacientů s cholestázou, laktace. Mezi nežádoucí účinky patří dyspepsie, častější nucení spojené s vyprazdňováním mastné stolice, flatuence, orlistat může ovlivnit účinek antikoagulancií např. warfarinu.^{50,64} Výskyt nežádoucích účinků v zažívacím traktu může u pacientů užívajících orlistat přispět k pečlivějšímu dodržování dietních omezení.⁶⁵

Účinnost orlistatu byla ověřována v klinických studiích. Například ve čtyřleté studii XENDOS byl prokázán významně vyšší pokles hmotnost po podání orlistatu ve srovnání s placebem. Výsledky z této studie ukázaly, že dosažený hmotnostní úbytek oddálil rozvoj diabetu 2.typu v průběhu studie, u pacientů s porušenou glukózovou tolerancí. Byl prokázán pokles dávky inzulínu u diabetiků, pokles dávky perorálních antidiabetik. Došlo ke zlepšení lipidového spektra a lepší kompenzace hypertenze.^{54,66} Průměrné hladiny vitaminů rozpustných v tucích a beta-karotenu zůstaly během dvouletého užívání orlistatu v rámci normálních hodnot.⁶⁵

rok	balení celkem	finance celkem
2005	30 251	65 923 224,58
2006	23 823	36 788 363,89
2007	33 848	47 477 511,06
2008	24 013	34 950 270,58

Tabulka 6 - Spotřeba léku Xenical[®] v České republice (podle databáze SUKLu)

Orlistat je nyní k dispozici pouze na lékařský předpis, ale od dubna 2009 by měl být ve státech EU jako volně prodejný lék (OTC), kapsle s obsahem 60 mg orlistatu pod názvem Alli[®] uvede na trh farmaceutická společnost GlaxoSmithKline, která dostala v lednu 2009 povolení od EMEA. Jde o první lék ze skupiny antiobezitik, který bude dostupný bez lékařského předpisu. Ve Spojených státech je Přípravek Alli[®] dostání od roku 2007. Doporučené dávkování přípravku Alli[®] je 60 mg 3krát denně, v průběhu jídla. Užívání přípravku musí být doprovázeno nízkokalorickou dietou, obsahující maximálně 30% energetické hodnoty ve formě tuků.

Termogenní farmaka

Kofein (50 až 200 mg) + **efedrin** (20mg) (Elsinorské prášky), v USA Metabolite 356 R v němž je zdrojem efedrinu efedra a zdrojem kofeinu guayana. Kombinace kofeinu a efedrinu 1krát až 3krát denně má kombinovaný účinek, jednak termogenní, jednak tlumí chuť k jídlu noradrenergním působením. Na rozdíl od sibutraminu neexistují spolehlivé důkazy o jejich účinnosti. A vzhledem k obsahu efedrinu je zde riziko závislosti. Elsinorské prášky byly ještě před třemi lety uváděny v doporučených postupech pro léčbu obezity pro praktické lékaře. Pro rizikovost je dnes od nich opouštěno.^{48,49}

5.2.4.4 V současnosti používaná antiobezitika ve světě

Ve Spojených státech jsou registrovány kromě přípravků Adipex P[®](Fastin[®]), Meridia[®], Xenical[®](Alli[®]), ještě přípravek Tenuate[®].

Diethylpropion (Tenuate[®] tbl á 25mg, á 75mg) amin, strukturou podobný amfetaminu, sympatomimetikum. Patří do skupiny anorektik. Je určen ke krátkodobé léčbě obezních pacientů s BMI ≥ 30 . Krátkodobá léčba nepřesahující tři měsíce je z důvodu rizika vzniku závislosti. Diethylpropion by se měl užívat tbl. 25 mg 3krát denně, hodinu před jídlem a tbl. s postupným uvolňováním 75mg 1krát denně, během dopoledne.

Kontraindikace tohoto preparátu jsou inhibitory monoaminoxidázy, plicní hypertenze, arteriální hypertenze, hyperthyreóza, glaukom. Nežádoucí účinky vyplývají ze sympatomimetického účinku nespavost, nervozita, sucho v ústech, tachykardie, zvýšení krevního tlaku.^{67,68}

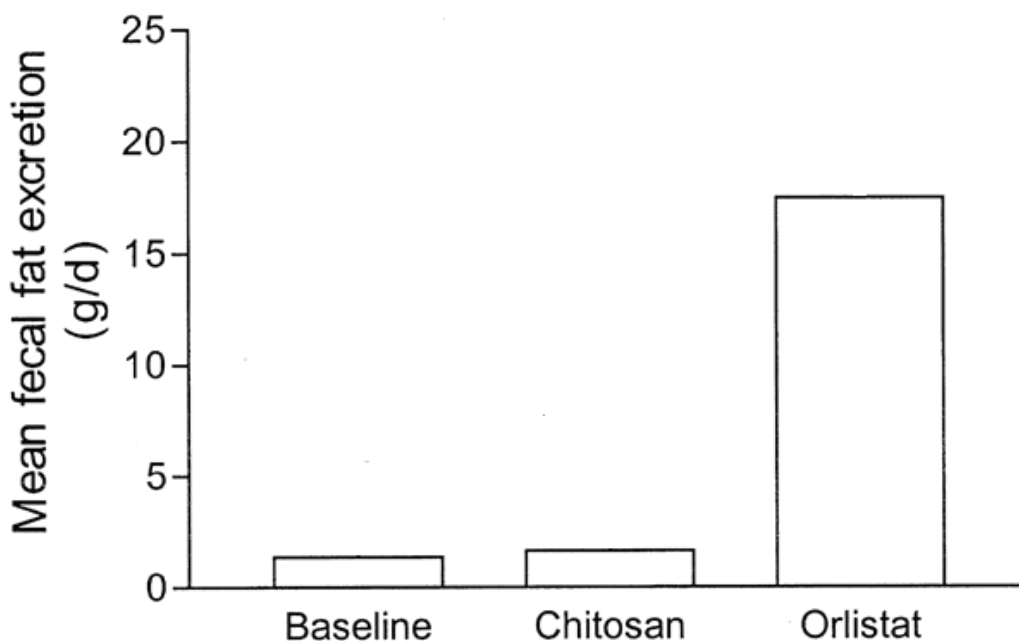
V Austrálii jsou registrována jako antiobezitika tyto účinné látky: fentermin, sibutramin a orlistat.

