



**UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



Ústav centra preventivního lékařství 3. LF
oddělení tělovýchovného lékařství

Petra Haasová

**Změny hmotnosti a metabolických ukazatelů
při aerobním tréninku obézních
žen**

*Aerobic exercise induced changes of weight and
metabolic parameters in obese women*

Diplomová práce

Praha, listopad 2006

Autor práce: **Petra Haasová**

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Vladimír Štich, Ph.D**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav centra preventivního lékařství 3. LF,
oddělení tělovýchovného lékařství**

Datum a rok obhajoby: 29. 11. 2006

Prohlášení

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

V Praze dne 7.listopadu 2006

Petra Haasová



Poděkování

Chtěla bych poděkovat docentu Vladimíru Štichovi za vedení diplomové práce.

Obsah

| | |
|--|-----------|
| Úvod..... | 7 |
| 1. Definice a hodnocení obezity..... | 8 |
| 1.1. Definice..... | 8 |
| 1.2. Kvantitativní hodnocení obezity..... | 8 |
| 1.3. Určení typu obezity..... | 9 |
| 2. Etiopatogeneze obezity..... | 12 |
| 2.1. Energetická bilance..... | 12 |
| 3.1.1. Nadměrný energetický příjem..... | 13 |
| 3.1.2. Snížený energetický výdej..... | 14 |
| 2.2. Regulace energetické rovnováhy..... | 15 |
| 2.3. Vliv dědičnosti na vznik a rozvoj obezity..... | 17 |
| 2.4. Socioekonomické aspekty..... | 18 |
| 2.5. Endokrinní systém a obezita..... | 18 |
| 2.6. Tuková tkáň jako endokrinní orgán..... | 19 |
| 3. Zdravotní rizika a komplikace obezity..... | 20 |
| 3.1. Vztah mezi BMI a úmrtností..... | 20 |
| 3.2. Přehled zdravotních komplikací obezity..... | 21 |
| 3.3. Obezita a kvalita života..... | 23 |
| 4. Metabolický syndrom..... | 24 |
| 4.1. Historie a definice pojmu metabolický syndrom..... | 25 |
| 4.2. Výskyt onemocnění..... | 26 |
| 4.3. Složky metabolického syndromu X..... | 28 |
| 4.4. Inzulínorezistence a diabetes mellitus 2. typu..... | 32 |
| 4.5. Genetika metabolického syndromu..... | 34 |
| 5. Léčba obezity..... | 36 |
| 5.1. Dietní léčba obezity..... | 37 |
| 5.2. Kognitivně behaviorální léčba obezity..... | 39 |
| 5.3. Farmakoterapie obezity..... | 39 |
| 5.4. Chirurgická léčba obezity..... | 43 |
| 5.5. Cíle léčby obezity..... | 45 |

| | |
|---|-----------|
| 6. Pohybová aktivita v léčbě obezity..... | 47 |
| 6.1. Účinek pohybové aktivity na tělesnou hmotnost..... | 47 |
| 6.2. Vliv pohybové aktivity na metabolické a kardiovaskulární komplikace spojené s obezitou..... | 48 |
| 6.3. Pohybová aktivita ve spojení s dietou..... | 50 |
| 6.4. Doporučená pohybová aktivita..... | 50 |
| 7. Studie..... | 53 |
| 7.1. Úvod..... | 53 |
| 7.2. Subjekty a metodika..... | 53 |
| 7.3. Výsledky..... | 54 |
| Závěr..... | 60 |
| Souhrn..... | 61 |
| Summary..... | 62 |
| Seznam použité literatury..... | 63 |

Úvod

Téma své diplomové práce jsem si vybrala na základě zájmu o problematiku obezity. Na přelomu tisíciletí se obezita stala v důsledku změn životních podmínek a životního stylu nejčastější metabolickou chorobou. Je spojena s celou řadou závažných zdravotních komplikací jako jsou diabetes mellitus 2. typu, dyslipidémie, kardiovaskulární onemocnění i některé nádorové choroby. Je proto velmi důležité věnovat léčbě a zejména prevenci tohoto onemocnění velikou pozornost.

Za jednu z klíčových složek léčby obezity je považována pohybová aktivita. Pravidelná pohybová aktivita omezuje tvorbu tukové tkáně a přispívá k redukci tukové tkáně již vytvořené. Výsledky řady studií prokazují, že příznivě ovlivňuje i řadu metabolických a kardiovaskulárních komplikací s obezitou spojených.

První část práce je teoretická a pojednává obecně o obezitě a metabolickém syndromu. Začíná definováním pojmu obezity a jejím kvantitativním a kvalitativním hodnocením. V dalších částech rozebírám možné příčiny vzniku obezity, její zdravotní rizika a možné komplikace. Samostatná kapitola je věnována metabolickému syndromu. V poslední části jsou popsány principy léčby obezity. Právě zde se věnuji příznivému působení dostatečného množství tělesného pohybu.

Obsahem druhé části je studie organizovaná Oddělením tělovýchovného lékařství 3. LF. Jde o tříměsíční program aerobní pohybové aktivity u obézních žen. Ve studii sledujeme změny antropometrických a metabolických parametrů navozené tělesnou zátěží a snažíme se ověřit hypotézu, že tyto změny jsou závislé na zlepšení fyzické zdatnosti.

1. Definice a hodnocení obezity

1.1. Definice

Obezita je definována množením tukové tkáně v organismu. Tuk je důležitým zdrojem zásobní energie, plní funkce izolační a strukturální. Podílí se na tvorbě buněčných membrán, je nezbytný pro syntézu prostaglandinů, významnou úlohu sehrává také při zajišťování sekrece hormonů i jiných působků. Podíl tuku v organismu je určován pohlavím, věkem a etnickým charakterem populace. Fyziologicky je vyšší podíl tuku u žen (od 15 – 17 % do 28 – 30 %) než u mužů (od 12 – 14 % do 23 – 25 %)^{3,5}. S věkem podíl tuku v těle stoupá. U žen navíc stoupá fyziologicky podíl tuku v těle v těhotenství, kdy tuk matky představuje energetickou zásobu pro plod.

1.2. Kvantitativní hodnocení obezity

Nejjednodušším postupem pro diagnostiku obezity a určení jejího stupně je hodnocení hmotnosti a indexů z hmotnosti odvozených (zejména BMI). K přesnému kvantitativnímu stanovení obsahu tukové a beztukové tkáně byla vyvinuta řada specifických metod, které však v praxi nejsou běžně dostupné.

Hmotnostní index (body mass index, BMI, Queteletův index)

Je dnes je nejčastěji používán k posouzení stupně nadváhy, resp. obezity a je považován za základní ukazatel složení těla.

$$\text{Výpočet BMI} = \text{hmotnost [kg]} / (\text{výška [m]})^2$$

BMI je dostatečně přesný z hlediska epidemiologických studií, ale u individua může vést k chybné diagnóze. Neodráží přesně podíl tuku a beztukové hmoty. Při stejném hmotnostním indexu mají ženy větší podíl tuku než muži a starší jedinci větší

podíl tuku než jedinci mladší. Projevují se i etnické rozdíly. U sportovců provozujících silové sporty vzestup BMI odráží zmnožení svalové hmoty a nikoli zmnožení tuku.