5.2.4.5 Látky bez průkazu účinnosti – potravinové doplňky

Na trhu je bez předpisu distribuována řada přípravků, které působí proti obezitě a jsou charakteru rostlinných výtažků, žádná se studií neprokázala jejich účinnost.

α - lipoová kyselina je dithiooktanová kyselina, nebo také vitamin B₁₃. Významný antioxidant . Podporuje látkovou výměnu.

Chitosan je polysacharid, vyráběný z chitinu, který je obsažen ve vnějších kostrách koryšů. Údajně snižuje absorpci tuků. Studie srovnávající účinek chitosanu při absorbování tuku z potravy s orlistatem prokázala, že chitosan nejevil žádné absorpční účinky. Naproti tomu orlistat 120mg zvýšil exkreci tuku stolicí o více než 16mg/den (viz graf 1).⁶⁹



Graf 1 - Porovnání množství tuku ve stolici po podání chitosanu a orlistatu (podle Guercioliho, 2001)

Chrom je základní minerál a spolupůsobící faktor inzulínu, který údajně snižuje procento tělesného tuku a zvyšuje metabolismus.

Garcinia cambogia je keř rostoucí v jihovýchodní Asii. Také známý jako Tamarind malabarský. Extrakt ze slupek plodů garcinie obsahuje kyselina hydroxycitronovou. Některé zdroje uvádějí, že potlačuje chuť k jídlu a syntézu de novo mastných kyselin.

Glucomannan je polysacharid nacházející se v kořenu konjaku (*Amorphophallus konjac*, zmiřovec). Jedná se o rozpustnou vlákninu, která může podporovat pocit sytosti.

Guar gum je polysacharid galaktomanan. Získává se z endospermu semene rostliny podobné fazoli - *Cyamopsis Tetragonoloba*. Vlákna, která také může podporovat pocit sytosti.

Psyllium je vlákna ze semen rostliny *Plantago psyllium* nebo *Plantago ovata*, běžně známých jako plantain.

Synefrin je alkaloid z oplodí citroníku hořkého (*Citrus aurantium*). Strukturou je podobná adrenalinu, proto má řadu účinků sympatomimetik působí termogeně a zvyšuje krevní tlak.

Yerba maté je stálezelený strom Jižní Ameriky. V potravinových doplňcích na hubnutí bývá v kombinaci s guayanou.

5.2.5 Chirurgická léčba obezity

Chirurgické léčení obezity má více než padesátiletou historii a v současné době představuje nejúčinnější terapeutický přístup k závažné a těžké obezitě.

Současná nabídka bariatrických výkonů zahrnuje jednak výkony restriční, které navozují časný pocit sytosti zmenšením objemu žaludku, jednak výkony kombinované, které navíc omezují využití živin. V Česku se provádějí hlavně restriční operace, zejména laparoskopická adjustabilní bandáž a nověji tubulizace žaludku.⁴⁸

Ve Spojených státech amerických je poměr restričních a malabsorpčních výkonů téměř obrácený. Jelikož obliba konzumace vysoce kalorických potravin a nápojů typu „fast food“ je mnohem větší než v Evropě. Váhové úbytky po malabsorpčních výkonech jsou takovým stravováním méně ovlivněny. Bandáže

žaludku navíc vyžadují i užší a dlouhodobou pooperační spolupráci nemocného s lékařem (viz tab.7).³

gastrická bandáž		gastrický bypass	
klady	nevýhody	klady	nevýhody
minimálně invazivní	obecně nižší váhové úbytky	rychlejší a výraznější váhové úbytky	1-3% závažných komplikací
relativně technicky snadná	vyžaduje přísnou pooperační spolupráci	nevyžaduje tak přísnou pooperační spolupráci	velmi obtížné reoperace
v případě potřeby většinou snadná reoperace	výrazná omezení množství jídla	méně výrazné omezení množství jídla	určitý stupeň malabsorbce - často doživotní nutnost náhrady vitamínů a minerálů
pooperační možnost ambulantní regulace	nepříliš vhodná pro jedlíky sladkého	dovoluje částečně i příjem sladkých potravin	

Tabulka 7 - Porovnání základních restričních a malabsorpčních výkonů, (podle Freda M)

Indikace pacientů k bariatrickým výkonům

Na indikaci k chirurgické léčbě by se měl podílet internista – obezitolog, dietolog, klinický psycholog a bariatrický chirurg. Základním indikačním kritériem je BMI. Pacientů s BMI mezi 35 a 40 je další podmínkou komorbidita, která vyžaduje redukci váhy. U pacientů s BMI > 40 postačuje nadměrná hmotnost k indikaci výkonu. Dalším kritériem je věk, v České republice je zdravotními pojišťovny akceptován věk mezi 18 a 65 lety. Vyjíměčně mohou být indikováni k zákroku pacienti ve věku 15. – 18. Také se

hodnotí podrobně anamnéza se zaměřením na obezitu, vývoj hmotnosti od narození, dietní pokusy, léčba antiobezitiky, jídelní zvyklosti. Ve většině případů je prováděna laparoskopicky.⁷⁰ Mezi kontraindikace patří žaludeční i duodenální vřed, zánětlivá onemocnění GIT, abnormality žaludku a jícnu, těhotenství, psychické poruchy.

Bandáž žaludku – principem operace je zaškrcení žaludku do tvaru přesýpacích hodin, vznikne tak malá proximální část žaludku o objemu do 25 ml. Dnes se používá hlavně bandáž adjustabilní, což umožňuje pooperačně regulovat stupeň zaškrcení. Výsledkem této operace je pocit brzkého nasycení. Pocit nasycení zůstává i několik hodin po jídle, než potrava projde zúženou částí. Je nutné se vyvarovat energeticky vydatných tekutin a kašovitě stravy.

Tubulizace žaludku při, kterém dochází k odstranění velkého zakřivení žaludku a vznikne žaludek ve tvaru trubice. Po tomto zákroku si pacient musí hlídat velikost porcí, aby nedošlo k roztažení zbylé části žaludku.

Gastrický bypase patří mezi malabsorbční výkony, kdy se větší část žaludku a duodena vyřadí z pasáže, to vede ke snížení vstřebávání živin. Po tomto výkonu se doporučuje doživotně hradit některé minerály a vitamíny.

Gastrické balóny tato metoda není plně přijata obezitologickou obcí jako plnohodnotná možnost léčby obezity, zatím jsou indikovány hlavně u superobézních pacientů s BMI nad 50 jako příprava před bandáží žaludku. Tento výkon není hrazen ze zdravotního pojištění.

Ve Spojených státech není používání intragastrických balónů povoleno.

V současné době jsou na trhu k dispozici dva typy balónů – plněny vzduchem nebo plněný tekutinou.

Balóny plněny tekutinou – do žaludku se zavede silikonový balón naplněn roztokem. Balón volně plave v žaludku, jeho velikost brání dalšímu postupu do duodena či regurgitaci do jícnu. Pacientovi tak navozuje pocit sytosti, zmenšuje volný objem žaludku, a tudíž snižuje příjem potravy. V žaludku se balón nechává po dobu 6 měsíců, během níž si pacient vytváří nové stravovací návyky, které snadněji dodržuje po vytažení balónu.

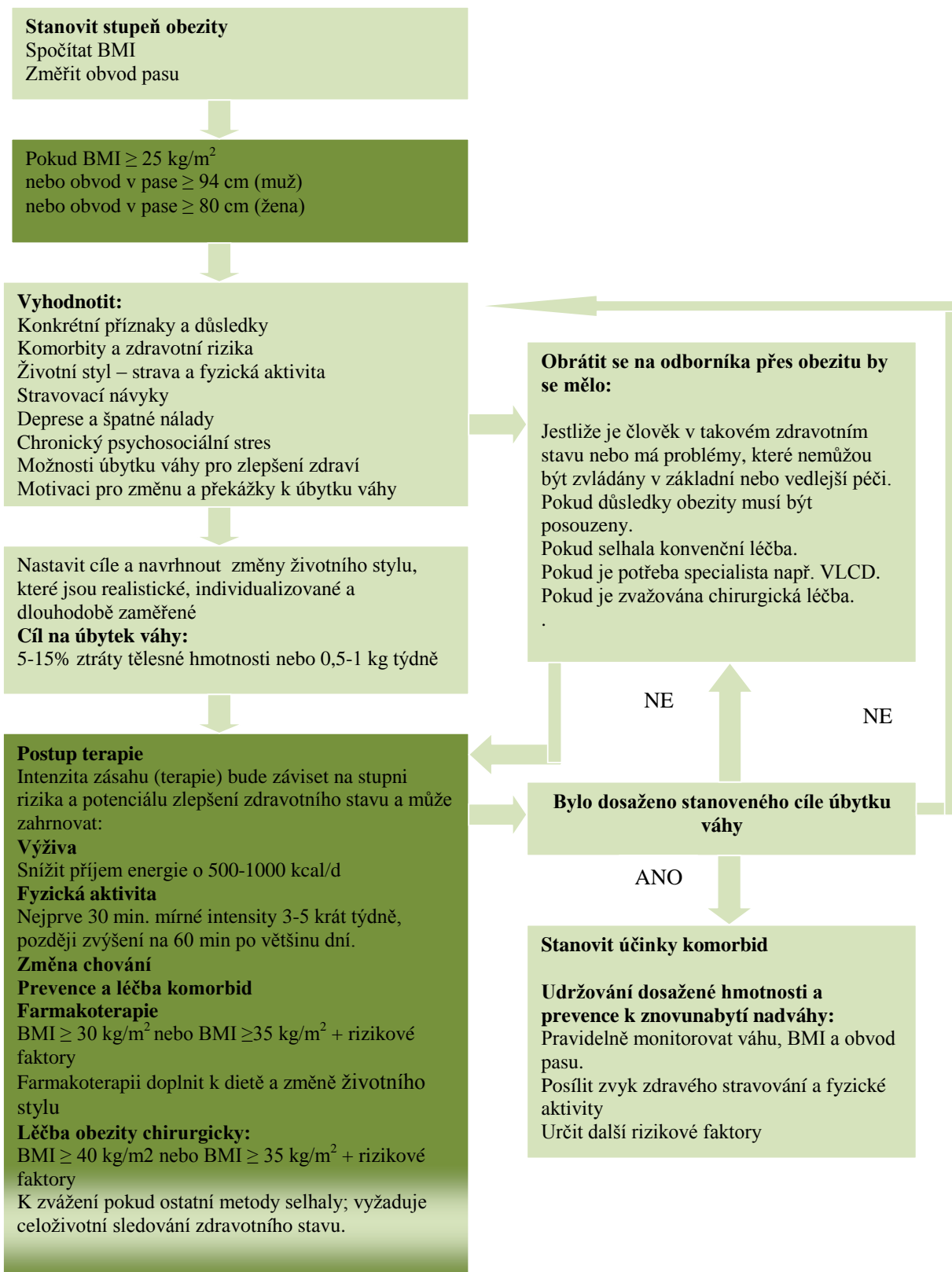
Balóny plněné vzduchem jsou rovněž vyrobeny ze silikonu. Výrobce udává jako hlavní výhodu minimalizace nevolností a zvracení po jeho zavedení, které