Tab. 1: *Klasifikace obezity podle BMI*

| Klasifikace | BMI | Riziko komplikací obezity |
|-----------------------------|-------------|----------------------------------|
| podváha | < 18,5 | nízké (riziko jiných chorob) |
| normální váha | 18,5 - 24,9 | průměrné |
| zvýšená váha | ≥ 25 | |
| nadváha | 25 - 29,9 | mírně zvýšené |
| obezita I. st. | 30 - 34,9 | středně zvýšené |
| obezita II. st. | 35 - 39,9 | velmi zvýšené |
| obezita III. st. (morbidní) | ≥ 40 | vysoké |

Nadváha je považována za předstupeň obezity. Zdravotní rizika však evidentně stoupají již od BMI 25 a riziko ostře stoupá od hodnoty 27^{2,3}. Morbidní obezita je závažným onemocněním a osoby s tímto stupněm nadváhy nepřežívají většinou 60 let^{2,3}.

Brocův index (BI)

Použití BI bylo v současnosti již prakticky opuštěno.

Výpočet BI = hmotnost [kg] / (výška [cm] – 100)

Tento index je nevhodný z několika důvodů, zejména proto, že koreluje s výškou a nehodí se tedy univerzálně pro malé i velké jedince.

1.3. Určení typu obezity

Určení typu obezity podle převažující distribuce tukové tkáně je velmi důležité pro posouzení klinické závažnosti obezity a rizika vzniku komplikací.

Typy obezity

Obezita androidní (viscerální, mužského typu, centrální, tvaru jablka...)

Je charakterizována hromaděním tuku v oblasti hrudníku a břicha, subkutánně i ve viscerální oblasti. Tento typ obezity je spojen s výrazně vyšším rizikem metabolických a kardiovaskulárních komplikací.

Rozvoj androidní obezity významně ovlivňují genetické faktory, ale manifestace androidní obezity závisí i na životním stylu. Stresy, deprese, úzkosti, konzumace alkoholu, kouření a malá pohybová aktivita charakterizují životní styl spojený s hromaděním viscerálního tuku. Hromadění viscerálního tuku je ovlivňováno řadou hormonů, jako jsou kortizon, volné androgeny a růstový hormon. Snížená sekrece růstového hormonu se stimulací hypotalamo-hypofyzo-adrenokortikální osy vede u obou pohlaví k akumulaci útrobního tuku. Podobně ke zmnožení rizikového viscerálního tuku vede zvýšená hladina volných androgenů u žen a naopak nízká koncentrace volných androgenů u mužů.

Obrat syntézy a degradace triacylglycerolů ve viscerálních adipocytech je vyšší než v adipocytech podkožních. Viscerální tuk je proto hlavním zdrojem volných mastných kyselin. Zvýšená koncentrace volných mastných kyselin v portální krvi je dávana do souvislosti se vnikem inzulínorezistence, zvýšenou syntézou VLDL a dalšími faktory představujícími riziko aterosklerózy.

Obezita gynoidní (gluteofemorální, ženského typu, periferní, tvaru hrušky...)

Je charakterizována zmnožením převážně podkožního tuku, zejména na hýždích a stehnech. Nebývá provázena výskytem metabolických a kardiovaskulárních komplikací.

Rozlišení typu obezity

Charakter rozložení tuku lze nejnáze změřit pomocí jednoduchých antropometrických ukazatelů, kterými jsou obvod pasu, poměr pasu/boky, poměr pasu/výška.

Poměr pas/boky (waist to hip ratio, WHR)

Poměr pasu/boky je klasickou metodou pro rozlišení obezity androidního a gynoidního typu. Rizikovou viscerální obezitu charakterizují hraniční hodnoty 1,0 u

mužů a 0,85 u žen². Pas i boky se měří krejčovským metrem, oboje v místě největšího obvodu.

Tab. 2: *Poměr pas/boky²*

| | gynoidní obezita | androidní obezita |
|-------------|-------------------------|--------------------------|
| Ženy | < 0,85 | > 0,85 |
| Muži | < 1,00 | > 1,00 |

Obvod pasu

Bylo zjištěno, že množství viscerálního tuku lépe než s WHR koreluje s prostým obvodem pasu, proto je pro nyní doporučováno pro posouzení zdravotního rizika obezity měření obvodu pasu. Riziko metabolických komplikací se obvykle klasifikuje na zvýšené a vysoké riziko.

Tab. 3: *Obvod pasu určující zvýšené riziko metabolických a oběhových komplikací spojených s obezitou²*

| | zvýšené riziko | vysoké riziko |
|-------------|-----------------------|----------------------|
| muži | ≥ 94 cm | ≥ 102 cm |
| ženy | ≥ 80 cm | ≥ 88 cm |

Poměr pas/výška

V naší populaci dobře odpovídá obvodu pasu. Normální hodnota je do 0,4 - 0,5, riziko vzniku komplikací významně stoupá od hodnoty 0,6 a více².

Při posuzování zdravotního významu obezity musíme vedle BMI a obvodu pasu vzít v úvahu i anamnestický výskyt komplikací obezity a výskyt rizikových faktorů v laboratorním nálezu.

2. Etiopatogeneze obezity

Obezita je typickým multifaktoriálním onemocněním, na jehož vzniku a rozvoji se podílí celá řada faktorů vnějšího prostředí i genetická dispozice. Základní a nejčastější příčinou obezity ve všech vyspělých státech světa je nerovnováha mezi energetickým příjmem a výdejem.

2.1. Energetická bilance

Hlavní příčinou vzniku prosté obezity je pozitivní energetická bilance. Dochází k porušení energetické rovnováhy, kdy energetický příjem převyší energetický výdej. Základní princip energetických bilancí vyjadřuje rovnice:

$$\text{energetická bilance} = \text{energetický příjem} - \text{energetický výdej}$$

Jak energetický příjem a jeho skladba, tak energetický výdej a spalování živin jsou ovlivňovány celou řadou exogenních i endogenních (převážně genetických) faktorů. Pohled na obezitu jako na multifaktoriálně podmíněnou metabolickou chorobu bere v úvahu individuální geneticky podmíněnou náchylnost k hromadění tukových zásob při pozitivní energetické bilanci. Krátkodobě působící pozitivní energetická bilance u zdravých jedinců obvykle aktivuje regulační fyziologické mechanismy (ovlivňující např. příjem potravy a energetický výdej), které zabrání vzestupu hmotnosti. U jedinců náchylných ke vzniku obezity bývají regulační mechanismy zajišťující stabilní hmotnost porušeny, a to jak ve vztahu k regulaci příjmu potravy, tak ve vztahu k energetickému výdeji a spalování živin. Nicméně dlouhodobě působící pozitivní energetická bilance má za následek hromadění tukových zásob a vzestup hmotnosti i u těch jedinců, kteří nejsou predisponováni ke vzniku obezity. Na druhé straně negativní energetická bilance způsobuje úbytek tukových zásob a pokles hmotnosti. V organismu existuje řada regulačních mechanismů, sloužících k udržení stabilní hmotnosti. Tyto mechanismy účinněji chrání organismus před energetickým deficitem a poklesem hmotnosti než před zvýšeným energetickým příjmem a

vzestupem hmotnosti. Tento stav může být důsledkem toho, že se člověk ve fylogenezi mnohem častěji setkával s nedostatkem potravy a energetickým deficitem, kdežto pozitivní energetická bilance ovlivňuje populaci až od 20. století.

2.1.1. Nadměrný energetický příjem

Celkový příjem energie závisí na skladbě potravy, resp. na zastoupení základních živin (sacharidů, tuků, bílkovin), alkoholu a vlákniny.