u balónů plněných tekutinou mohou u některých jedinců vést až k předčasnému ukončení léčby. Tento výrobek není příliš rozšířen už kvůli jeho dvojnásobné ceně oproti balónu plněným tekutinou, která se začíná snižovat. A chybí zde detektor případné ruptury balónu, u balónu s tekutinou tuto funkci plní methylenová modř.⁷¹

Další nově používanou metodou je aplikace botulotoxinu A do antra žaludku – G.A.B.I. (Gastric Antral Botulotoxin Injection). Po aplikaci do antra žaludku dochází ke zpomalení evakuace žaludku a tudíž dosažení déletrvajícího pocitu sytosti. Tato metoda se používá k udržení váhového úbytku po léčbě intragastrickým balónem.⁷¹

Nově zaváděnou metodou je gastrická stimulace, při níž je do žaludku zavedena elektroda, která vydává elektrické impulzy (obdobně jako při kardiostimulaci). Výsledkem je pokles hmotnosti. Mechanismus účinku není jednoznačně znám, může se uplatnit stimulace nervus vagus. Tato metoda je ve fázi klinického výzkumu.⁴⁹

Nové přístupy k farmakoterapii obezity



Graf 2 – Doporučený postup pro léčbu obezity (dle Obesity Facts 2008)

5.3 *Budoucnost farmakoterapie obezity*

V současné době je ve vývoji řada nových léků, které by se v budoucnu mohly uplatnit v léčbě obezity. Můžeme předpokládat, že v blízké budoucnosti budou vedle sibutraminu a orlistatu k dispozici další moderní léky s přesně definovaným účinkem a možností dlouhodobého podávání. Většina firem vývoj tají, jelikož očekávají velké zisky.

Mnoho vědců se snaží objevit další látky ovlivňující regulaci příjmu potravy, ale všechna doposud používaná antiobezitika, byla objevena víceméně náhodně, jejich schopnost snižovat příjem potravy byla vedlejším účinkem dané látky. Sibutramin byl původně navržen jako antidepresivum, orlistat jako látka snižující hladinu lipidů.

Podle současných kritérií musí potenciální lék proti obezitě snižovat u statisticky významného počtu obézních pacientů hmotnost alespoň o 5% v USA nebo o 10% v Evropě.⁷²

5.3.1 Potenciální nová antiobezitika můžeme rozdělit do pěti skupin:

1) *Léčiva ovlivňující centrální nervový systém*

Do této skupiny patří látka **PSN S1**, látka příbuzná sibutraminu, silný inhibitor reuptaku noradrenalinu, zároveň má výrazné serotoninergní působení. U zvířat působí významnější redukci hmotnosti než sibutramin, ale zároveň nezrychluje puls a nemění krevní tlak. Mohl by mít bezpečnější profil než sibutramin.

Další látkou je **lorcaserin**, agonista serotoninových receptorů 5 – HT_{2C}. Tato látka je ve 3.fázi klinických testů. Měla by snižovat chuť k jídlu.⁷³

Antagonisté kanabinoidních receptorů látka **CP- 945598** od firmy Pfizer, u této látky bylo v listopadu 2008 pozastaveno klinické zkoušení ve třetí fázi.

Na tyto receptory měl antagonistický vliv i rimonabant, kterému byla pozastavena registrace z důvodu nežádoucích účinků. I u látky **taranabant** (antagonista CB₁ receptor) byly pozastaveny klinické studie ve třetí fázi, ze stejných příčin, výskyt anxiety a depresivních stavů.

V současné době probíhají klinické studie u látky **AVE 1625**, která je antagonistou na CB1 receptorech. Klinické studie se zabývá vlivu AVE 1625 na abdominální obezitu u obézních pacientů trpící dyslipidemií.

MK - 0493 je selektivní agonista melanokortinového receptoru MC4R, redukuje výrazně příjem potravy i hmotnost, srovnatelně se sibutraminem.

2) Léčiva zasahující do okruhu působení leptinu a inzulínu

V léčbě inzulínem je významné, že nově používaný dlouhodobě působící inzulínový analog **determin** (Levemir) nezvyšuje na rozdíl od jiných inzulínů hmotnost. Dokonce analog amyliidu **pramlintid** (Symlin) hmotnost snižuje, největší pokles hmotnosti byl zaznamenán u osob s BMI nad 40. V budoucnu by se mohl uplatnit i v léčbě obezity.

Axokin je derivát ciliárního netrofického faktoru ovlivňující tělesnou hmotnost mechanismem podobný leptinu. Během 3 měsíců injekční aplikace vyvolává u lidí o 5 kg větší pokles oproti placebo.⁵ Hlavním problémem u 70% testovaných obézních byla tvorba protilátek a způsob podání Axokinu (subkutánně 1 mikrogram na kg tělesné hmotnosti denně).