Tab. 4: *Energetický obsah živin a alkoholu*

| | energetický obsah |
|------------------|--------------------------|
| sacharidy | 17 kJ/g (4,1 kcal/g) |
| bílkoviny | 17 kJ/g (4,1 kcal/g) |
| tuky | 38 kJ/g (9,3 kcal/g) |
| alkohol | 29 kJ/g (7,2 kcal/g) |

Energetický příjem by měl odpovídat energetickému výdeji. Ten závisí na pohlaví (větší u mužů než u žen), věku (klesá s věkem) a stupni fyzické aktivity. Odborníci ve výživě v jednotlivých zemích se podílejí na vypracování doporučených dávek ve vztahu k energetickému příjmu a konzumaci základních živin, minerálů, vitamínů a stopových prvků.

Doporučený denní příjem energie je u naší populace překračován o 20 – 25 %³, takže vysoký energetický příjem je bezpochyby jedním z významných faktorů, který se podílí na pozitivní energetické bilanci vysokém výskytu obezity u nás. Počátkem 90. let byl v ČR zaznamenán pokles průměrného denního energetického příjmu změnou stravovacích návyků o více než 500 kJ¹⁰. Fakt, že pokles energetického příjmu není v řadě západoevropských zemí provázen poklesem prevalence obezity, se vysvětluje snižováním energetického výdeje v důsledku poklesu pohybové aktivity.

Zvýšený energetický příjem v období vzestupu hmotnost nazýváme *dynamickou fází obezity*. V dynamické fázi je energetická rovnováha obézního jedince vychýlena ve prospěch energetického příjmu. Naopak v období, kdy je hmotnost obézního jedince stabilizována, v tzv. *statické fázi obezity*, zjišťujeme, že se ustálí rovnováha mezi energetickým příjmem a výdejem na vyšší úrovni v důsledku nárůstu energetického výdeje při zmnožení jak tukové, tak beztukové hmoty. Ukazuje se, že jak navození

pocitu sytosti, tak preference potravin jsou významně geneticky determinovány. To znamená, že energetický příjem je vedle socioekonomických a kulturních faktorů významně ovlivňován faktory hereditárními.

2.1.2. Snížený energetický výdej

Celkový energetický výdej organismu má 3 složky: klidový energetický výdej, výdej spojený s pohybovou aktivitou a složku spojenou s příjmem potravy, postprandiální termogenezi. Fakultativní složku v energetickém výdeji představuje jeho vzestup navozený kouřením či konzumací nápojů s obsahem kofeinu.

Klidový energetický výdej (resting energy expenditure, REE)

Klidový energetický výdej představuje podstatnou část celkového energetického výdeje (55 – 70 %). Slouží k udržení základních životních funkcí organismu a k zajištění tělesné teploty. Je významně ovlivňován genetickými a neurohumorálními faktory. U obézních nebyl obecně zjištěn, ve srovnání s normálními subjekty, nižší klidový metabolismus. Naopak, klidový metabolismus bývá u obézních zvýšen, protože mají větší aktivní tělesnou hmotu (především svalovou hmotu). Některá sledování však svědčí o tom, že nízký klidový metabolismus může predisponovat jedince pro vznik obezity.

Energetický výdej při pohybové aktivitě (energy expenditure due to physical activity, EE PA)

Podílí se na celkovém energetickém výdeji 20 – 40 %. U obézních nebyl zjištěn nižší energetický výdej při pohybové aktivitě dané intenzity, výdej je vyšší v důsledku větší svalové hmoty a větší hmotnosti, kterou je třeba „pohybovat“. Na druhé straně řada sledování ukazuje celkově nižší objem celodenní pohybové aktivity u obézních. Pohybová aktivita je významně ovlivněna sociokulturními vlivy a v souvislosti s jejím poklesem dochází k nárůstu prevalence obezity. Spontánní pohybová aktivita („fidgeting“) je významně geneticky determinována.

Postprandiální termogeneze

Někdy je označovaná také jako dietou navozená termogeneze (diet induced thermogenesis, DIT). Na celkovém energetickém výdeji se podílí 8 – 12 %. Je spojena jednak s procesem trávení, vstřebávání a metabolismu živin obsažených v potravě (tzv.

obligatorní postprandiální termogeneze), jednak s aktivací sympatického nervového systému po jídle inzulinem (tzv. fakultativní postprandiální termogeneze). U této složky výdeje byly nalezeny snížené hodnoty u obézních. Snížení je snad spojeno se sníženou utilizací glukózy při inzulinorezistenci časté u obézních, úlohu má i snížená reaktivita sympatoadrenálního systému na příjem potravy (stejně jako na jiné podněty, jako chlad, tělesná zátěž apod.).

Kouření

Řada studií prokázala, že u kuřáků stoupá energetický výdej vlivem stimulace energetického výdeje nikotinem. U silných kuřáků může vzestup energetického výdeje vlivem kouření činit až 10 %.

Nevelkou úlohu může sehrávat mírné zvýšení energetického výdeje vlivem **kofeinu a methylxantinů**, které jsou obsaženy v kávě, čajích a některých nápojích.

2.2. Regulace energetické rovnováhy

Regulace pocitu sytosti a hladu je komplexní děj, který je ovlivňován mechanickými signály z gastrointestinálního traktu, nutričními signály odrážejícími příjem základních živin, termogenními signály informujícími o zevní a vnitřní teplotě a četnými neurohumorálními signály, které integrují tuto regulaci v hypotalamu. V současnosti je zřejmé, že integrující úlohu hypotalamu v regulaci energetické rovnováhy významně ovlivňuje i přímá signalizace o úrovni tukových energetických zásob zprostředkovaná leptinem. Ventromediální hypotalamus je centrem sytosti, zatímco ventrolaterální hypotalamus je centrem hladu. Destrukce ventromediálního hypotalamu nebo stimulace laterálního hypotalamu vede k vzestupu váhy. Naopak destrukce laterálního a stimulace ventromediálního hypotalamu navodí pokles váhy. Signály spojené se snížením příjmu potravy a se zvýšením energetického výdeje bývají označovány jako katabolické (anorexigenní), zatímco signály navozující zvýšení příjmu potravy se označují jako anabolické (orexigenní).

Leptin

Leptin byl poprvé popsán v roce 1994. Je to proteohormon, jehož tvorba je zakódována *ob* genem adipocytů bílé tukové tkáně. Účastní se regulace tělesné hmotnosti. Je secernován adipocyty v závislosti na množství uloženého tuku, cirkuluje v krvi a v hypotalamu se váže na dlouhou formu leptinového receptoru, která je kódována *db* homologním genem. V hypotalamu ovlivňuje leptin energetickou rovnováhu a to jak zvýšením energetického výdeje aktivací sympatického nervového systému, tak inhibičním vlivem na příjem potravy. Mimo to zvyšuje sekreci LHRH, čímž iniciuje pubertu a zajišťuje fertilitu. Mutace *ob* genu u *ob/ob* myši je spojena, v důsledku neschopnosti produkovat leptin, se sníženým energetickým výdejem, hyperfagií, obezitou a infertilitou. Mutace receptoru pro leptin v hypotalamu u *db/db* myši má obdobné následky navzdory vysoké koncentraci leptinu v krvi. Analogické mutace jak *ob* genu, tak receptoru pro leptin byly popsány u vzácných případů lidské obezity.

Leptin ovlivňuje energetickou rovnováhu dvěma mechanismy. Akutní, krátkodobé působení leptinu spočívá v modulaci sympatického přenosu v hypotalamických neuronech a je spojeno s uvolňováním neuropřenašečů a hormonů, které ovlivňují jak jídelní chování a příjem potravy, tak metabolismus (vzestup energetického výdeje, pokles inzulinémie a glykémie). Chronické, dlouhodobé působení leptinu je spojeno s regulací exprese genů, které ovlivňují energetickou rovnováhu.

Případy deficitu leptinu jsou vzácnou příčinou vzniku lidské obezity. Většina obézních má leptinémii zvýšenou. Nicméně u obézních osob po redukci hmotnosti byla zjištěna snížená koncentrace plazmatického leptinu². Ta by pak mohla přispívat spolu se sníženou schopností oxidovat tuky k opětovnému vzestupu váhy u postobézních jedinců. Předpokládá se rovněž, že na rozvoji obezity se může podílet leptinorezistence, která může mít za následek jak menší pocit nasycení, tak sníženou termogenezi. U obézních lidí se prokazuje porucha transportu leptinu hematoencefalickou bariérou. Zatímco v krvi mají obézní jedinci podstatně vyšší koncentraci leptinu než jedinci s normální hmotností, v koncentraci leptinu v mozkomíšním moku se obézní a normosteničtí jedinci neliší².

2.3. Vliv dědičnosti na vznik a rozvoj obezity

Řada sledování nasvědčuje nepochybnému vlivu dědičnosti na vznik obezity. Genetické faktory ovlivňují energetickou rovnováhu jak s ohledem na energetický příjem tak s ohledem na energetický výdej. Zvážíme-li podíl faktorů na určování tělesné hmotnosti, připadá na genetické faktory 40 % a na zevní faktory 60 %². Při určování tělesného složení se podíl genetických faktorů zvýší na více než 50 %². Významně dědičně determinováno je i rozložení tuku v těle a hmotnostní odpověď při změnách energetické bilance. Obezita je všeobecně považována za onemocnění významně související s životním stylem, tedy s prostředím a podíl genetických faktorů je u obezity podceňován.

Významný vliv určitého místa na chromozomu na rozvoj obezity („major gene effect“) se uplatňuje zejména u těžkých obezit. Interakce více genů neboli oligogenní či polygenní vliv se vztahuje k různým stupňům akumulace tělesného tuku.

Molekulární genetika napomohla k odhalení monogenních chorob charakterizovaných obezitou. Monogenní poruchy jsou však u lidí vzácnou příčinou obezity, většina obezit má spíše oligogenní či polygenní charakter. To znamená, že vzniká v důsledku vzájemné interakce prostředí jak s geny přispívajícími ke vzniku obezity – obezigenními geny, tak s geny, které rozvoji obezity brání – leptogenními geny.

Mendelovsky děděné choroby

Jedná se o velmi vzácné choroby, u nichž byla prokázána porucha nezbytného genu a u nichž se obezita druží s řadou vrozených poruch. Nejčastější chorobou z této skupiny je *Praderův-Williho syndrom*. K dalším chorobám patří autozomálně recesivně dědičný *Bardetův-Biedlův syndrom* a *Alströmův syndrom*.

Monogenní formy lidské obezity

Významné objevy v této oblasti byly uskutečněny v nedávné minulosti. Nejznámější je *kongenitální deficit leptinu*. U lidí vzniká kongenitální deficit leptinu v důsledku mutací 7. chromozomu, je velmi vzácný a je spojen s těžkou obezitou od raného dětství. *Mutace genu leptinového receptoru* (na 1. chromozomu) byla u lidí popsána a manifestuje se obezitou, centrálním hypogonadismem a sníženou sekrecí

TSH a TRH. Dalšími abnormalitami jsou *mutace genu pro α -melanocyty stimulující hormon (α -MSH)*, *mutace genu pro pro-opiomelanokortin (POMC)*. *Mutace genu receptoru pro melanokortin (MC4R)* je zatím nejčastěji popsanou monogenní příčinou obezity u lidí. Předpokládá se, že by se mohla podílet ze 3 – 5 % na výskytu morbidní obezity v časném dětství². Mutace dalších genů jako příčina obezity byly u lidí popsány pouze jako jednotlivé případy.

Teorie úsporných genů

Náchylnost k rozvoji obezity je výrazně ovlivňována etnickými faktory. Významnou úlohu může při rozvoji obezity sehrávat tzv. úsporný neboli „thrifty“ genotyp. Ten mohl být v určitých populacích vyselektován v důsledku opakovaných hladomorů, jimž byly tyto populace v minulosti vystaveny. V populaci rozvinutých zemí nelze zvažovat změnu genotypu jako příčinu dramatického vzestupu prevalence obezity v posledních desetiletích, neboť genotyp se v této populaci v průběhu tak krátké doby podstatně nezměnil. Spíše se uplatňuje náhlá změna životního stylu – „amerikanizace“ společnosti.

2.4. Socioekonomické aspekty

Bylo prokázáno, že v rozvinutých zemích se obezita častěji vyskytuje u lidí s nižším vzděláním a nižším výdělkem. V rozvinutých zemích je obezita častější u venkovské než u městské populace. U nás tento stav souvisí jak s nižším společenským tlakem na štíhlost a s jídelními zvyklostmi spojenými se samozásobitelstvím, tak s nižší dostupností nízkoenergetických potravin na venkově. S opačnou situací se setkáváme v rozvojových zemích, kde jídelní a pohybové návyky západní civilizace ovlivňují městskou populaci dříve než populaci venkovskou.

2.5. Endokrinní systém a obezita

I když jsou sekundární obezity velmi řídké, je nutné vždy je zvažovat v diferenciální diagnostice obezity. Většinu endokrinopatií provází charakteristický

klinický obraz. Pro odlišení jednotlivých endokrinopatií od prosté obezity je nutné specializované endokrinologické vyšetření.

Mezi endokrinopatie, které se mohou manifestovat obezitou, patří hypothyreóza, Cushingův syndrom, hypotalamické poruchy, hypopituitarismus, hyperprolaktinémie, inzulinom, hypogonadismus, hyperestrogenismus, pseudohypoparathyreóza.

2.6. Tuková tkáň jako endokrinní orgán

Tuková tkáň byla donedávna považována především za energetickou zásobárnu a byla také zdůrazňována její úloha z hlediska mechanické a tepelné izolace. V posledním desetiletí se dostává do popředí úloha tukové tkáně jako významného zdroje řady hormonů a cytokinů. Dnes je zřejmé, že tuková tkáň je největší endokrinní orgán v organismu². Hormony tukové tkáně se podílejí na regulaci energetického metabolismu, významně ovlivňují glukózovou toleranci, odpověď na zánět a vznik řady onemocnění, která souvisejí s obezitou. Mezi hormony, které jsou produkovány v tukové tkáni, patří např. leptin, resistin, adiponektin a steroidní hormony. V tukové tkáni lze nalézt též cytokiny jako TNF α , IL-6 a TGF β . V tukové tkáni se tvoří PAI-1 ovlivňující trombogenezí, angiotenzinogen účastníci se regulace krevního tlaku a haptoglobiny a C-reaktivní protein, jejichž tvorba souvisí s reakcí organismu na zátěž.

3. Zdravotní rizika a komplikace obezity

Obezita je dnes považována za jedno primárních zdravotních rizik moderní společnosti. Zdravotní význam obezity je však všeobecně podceňován, protože obezita jako taková život bezprostředně neohrožuje. Nicméně četné zdravotní komplikace obezity významně ovlivňují jak nemocnost, tak kvalitu a délku života obézního jedince.