C75 inhibitor syntézy mastných kyselin. Aplikace C75 brání i vzestupu NPY během hladovění. Inhibice syntézy mastných kyselin indukovaná C75 navodí vzestup malonyl - koenzymu A, který sehrává úlohu signálu tlumícího příjem potravy a normalizujícího energetický výdej.

Leptinová analoga se osvědčila pouze u lidí, kteří trpí vzácnou mutací genu, vedoucí k deficitu leptinu, který se projevuje těžkou obezitou již v dětském věku.

Inhibice NPY receptorů, výsledky studií ukazují, že endogenní NPY hraje roli při kontrole chuti. Fakt, že NPY receptory existují v minimálně pěti různých subtypech, zvyšuje pravděpodobnost, že vliv endogenního NPY na příjem potravy může být adekvátně oddělen od ostatních efektů peptidu. Pomocí dalších studií je nyní třeba jasněji vysvětlit relativní příspěvek NPY skrze NPY Y2 a NPY Y5 receptorů v komplexní sled fyziologických událostí a chování, které dohromady tvoří základ dlouhodobé kontroly chuti.⁷⁴

3) *Léčiva ovlivňující gastrointestinální trakt*

Glukagonu podobné peptidy 1 a 2 (GLP 1 a GLP 2) jsou neuropřenašeče v CNS, snižují příjem potravy a antagonizují působení NPY. Ale jejich klinickému využití brání krátký biologický poločas.⁷¹

Exendin – 4 je velmi podobný GLP 1, má delší biologický poločas. Podávání mimo schválenou indikaci, tj. k redukci hmotnosti u nediabetiků lze zachytit na internetu.⁷²

Exenatid (Byetta) je syntetický analog Exendinu – 4. Požívá se léčbě diabetu. Od března 2009 je ve třetím stadiu klinických studií k léčbě obezích nediabetiků.⁷⁵

CYT009 – GhrQb vakcína vyvinutá švýcarskou firmou Cytos Biotechnology, která má v těle vyvolat tvorbu protilátek proti ghrelinu.

Celistat působí stejně jako orlistat, blokuje lipázu GITu. Stolice po celistatu má příznivější fyzikální skladbu tukových kapének, a tím jsou gastrointestinální potíže menší.

4) *Léčiva ovlivňující energetický výdej*

β_3 -adrenergní stimulatory jsou látky, které stimulují lipolýzu v bílé tukové tkáni a termogenezi v hnědé tukové tkáni. Jedna z látek byla také zkoumána na Farmaceutické fakultě v Brně. Byla to látka s označením BRL- 37344, která ke snížení koncentrace leptinu v séru u myší.⁷⁶

5) *Různá léčiva*

Deriváty **capsaicinu**, které mají termogenní vlastnosti.

Oleoyethanolamid látka lipidové povahy váže se na G protein – coupled receptor v pankreatu a GITu. Periferně působí anorekticky, u myší působí komplexně jak na obezitu tak i diabetes (tzv. diabezita)

K redukci hmotnosti vedou některá antidepresiva - bupropion, antiepileptika - topiramát, který spolu s fenterminem pod označením **VI-0521** je ve stadiu klinického zkoušení indikaci léčby spánkové apnoe u obezích.⁷⁵

V budoucnosti farmakoterapie by se měli najít takové léky, které by vedli vedle bezpečnosti a nenávykovosti k redukci tukové tkáně s trvalým efektem

s ohledem ke klinickému stavu pacienta a mělo by se rozšířit jejich použití pod hranici 18 a nad hranici 65 let.⁶⁰

V současné době neumíme léčit příčinu obezity, pouze ovlivnění vztahu množství přijímané potravy či vstřebávané množství potravy.

Aby v budoucnu terapie obezity byla úspěšnější je potřeba vyvinout léky, které budou mít vliv na úrovni genetické a hormonální, v oblasti regulátorů hladu a pocitu sytosti (leptinu a ghrelinu).

Jelikož léčba souvisejících zdravotních obtíží je stejně tak důležitá jako řešení obezity samotné, je důležité uplatnit kombinovanou terapii léčby obezity ke snížení rizikových faktorů spojených s obezitou.

6 ZÁVĚR

Vzhledem k vysoké prevalenci obezity je nutná prevence jejího vzniku a to jak v dětství, tak i v dospělosti. Obezita se zpravidla rozvíjí poměrně dlouho, a proto včasná změna životního stylu ve smyslu racionálního příjmu potravy a zvýšení fyzické aktivity může jejímu vzniku zabránit.⁴⁵

Obezita je chronické onemocnění, které vyžaduje komplexní dlouhodobou léčbu jejíž součástí je farmakoterapie .

Jak vyplývá z diplomové práce moderní antiobezitika by měla zajistit pokles hmotnosti především redukcí tukové tkáně, zejména viscerálního tuku, a dále pak příznivě ovlivnit výskyt kardiovaskulárních a metabolických rizik spojených s obezitou. Antiobezitika by měla mít známý mechanismus působení, být nenávykové, bezpečné a účinné i při dlouhodobém podání.

V současné době tyto podmínky splňují jen dva léky: sibutramin a orlistat, které jsou indikovány i k dlouhodobé léčbě obezity. Bohužel mnoho pacientů odradí cena léku, kde úhrada zdravotní pojišťovny je spíše symbolická v řádu několika haléřů. Je otázkou, zda není výhodnější hradit ze zdravotního pojištění léčbu obezity, než poté hradit nákladnou léčbu komplikací obezity. Přitom již při poklesu hmotnosti o 5% může dojít ke snížení zdravotních rizik spojených s obezitou. Včasná cílená farmakoterapie, která bude součástí komplexní terapie má vliv na prevalenci diabetu, ischemické choroby srdeční, mozkových cévních příhod a některých nádorů.

Nové přístupy k farmakoterapii obezity

V souladu se závěry své diplomové práce navrhuji do budoucna, aby se přistupovalo k léčbě obezity včetně farmakoterapie obdobně jako k léčbě jiných komplexních onemocnění (př. hypertenze, dyslipidémie). Je třeba předpokládat, že stejně jako u antihypertenziv a hypolipidemik, kde není léčba časově omezena a je hrazena ze zdravotního pojištění, bude léčba antiobezitiky pro řadu pacientů celoživotní.

SOUHRN

Obezita je chronické metabolické onemocnění, které je spojeno s řadou zdravotních komplikací především kardiovaskulárních a metabolických. Obezita snižuje kvalitu i délku života. Prevalence obezity v posledních desetiletí neúměrně narůstá. Obezita je onemocnění s multifaktoriální etiologií, kromě pozitivní energetické bilance, mají zde určitý vliv i genetické změny. Terapie obezity by měla být komplexní, měla by zahrnovat nízkenergetickou dietu, zvýšenou pohybovou aktivitu, změnu behaviorálního režimu a v neposlední řadě farmakoterapii. V současné době jsou schváleny k dlouhodobé farmakoterapii obezity dva léky: sibutramin a orlistat. K léčbě obezity by se mělo přistupovat stejně jako k léčbě jiných komplexních onemocnění (hypertenze). Lze očekávat, že v budoucnu budou schváleny kromě orlistatu a sibutraminu další léky k dlouhodobé terapii obezity.

SUMMARY

Obesity is chronic metabolic disease that is related to many health complications, first of all cardiovascular and metabolic complications. Obesity decreases life expectancy and quality of life.

The prevalence of obesity has disproportionately increased in the last decade. Obesity is a disease with multifactorial ethiology, besides positive energy balance there is also influence of genetic changes. Treatment of obesity should be complex, should cover low energy diet, more exercise, change of behavioral regime and last but not least, pharmacotherapy.

Nowadays there are two approved medicines for long-lasting pharmacotherapy: sibutramin and orlistat. The treatment of obesity should be approached like the treatment of any other complex diseases (hypertension). It is likely in the future that there will be other approved medicines for long-lasting therapy besides orlistat and sibutramin.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

-
- ¹KUNEŠOVÁ M.; HLUBIK P.; HAINER V.; BÝMA S. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2005, s. 10.
- ²PAŘÍZKOVÁ J.; LISÁ L. Obezita v dětství a dospívání. Praha: Galen, 2007, s. 15-124.
- ³FRIED M. Moderní chirurgické metody léčby obezity. Praha: Grada, 2005, s. 7-37.
- ⁴HAINER V. Obezita. Praha: Triton, 2003, s. 13-58.
- ⁵HAINER V.; a kol. Základy klinické obezitologie. Praha: Grada, 2004, s. 1-356.
- ⁶obezita-info, 2008, dostupný z www: < <http://www.obezita-info.cz/>>
- ⁷MATOULEK M.; ŠUBOVÁ R.; LAČŇÁK Z.; HALUZÍKOVÁ D.; FÁBÍN P.; HÁJEK P.; HORÁK L.; SVAČINA S. Hodnocení obsahu tuku v těle různými metodami a vytvoření predikčních rovnic u obézních žen pomocí metod běžně dostupných v praxi. *Sborník abstrakt*. Brno: Česká obezitologická společnost, 2006, s. 30.
- ⁸novinky.cz, 2008, dostupný z www: < <http://www.novinky.cz/zena/zdravi/81989-pocet-tloustiku-v-cesku-roste.html>>
- ⁹ČINČURA J. Která dieta je nejlepší? *Medical tribune*. 2007, 20, s. A8.
- ¹⁰BRANCA F.; NIKOGOSIAN H.; LOBSTEIN T. The challenge of obesity in the WHO European. Denmark: WHO, 2007, s. 1-6.
- ¹¹Center for disease control and prevention (CDS). Overweight and obesity U.S. obesity trends 1985-2007, dostupný z www: <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/overweight/overweight_adult.htm#Table%201>
- ¹²MATSUSHITA Y.; TAKAHASHI Y.; MIZOUE T.; INOUE M.; NODA M.; TSUGANE S. Overweight and obesity trends among Japanese adults: a 10- year follow-up of the JPHC Study. *International Journal of Obesity*. 2008, 32, s. 1861-1867.
- ¹³ALMAN- FARINELL M. A.; CHEY T.; BAUMAN A. E.; GILL T.; JAMES W. P. T. Age, period and birth cohort effect on prevalence of overweight and obesity in Australan adults from 1990 to 2000. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2007, 62, s. 898-912.
- ¹⁴V AŠÍČKOVÁ Z. Obezita v gynekologii a porodnictví. *Praktická gynekologie*. 2003, 3, s. 16-20.
- ¹⁵HAINER V. Tajemství ideální váhy. Praha: Grada, 1996, s. 225.
- ¹⁶LEDVINA M.; STOKLASOVÁ A.; CERMAN J. Biochemie pro studující medicíny. Praha: Karolinum, 2005, s. 527-533.
- ¹⁷MASOPUST J. Patobiochemie buňky. Praha: Karolinum, 2003.
- ¹⁸ŠMAHELOVÁ A. Jaký vliv budou mít podle vás výsledky studie Jupiter na českou praxi? *Medical Tribune*. 2008, 34, s. A10.
- ¹⁹PELLA D. Obezita – můžeme zabránit této nebezpečné pandemii? Mezinárodní kongres – Moderní management obezity. Praha: 12.12.2008