Tab.5: Relativní riziko zdravotních komplikací v souvislosti s obezitou (WHO 1997)

| Relativní riziko | | |
|------------------------------------|--|--|
| výrazně zvýšeno (> 3krát vyšší) | středně zvýšeno (2-3krát vyšší) | lehce zvýšeno (1-2krát vyšší) |
| diabetes 2. typu | ischemická choroba srdeční | nádory (ca prsu, ca dělohy, ca tlustého střeva) |
| inzulinová rezistence | hypertenze | poruchy pohlavních hormonů |
| dyslipidémie | osteoartróza (zejm. nosných kloubů) | syndrom polycystických ovaríí |
| cholecystopatie | hyperurikemie a dna | poruchy plodnosti dušnost spondylogenní algický syndrom lumbalgie |
| syndrom spánkové apnoe | | zvýšené riziko komplikací při narkóze defekty plodu u obézních matek |

3.1. Vztah mezi BMI a úmrtností

Obezita zvyšuje riziko úmrtnosti. Je hned po kouření druhou nejčastější příčinou úmrtí, které lze předcházet. Křivka znázorňující závislost mezi BMI a mortalitou má charakteristický tvar U či J. Celková úmrtnost i úmrtnost na nádory a kardiovaskulární onemocnění je u mužů nejnižší v rozmezí BMI 23,0-24,9². U žen se minimální úmrtnost pohybuje v rozmezí BMI 19,0-22,9². Nižší i zvyšující se BMI je spojeno s nárůstem úmrtnosti u obou pohlaví. Jsou-li brány v úvahu ukazatele tělesného tuku, vzniká mezi BMI a úmrtností přímá závislost. Naopak se zvyšujícím se podílem beztukové hmoty mortalita klesá. Zvýšená úmrtnost při nižším BMI je zřejmě důsledkem poklesu beztukové hmoty. Bylo prokázáno, že na zvýšené úmrtnosti se při nízkém BMI významně podílí kouření a s ním spojená onemocnění. Vysoká rizika z hlediska nemocnosti a úmrtnosti představuje těžká obezita v mladším a středním

věku. Zvýšená úmrtnost při zvyšujícím se BMI je zapříčiněna především diabetem, kardiovaskulárními onemocněními, chorobami žlučníku a některými nádory.

3.2. Přehled zdravotních komplikací obezity

Metabolické komplikace

- inzulinorezistence – hyperinzulinémie – porucha glukózové tolerance – diabetes mellitus 2. typu,
- poruchy metabolismu lipidů: hypertriacylglycerolémie, odchylky hladin HDL a LDL cholesterolu,
- hyperurikémie,
- snížená fibrinolytická aktivita: zvýšená koncentrace fibrinogenu a PAI-1.

Kardiovaskulární komplikace

- hypertenze, ischemická choroba srdeční,
- hypertrofie a dilatace levé komory srdeční,
- snížená kontraktilita myokardu – systolicko-diastolická dysfunkce – srdeční selhání,
- arytmie, náhlá smrt,
- tromboembolická nemoc,
- cévní mozkové příhody,
- varixy DK.

Respirační komplikace

- hypoventilace a restrikce (Pickwickův syndrom),
- syndrom spánkové apnoe – rizika arytmií a náhlé smrti.

Gastrointestinální a hepatobiliární komplikace

- gastroezofageální reflux,
- hiátová hernie,
- cholelithiáza, cholecystitida, pankreatitida,
- jaterní steatóza.

Endokrinní poruchy

- hyperestrogenismus, v důsledku zvýšené aromatizace androgenů v estrogeny v tukové tkáni,
- hyperandrogenismus u žen,
- hypogonadismus u mužů s těžkou obezitou,
- funkční hyperkortizolizmus s následnou poruchou plasticity a supresibility sekrece kortizolu,
- hyposekrece růstového hormonu,
- pozměněná aktivita sympatoadrenálního systému (všeobecně u obézních snižená, avšak v rámci metabolického syndromu se předpokládá jeho aktivace hyperinzulinémií).

Gynekologické komplikace

- poruchy cyklu, amenorea a infertilita (vliv zvýšené hladiny estrogenů),
- komplikace v těhotenství a při porodu,
- pokles dělohy, častější záněty rodidel.

Onkologické komplikace

- gynekologické (vliv hyperestrogenismu): ca endometria, cervixu dělohy, vaječnicků, prsu,
- gastrontestinální: ca kolorektální, žlučníku a žlučových cest, pankreatu, jater,
- urologické: ca prostaty, ledvin.

Ortopedické komplikace

- degenerativní onemocnění kloubů a páteře, zejména gonartróza a coxartróza,
- ischemická nekróza hlavy femuru, zvýšené riziko epifyzeolýzy u dětí.

Kožní komplikace

- ekzémy, mykózy, strie, celulitida, hypertrichóza, hirsutismus.

Psychosociální komplikace

- společenská diskriminace,
- malé sebevědomí, motivační poruchy, autoakuzace, deprese, úzkost,

- poruchy příjmu potravy.

Chirurgická a anesteziologická rizika

- vliv kardiorespiračních komplikací a horšího hojení ran.

Jiné zdravotní komplikace

- edémy, horší hojení ran, úrazy, kýly, pseudotumor cerebri u dětí.

3.3. Obezita a kvalita života

Obezita zhoršuje kvalitu života jak s ohledem na fyzické, tak s ohledem na mentální charakteristiky. Ovlivnění kvality života významně závisí na stupni nadváhy, věku a pohlaví. U mladších jedinců působí obezita více na složky fyzického zdraví než mentálního. U obézních žen jsou obezitou významně ovlivněny ukazatelé jak fyzického, tak psychického zdraví, na percepci obezity má vliv i estetické hledisko.

4. Metabolický syndrom

Obezita, cukrovka, hypertenze a hyperlipoproteinémie patří k nejčastějším onemocněním u nás, v Evropě i severní Americe a dnes již i v některých zemích Afriky, Asie i jižní a střední Ameriky. Jejich výskyt stoupá všude tam, kde se populace málo pohybuje a kde se absolutně či relativně přejídá. Přes tento evidentní vliv prostředí postihují jedince zejména s určitou genetickou dispozicí. Komplex těchto onemocnění byl v 80. letech označen Kaplanem jako tzv. smrtící čtveřice. Dnes jsou tato onemocnění ve svém komplexu nazývána metabolický syndrom X, Reavenův syndrom, resp. syndrom inzulínové rezistence. Právě inzulínová rezistence, necitlivost na inzulín, je dnes považována za základní patogenetický fenomén této skupiny onemocnění. Tento syndrom je hlavní příčinou úmrtí ve všech vyspělých státech, jeho frekvence však významně stoupá i v rozvojových zemích. Hlavním důsledkem složek syndromu a příčinou úmrtí je ateroskleróza a od ní odvozené komplikace – koronární či centrální mozkové příhody. Má vztah i k dalším závažným onemocněním, např. ke koagulačním poruchám, depresi a výskytu tumorů. Celková mortalita je u pacientů s metabolickým syndromem 4krát vyšší, kardiovaskulární mortalita 5krát vyšší⁸.

O společném výskytu cukrovky, obezity a hypertenze se ví už dlouho. V minulosti se obezita pokládala za typický rizikový faktor diabetu. Tato skutečnost má ale dnes jiný charakter, než je klasické pojetí rizikového faktoru. Obezita je obvykle projevem stejného genetického základu jako diabetes mellitus. Je často jen indikátorem, že jedinec v sobě předpoklady pro diabetes 2. typu má. Nejde tedy o vztah příčina – následek, ale o jedno onemocnění, které v komplikovaných patogenetických vztazích vede k vyjádření tu jednoho, tu jiných jevů v různém pořadí. Podobné vztahy jsou pravděpodobně mezi všemi složkami syndromu.

Léčíme-li včas a úspěšně některé složky metabolického syndromu, oddálíme výskyt dalších složek a komplikací a významně prodloužíme život jedince.

4.1. Historie a definice pojmu metabolický syndrom

Nejstarším pojmem souvisejícím s dnešním metabolickým syndromem X je pojem tzv. hyperplastického syndromu, dnes bychom ho nahradili spíše pojmem androidní obezita. V 80. letech hovořil Kaplan o tzv. „deadly quarter“, smrtící čtveřici – hypertenzi, noninzulindependentním diabetu, obezitě a hyperlipoproteinémií, které jsou hlavní příčinou úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v dnešní společnosti.

Reaven pak v roce 1988 zahrnul pod nový pojem **metabolický syndrom**:

1. *inzulinorezistenci* (vyjádřenou zejména ve svalech),
2. *poruchu glukózové tolerance resp. diabetes*,
3. *hyperinzulinismus*,
4. *zvýšené lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL)*,
5. *snížený HDL cholesterol*,
6. *hypertenzi* (esenciální neboli primární).

V roce 1993 revidoval Reaven definici syndromu X takto:

1. Primárním nálezem je *inzulinorezistence*.
2. Poměrně pevně sdruženými nálezy jsou *hypertenze, hypertriacylglycerolémie a diabetes*.
3. Ve volnější vazbě jsou *mikrovaskulární angina, poruchy koagulace, poruchy fibrinolýzy a hyperurikémie*.
4. V ještě volnější vazbě jsou *ICHS a androidní obezita*.

Toto rozdělení odpovídá klinické zkušenosti – část diabetiků a hypertoniků není obezních a i tito jedinci jsou ohroženi metabolickými komplikacemi. Nově se pro neobězní osoby s typickými složkami metabolického syndromu užívá pojem „normal weight obese“.

V literatuře je metabolický syndrom uváděn pod řadou pojmů. Dříve byl nejvíce používán pojem *metabolický syndrom X* či *Reavenův syndrom*. Dnes se zdá, že začíná mírně převažovat pojem *syndrom inzulinové rezistence*. V zásadě však platí, že je obecně uznávána Reavenova definice z roku 1993.

Klasicky definovaných složek syndromu X bylo šest, dnes je popisováno 60 – 80 složek, vázaných na metabolický syndrom. Tyto složky lze podle jednotlivých patogenetických celků rozdělit například takto:

Tab.6: *Jevy sdružené v syndromu inzulínové rezistence⁸*

| jev | příklady odchylek |
|------------------------|--|
| glykoregulační poruchy | porušená glukózová tolerance porušená glykémie na lačno diabetes 2. typu gestační diabetes poruchy sekrece inzulínu |
| esenciální hypertenze | retence Na, hypersekrece angiotenzinogenu centrální zvýšení tonu sympatiku |
| antropometrické změny | obezita, kumulace viscerálního tuku, fetální malnutrice (small baby syndrom) |
| hyperlipoproteinémie | hypertriacylglycerolémie nízký HDL cholesterol přítomnost malých aterogenních LDL částic |
| koagulační odchylky | změny PAI-1, fibrinogenu, antitrombinu III prokoagulační stav s poruchou fibrinolýzy |
| hormonální odchylky | nízký SHBG u mužů nižší testosteron u žen hyperandrogenémie, sterilita polycystická ovaria, výskyt hormonálně dependetních nádorů, hyperestrinismus |
| psychické změny | závislost na jídle, night eating syndrom, častější výskyt deprese a schizofrenie, stres |

4.2. Výskyt onemocnění

Takzvaný syndrom inzulínové rezistence je onemocnění s velmi vysokým výskytem. Jeho výskyt kolísá podle přísnosti definice, např. u určení norem triacylglycerolémie či hypertenze. Definujeme-li metabolický syndrom jako výskyt alespoň jedné ze složek uvedených výše, je u nás výskyt v nejstarší populaci nad 60 % a při zahrnutí nadváhy nad 80 %⁸. Při jeho sledování je také nutné uvědomit si

výraznou věkovou závislost vzniku tohoto onemocnění. Čím je jedinec starší, tím spíše se u něj složky metabolického syndromu objeví.

Genetickou možností rozvoje metabolického syndromu X je ohroženo pravděpodobně kolem 50 % osob z celé populace^{7,8}. U další části populace pak převládají vlivy prostředí. Tyto faktory, jako je například absence pohybu, nadměrná výživa či kouření, stále přibývají. Z epidemiologických studií vyplývá, že výskyt diabetu i hypertenze je v určité populaci tím vyšší, čím méně se jedinci dané populace pohybují.

Velmi zajímavé je zjištění, že pacienti s metabolickým syndromem X prodělali často malnutrici ve vlastním intrauterinním vývoji. Porodní hmotnost těchto pacientů bývá nižší. Naopak v dospělosti, rozhodne-li se nemocný pro přísné diety, výskyt složek syndromu X klesá.

Při výkladu o metabolickém syndromu a inzulinorezistenci byla v minulosti často zdůrazňována obezita a přejídání. Dnes se zdá, že role absence fyzické aktivity je ještě významnější. Hlavní inzulinorezistentní orgán je již podle nejstarší Reavenovy definice ztukovatělý příčně pruhovaný sval. Právě nepřítomnost pravidelné pohybové aktivity je pro inzulinorezistentní osoby typická. Pravidelná fyzická aktivita dokáže významně prolomit inzulinorezistenci. Metabolický syndrom X bývá také považován za tzv. šetrný neboli „thrifty“ genotyp s nízkým bazálním energetickým výdejem. Historická výhoda úsporného fenotypu je zřejmá, ale patogenetické mechanismy jsou diskutovány.

Klasický pohled na metabolický syndrom je genetický. Přesvědčuje nás o tom zejména rodinná anamnéza diabetiků a hypertoniků. Řada autorů se však domnívá, že metabolický syndrom X může být indukován zevním prostředím, zejména stresem. Prokázalo se i to, že nemocní s metabolickým syndromem mají jinou strukturu osobnosti. Je prokazatelná i centrální mozková inzulinorezistence. U diabetu 2. typu je častější i výskyt deprese a schizofrenie².

Podobný kontroverzní pohled je i na inzulinorezistenci samotnou. Poslední Reavenova monografie uvádí genetickou podmíněnost inzulinorezistence z 66 %, zatímco inzulinémie je děděna jen z cca 40 %². Genetická determinace inzulinorezistence je tedy nejspíš primární a její zhoršení mohou indukovat vlivy prostředí. Prakticky u každého nemocného v našich podmínkách je přítomna složka indukovaná prostředím.

Na jedné straně je tedy metabolický syndrom X onemocnění geneticky determinované, na druhé straně je právě životní styl dokáže výrazně modifikovat a rozvoj jednotlivých složek oddálit.

Z hlediska nákladů na zdravotnictví i z hlediska individua je nejdůležitější časná detekce syndromu X. Dnes je nejlevnějším a nejdostupnějším vyšetřením časné sledování triacylglycerolémie, která koreluje s hyperinzulinémií již u mladé populace.