-
- ²⁰ TROJAN S.; a kol. Lékařská fyziologie. Praha: Grada, 1996, s. 183-226.
- ²¹ ŠIMŮNKOVÁ M. Aby jídlo nebylo drogou. *Zdravotnické noviny*. 2007,16, s. 13.
- ²² SUCHARDA P. Leptin- hormon tukových buněk. *Vesmír*. 1997, 3, s. 133.
- ²³ KLENER I. Leptin. Zdravcentra.cz. 2005, dostupný z www: <http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/56_1421.html>
- ²⁴ HALUZÍK M. Poruchy výživy a leptin. Praha: Grada, 2002, s. 58-75.
- ²⁵ SVAČINA Š. Tuková tkáň a endotel jako endokrinní orgán. *Vnitřní lékařství*. 2005, 51, s. 7-11.
- ²⁶ VAVERKOVÁ H. Adiponektin: nový spojující článek mezi zánětem, inzulinovou rezistencí a aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním? *Kardifórum*. 2006, 3, s. 10-13.
- ²⁷ HALUZÍK M.; SVAČINA Š. Metabolický syndrom a nukleární receptory PPAR. Praha: Grada, 2005, s. 106.
- ²⁸ KOTRBÁČEK V. Hlad a sytost – dva pocity, které člověk od nepaměti provázejí. Faveainfo.cz. 2006, dostupný z www: <<http://www.favea.info/12006/klad-sytost.htm>>
- ²⁹ SVAČINA Š. Novinky v ovlivňování chuti k jídlu. *Interní medicína pro praxi*. 2001, 8, s. 342-344.
- ³⁰ PELIKÁNOVÁ T.; SLUŠÍM Š.; ŘEHÁK V. Diabetologie a vybrané kapitoly z metabolismu. Praha: Triton, 2003, s. 22-25.
- ³¹ TON. Odborníci mají se sitagliptinem dobré zkušenosti. *Medical Tribune*. 2008, 15, s. C5.
- ³² JANČÍKOVÁ-ŽDÁRSKÁ D.; KVAPIL M. Obezita a metabolický syndrom. *Farmakoterapie*. 2006, 1, s. 9-12.
- ³³ HLUBIK P.; VOSEČKOVÁ A. Stravovací zvyklosti a psychologické aspekty obezity. *Interní medicína pro praxi*. 2002, 11, s. 545-547.
- ³⁴ RATH R. Patogeneze a terapie obezity. Praha: Avicem, 1988.
- ³⁵ EDWARDS K. L. Obesity: current topics in genetics. School of Public Health and Community Medicine University of Washington, dostupný z www: <<http://depts.washington.edu/cgph/pdf/Obesity.pdf>>
- ³⁶ SVAČINA Š. Mortalitní studie v obezitologii. *Medicína po promoci*. 2007, 8, s. 82-84.
- ³⁷ ŠMAHELOVÁ A. Klinický význam metabolického syndromu. *Practicus*. 2005, 4, s. 248-250.
- ³⁸ SVAČINA Š. Příčiny a diagnostika metabolického syndromu. *Medicína po promoci*. 2008, 2, s. 4-6.
- ³⁹ PIHOVÁ M.P. Inzulinová rezistence a možnost jejího ovlivnění. *Remedia*. 2008, 1, s. 42-74.
- ⁴⁰ ČEŠKA R.; ŠNEJDROVÁ M.; ŠPALOVÁ I. Dyslipidémie u metabolického syndromu a její léčba. *Medicína po promoci*. 2008, 2, s. 13-20.