4.3. Složky metabolického syndromu X

Klasicky definovaných složek metabolického syndromu bylo 6, dnes je popisováno mnoho dalších fenoménů. Jde o jevy antropometrické (androidní obezita, viscerální uložení tuku, nízká porodní hmotnost), funkční (hormonální, metabolické a koagulační) a jevy morfologické (ateroskleróza). Někdy jsou za složky pokládány jen určité nemoci, jindy každá biochemická či koagulační odchylka.

Tab.7: Složky syndromu inzulinorezistence^{2,6,8}

| klasické | pravděpodobné | volně související |
|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| inzulinorezistence | destičkové změny | ateroskleróza |
| hyperinzulinémie | adhezivní molekuly | specifické DM komplikace |
| porucha dynamiky sekrece inzulínu | proinzulin | oxidační stres |
| esenciální hypertenze | amylin | neuropatie |
| hyperglykémie | nižší DHEA | |
| porucha glukózové tolerance | vyšší homocystein | |
| hypertriacylglycerolémie | vyšší TNF- α | |
| malé denzní LDL | nezralá imunita | |
| nižší HDL cholesterol | vyšší lipoprotein Lp(a) | |
| hyperurikémie | nižší SHBG | |
| fetální malnurice | snížení NO | |
| androidní obezita | fibrinogen | |
| intraabdominální tuk | vyšší ACE | |
| vyšší PAI-1 | vyšší angiotenzinogen | |
| vyšší faktor VII | vyšší endotelin | |
| vyšší faktor VIII | vyšší sympatikotonie | |
| nižší bazální enengetický | změny spektra katecholaminů | |
| | porucha Na/K pumpy | |

| | | |
|---|--|--|
| výdej poruchy za inzulínovým receptorem: přenašeče glukózy IRS proteiny kinázy | ferritin a Fe odchylná reakce na fyzickou zátěž změny AT III a proteinu C nižší leptin změny v centrech hladu centrální deficit serotoninu porucha střevní absorpce cholesterolu mozková inzulínorezistence rezistin | |
|---|--|--|

Hyperlipoproteinémie

Z hyperlipoproteinémií patří do obrazu syndromu X *hypertriacylglycerolémie* a *vysoké lipoproteiny VLDL*. Typická bývá *nižší hladina HDL cholesterolu*, která negativně koreluje s inzulínem. Vyskytují se *malé denzní lipoproteiny LDL*, které jsou významným rizikovým faktorem aterogeneze. Zvyšování triacylglycerolů a snížení HDL cholesterolu může být velmi časnou známkou přítomnosti syndromu X. A protože dnes neexistuje žádný molekulárně genetický marker metabolického syndromu a inzulínorezistence, je toto běžné vyšetření spektra lipidů důležitou možností časně detekce metabolického syndromu.

Poruchy koagulace

Vazbu k metabolickému syndromu má několik poruch koagulace a fibrinolýzy. Jde o *zvýšení hladiny tzv. plazminogenu aktivátoru inhibitoru-1 (PAI-1)*, *zvýšení hladiny fibrinogenu*, *zvýšení faktoru VII*, event. f. VII a *tkáňového aktivátoru plazminogenu*. Naopak *snížené* bývají *hladiny proteinu C* a *antitrombinu III*. Do syndromu X dále patří *zvýšená agregace trombocytů*.

Hypertenze

Hypertenze je známa svou častou vazbou na diabetes a obezitu a je součástí metabolického syndromu od první definice. Vztah hypertenze k hladině inzulínu a inzulínorezistenci je vysvětlován řadou teorií, žádná však přesvědčivě není tou hlavní.

Hypertenze při inzulinorezistenci je pravděpodobně způsobena kombinací následujících mechanismů: zvýšené senzitivity k přívodu Na, zvýšené citlivosti na angiotenzin, změn v transportu Na^+ (intracelulárně je 3krát zvýšen), snížené aktivity Na/K pumpy, zvýšené aktivity Na/H pumpy, zvýšené akumulace intracelulárního Ca^{2+} , stimulace sympatického nervového systému, útlumu dřeně nadledvin, snížení syntézy vazodilatačních prostaglandinů a omezení vazodilatace, hypervolémie a syntézy angiotenzinogenu tukovou tkání.

Počet hypertoniků v populaci velmi závisí na BMI. Změna hmotnosti vede k výrazné změně systolického a diastolického tlaku o několik torrů na každý kilogram⁸. Hlavní komplikací hypertenze je výskyt cévních mozkových příhod. Zvláště rizikovou skupinou jsou pacienti s kombinací diabetu a hypertenze.

Inzulinová rezistence

Inzulinová rezistence byla popsána Reavenem jako pravděpodobná prvotní příčina metabolického syndromu X. Mnoho let je předmětem výzkumu a hledání, co konkrétně inzulinovou rezistenci působí. Pro metabolický syndrom je typická tzv. *postreceptorová inzulinová rezistence* vyjádřená zejména ve svalch a dále pak v játrech a tukové tkáni. Dosud není známo, který molekulárně genetický marker se dominantně podílí na rozsáhlém výskytu metabolického syndromu a jeho složek.

V běžné klinické praxi je posouzení stupně inzulinové rezistence orientačně možné podle bazální lačné inzulinémie. Zlatým standardem určení citlivosti na inzulin pro výzkumné účely je vyšetření metodou tzv. glykemického clampu (svorky).

Metabolické důsledky inzulinové rezistence se týkají především tří orgánů – jater, kosterního svalu a tukové tkáně. Sval trpí porušeným vstupem glukózy do buněk. V tuku je lipolýza mírně inhibována, ale podstatnější inhibice by byla dosažitelná až výrazně většími hladinami inzulinu. Proto tuková tkáň uvolňuje volné mastné kyseliny, které inzulinorezistenci dále zhoršují. Játra vlivem inzulinorezistence produkují větší množství glukózy. V patogenezi inzulinorezistence se vedle receptorových a postreceptorových dějů uplatňuje i substrátová kompetice. Podání infúze lipidů vede ke zhoršení utilizace glukózy, během glukózového tolerančního testu tedy k vyšší křivce glykémie i inzulinémie. U obezity a diabetu je přítomna zvýšená lipolýza, která vede ke zvýšení cirkulujících mastných kyselin, mastné kyseliny se využívají ve svalu a srdečních buňkách. Oxidace mastných kyselin pak inhibuje oxidaci glukózy. Mechanismem je zvýšený poměr acyl-CoA a NADH/NAD a citrát, které inhibují

oxidaci glukózy a glykolýzu snížením aktivity příslušných enzymů. Všechny tři děje jsou na inzulín různě citlivé. Mimořádně citlivá na inzulín je lipolýza, k jejímu potlačení na 50 % dochází při inzulínemii cca 20 $\mu\text{j/ml}$, asi 50 $\mu\text{j/ml}$ je třeba k potlačení endogenní produkce glukózy, asi 200 $\mu\text{j/ml}$ je třeba na dosažení 50 % maxima mizení glukózy z oběhu (glucose disposal v glykemickém clampu)^{2,8}. Tyto tři děje mohou být různě postiženy rezistencí. U obézních trpí nejvíce glucose disposal, u diabetiků je navíc zvýšena endogenní produkce glukózy a velmi rezistentní je tedy efekt inzulínu na glukoneogenezi.

Rezistence metabolického syndromu je tzv. postreceptorového typu, je tedy vyjádřena za inzulínovým receptorem. Defekty reakce na inzulín jsou vázány na řadu molekulárně genetických poruch, klasicky jsou popsány vztahy aktivity receptorové kinázy ke koncentraci inzulínu.