-
- ⁴¹ SOUČEK M.; NEVRLKA J. Metabolický syndrom a kardiovaskulární riziko. *Medicina pro promoci*. 2008, 2, s. 7-12.
- ⁴² DEUGARTE C. M.; komentář ŠPALOVÁ I. Jak nejlépe diagnostikovat inzulinovou rezistenci a hyperinzulémii? *Gynekologie pro promoci*. 2005, 4, s. 22.
- ⁴³ SVAČINA S. Hypertenze při obezitě a diabetu. Praha: Triton, 2007, s. 60-73.
- ⁴⁴ ROSOLOVÁ H. Metabolický syndrom. *Remedia*. 2006, 2.
- ⁴⁵ MAYER O. Kardiovaskulární riziko metabolického syndromu a možnosti jeho léčebného ovlivnění. *Interní medicína pro praxi*. 2004, 2, s. 64-69.
- ⁴⁶ CAJTHAMLOVÁ K. Psychologické aspekty obezity. Mezinárodní kongres – Moderní management obezity. Praha: 12.12.2008
- ⁴⁷ SVAČINA Š. Obezita a deprese. *Remedia*. 2005, 6, s. 525.
- ⁴⁸ SUCHARDA P. Léčení obézních v praxi. *Medicina pro promoci*. 2008, 2, s. 22-26.
- ⁴⁹ KUNEŠOVÁ M. Obezita-etiopatogeneze, diagnostika a léčba. *Interní medicína pro praxi*. 2008, 5, s. 435-439.
- ⁵⁰ KALOUSKOVÁ P.; KUNEŠOVÁ M. Obezita- stále podceňovaná nemoc. *Medicina pro praxi*. 2008, 5, s. 6-8.
- ⁵¹ FLACHS P. N-3 polynenasycené mastné kyseliny a prevence metabolického syndromu: role tukové tkáně. *Sborník abstrakt*. Brno: Česká obezitologická společnost, 2006, s. 17.
- ⁵² SVAČINA Š. Jak na obezitu a její komplikace. Praha: Grada, 2008.
- ⁵³ SLABÁ Š. Změna kvality života obézních pacientů po absolvování krátkodobé kognitivně behaviorální terapie. *Sborník abstrakt*. Brno: Česká obezitologická společnost, 2006, s. 20.
- ⁵⁴ BRYCHTA T.; BRYCHTOVÁ S. Farmakoterapie obezity. *Interní medicína pro praxi*. 2008, 5, s. 227-229.
- ⁵⁵ PI-SUNYER F. X. The practical guide identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. National Institute of health U.S. 2000, dostupný z [www: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm>](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm)
- ⁵⁶ Rimonabant – lekce pro poučení. Nežádoucí účinky léčiv- Farmakovigilance bezpečná léčiva. Praha: SUKL. s. 2.
- ⁵⁷ HAINER V. Farmakoterapie a zdravotní rizika obezity. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2006, 2, s. 103-107.
- ⁵⁸ WATT H. R.; HILL J. O.; HAINER V. Jakou roli mají hrát antiobezitika? *Medicina pro promoci*. 2004, 5, s. 6-13.
- ⁵⁹ Farmaceutika – internetový průvodce léky, Adipex, dostupný z [www: <http://www.farmaceutika.info/adipex-retard>](http://www.farmaceutika.info/adipex-retard)
- ⁶⁰ POLÁK J. Farmakoterapie obezity. *Interní medicína pro praxi*. 2008, 10, s. 54-57.
- ⁶¹ SUCHARDA P. Sibutramin v léčbě obezity. *Medicina pro promoci*. 2004, 1, s. 65-69.

-
- ⁶² ŠMAHELOVÁ A. Výsledky multicentrického sledování léčby sibutraminem u obézních diabetiků v České republice. *Vnitřní lékařství*. 2005, 6, s. 676-680.
- ⁶³ Léčba sibutraminem u pacientů s kardiovaskulárním rizikem – studie SCOUT. *Farmakoterapie*. 2008, 3, s. 276-277.
- ⁶⁴ Farmaceutika – internetový průvodce léky, Xenical, dostupný z [www: <http://www.farmaceutika.info/xenical-120-mg>](http://www.farmaceutika.info/xenical-120-mg)
- ⁶⁵ Xenical, orlistat monografie – první inhibitor střevní lipázy a jeho uplatnění v léčbě obezity. Roche, dostupný z [www: <http://www.obezita.cz/uploads/media/xenical-monografie.pdf>](http://www.obezita.cz/uploads/media/xenical-monografie.pdf)
- ⁶⁶ KOSTIUK P. Orlistat bude v Evropě dostupný i jako volně prodejný lék. [Edukafarm.cz](http://www.edukafarm.cz). dostupný z [www: <http://www.edukafarm.cz/clanek.php?id=770>](http://www.edukafarm.cz/clanek.php?id=770)
- ⁶⁷ RxList- The Internet Drug Index, dostupný z [www: <http://www.rxlist.com/tenuate-drug.htm>](http://www.rxlist.com/tenuate-drug.htm)
- ⁶⁸ Food and drug Administration - Approved Prescription, Weight- loss Medications. Weight-control Information Network, dostupný z [www: <http://www.win.niddk.nih.gov/publications/prescription.htm#benes>](http://www.win.niddk.nih.gov/publications/prescription.htm#benes)
- ⁶⁹ GUERCIOLINI R.; RADU-RADULESCU L.; BOLDRIN M.; DALLAS J.; MOORE R. Comparative evaluation of fecal fat excretion induced by orlistat and chitosan. *Obesity research*. 2001, 9, s. 364-367.
- ⁷⁰ ŠRÁMKOVÁ P.; FRIED M.; SVAČINA Š. Indikace ke gastrické bandáži z pohledu obezitologa. *Medicína po promoci*. 2007, 8, s. 87-90.
- ⁷¹ MACHYTKA E. Současné možnosti endoskopické terapie obezity. *Interní medicína pro praxi*. 2007, 5, s. 237-239.
- ⁷² MATYŠKOVÁ R.; MAIXNEROVÁ J.; MALETÍNSKÁ L. Epidemie obezity a regulace příjmu potravy. *Vesmír*. 2008, 6, s. 410-413.
- ⁷³ SVAČINA Š. Novinky ve farmakoterapii obezity. *Farmakoterapie*. 2007, 4, s. 314-316.
- ⁷⁴ CHOMORRO S.; DELLA-ZUANA O.; FAUCHERE J. L.; FÉLÉTOU M.; GALIZZI J. P.; LEVENS N. Appetite suppression based on selective inhibition of NPY receptors. *International Journal of Obesity*. 2002, 3, s. 281-298.
- ⁷⁵ ClinicalTrials.gov- A service of the U.S. National Institutes of Health dostupný z [www: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00856609?term=exenatide&rank=6>](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00856609?term=exenatide&rank=6)
- ⁷⁶ KRČMÁŘ J.; KOTLOVÁ H.; VESELÁ L.; CSOLLEI J.; HONEC T.; KARPÍŠEK M.; BARTOŠOVÁ L. Testování nově syntetizované látky s potenciálním β_3 – adrenergně agonistickým účinkem. *Česká a Slovenská farmacie*. 2006, 3, s. 120-123.