U neobézních osob existuje záporná korelace mezi účinky a sekrecí inzulínu. Vztah není lineární, ale hyperbolický. Obezita neovlivňuje tvar hyperboly, posunuje ji však nahoru. Účinnost inzulínu je tedy funkcí BMI, závislost je přibližně lineární a platí pro muže i ženy.

Inzulínorezistence se může projevovat i centrálně. Řadu let byli obézní a diabetici obviňováni z volního přejídání. Dnes je známo, že i centrální mechanismy mohou být organickým onemocněním. Již přes 20 let je znám anorektický účinek inzulínu. Jeho defekt vede u experimentálních zvířat k obezitě. Vazebných míst pro inzulín je v mozku srovnatelně a možná i více než vazebných míst pro leptin. Pravděpodobné je komplexní společné působení s leptinem na různé centrální struktury^{2,8}. Klinicky byla prokázána korelace deficitu centrální serotonergní aktivity a periferní inzulínové rezistence a tím i vztah mezi patogenetickým jevy u metabolického syndromu a deprese.

Endotel a adhezivní molekuly

Endotel je významným sekrečním orgánem a řada jevů provázejících rozvoj metabolického syndromu a jeho komplikací souvisí s jeho funkcí. Jde například o změny syntézy vazokonstrikčního *endotelinu*, *preproendotelinu*, *endotelin konvertujícího enzymu* i změny *NO*. Dochází také ke změnám exprese některých adhezivních molekul – E- a P selektinů a integrinů (ICAM-1).

Další složky metabolického syndromu

Výčet potenciálních složek syndromu X nemůže být prakticky nikdy úplný. Syndrom inzulinorezistence je patogeneticky tak komplexní metabolickou poruchou, že budou popisovány jistě další a další druhotné či terciární změny v různých regulačních okruzích a systémech. Čím jsou tyto jevy vzdálenější od inzulinorezistence, tím je jejich vazba volnější. Inzulinorezistenci jako základní příčinu metabolického syndromu dnes již prakticky nelze zpochybnit.

4.4. Inzulinorezistence a diabetes mellitus 2. typu

Diabetes 2. typu je vyvrcholením jevů spojených s metabolickým syndromem. Je nejzávažnější složkou metabolického syndromu, ačkoliv nepostihuje všechny nemocné s tímto syndromem. Obráceně jsou u diabetiků složky metabolického syndromu zastoupeny přibližně takto: kolem 90 % obezita, kolem 70 % hypertenze a hypertriacylglycerolémie².

Sekrece inzulinu

Klíčovým hormonem v patogenezi diabetu 2. typu je inzulin. Diabetes mellitus vzniká u jedinců s periferní inzulinorezistencí, avšak při jeho vzniku se dominantně uplatňuje porucha sekrece. U části pacientů s metabolickým syndromem se tedy k periferní rezistenci na inzulin přidává nový jev – porucha sekrece inzulinu, a tak vznikne diabetes.

Inzulin je vytvářen a skladován v sekrečních granulích betabuňek Langerhansových ostrůvků. Hlavním sekrečním signálem je glykémie. Klíčový pro stimulaci betabuňek k sekreci je i přenos glukózy transportérem GLUT2. U pacientů s diabetem 2. typu je množství buněk s přítomným GLUT2 výrazně nižší. U diabetiků 2. typu vzniká i dynamická porucha sekrece s pozdní sekrecí inzulinu a poruchou tzv. časné fáze sekrece. Na betabuňky může působit i tzv. lipotoxicita, tj. lipidy vyvolané změny sekrece betabuňek. Skutečnost, že i sama hyperglykémie poškozuje betabuňky, je známa a označuje se pojmem glukotoxicita.

Zajímavé výsledky vyšetřování inzulinové sekrece přináší ivGTT. Inzulin je secernován ve dvou fázích, časné a pozdní, které tento test dokáže oddělit. Při ivGTT a

po podání 0,3 g glukózy na 1 kg hmotnosti pacienta dochází k vzestupu glykémie až k 20 mmol/l i u zdravého jedince. Inzulin reaguje již ve 2. minutě maximálním vzestupem. Tento vzestup nazýváme časnou fází sekrece. Chybí typicky u diabetiků 2. typu a u obézních jedinců spějících k diagnóze diabetu je snížen. Po časně sekreci nastává sekrece pozdní, trvající cca 30 minut. Ta je prahová a pomocí výpočtů lze ukázat, že je úměrná zvýšení glykémie nad práh cca 7 až 8 mmol/l. U diabetika je druhá fáze sekrece vyšší a trvá déle. Snaží se, již bezúspěšně, kompenzovat efekt chybějící první fáze. Chronická hypersekrece inzulínu u obézních a zejména prediabetiků, resp. potomků diabetiků, se tedy projevuje zejména vysokou bazální inzulínií a vysokou pozdní sekrecí inzulínu.

V patologicoanatomických vyšetřeních souvisí s těmito výsledky zjišťovaná hyperplazie betabuňek a dále i přítomnost amylinu, resp. kalcitonin-related-peptidu v betabuňkách.

Jaterní glukoneogeneze a vznik diabetu

Kromě klíčových jevů, jakými jsou inzulínorezistence a poruchy inzulínové sekrece, dochází také ke změnám jaterní glukoneogeneze. U diabetika je glukoneogeneze významně vystupňována v závislosti na glykémii a je možno říci, že čím vyšší glykémie, tím vyšší je glukoneogeneze a současně tím nižší je i ukládání glukózy^{2,6,8}.

Podobné jevy nastávají při provedení glukózového tolerančního testu. Glukoneogeneze se u zdravého jedince během oGTT suprimuje o 70 %, je zrcadlovým obrazem hyperglykémie. U poruchy glukózové tolerance je suprese menší a u diabetika je někdy supresibilita glukoneogeneze téměř nulová^{2,6,8}.

Cesta od metabolického syndromu k diabetu

Hlavní cestou od metabolického syndromu obvykle přes androidní obezitu k diabetu je cesta od vyjádření inzulínorezistence k vyjádření dalších složek metabolického syndromu, až k nejzávažnější komplikaci nebo součásti metabolického syndromu, k poruše glykoregulace. Tato cesta je vysoce individuální a zcela jistě probíhá na genetickém základě.

V předdiabetickém stadiu postupně dochází k vysoké oxidaci lipidů, která je pak u diabetiků mírně vyšší bazálně a trvale zvýšená během oGTT. Lipolýza je stále méně

supresibilní u obézních směrem k diabetikům. U diabetiků je však obecně vyšší oxidace tuků a vyšší hladiny neesterifikovaných mastných kyselin. S rozvojem diabetu stoupá oxidace lipidů a klesá schopnost ukládání glukózy. Během oGTT lze tedy sumárně zaznamenat změny oxidace lipidů, ukládání glukózy, změny glykémie, volných mastných kyselin a inzulinémie. Při rozvoji k diabetu pak stoupá utilizace bílkovin bazálně a lipidů bazálně i během oGTT. Celá porucha má tedy logický vývoj.

Pro diabetes jsou nejcharakterističtějšími změnami neschopnost suprimovat glukoneogenezi, stoupající utilizace lipidů a kvantitativní a kvalitativní porucha sekrece inzulinu. Konkrétní osud glukózy v organismu se rovněž mění. Klesá schopnost glukózu neoxidačně ukládat a bazálně a suprabazálně oxidovat. Značné množství glukózy zůstává i v extracelulární tekutině.

Diabetes mellitus vzniká v okamžiku, kdy dochází k poruše sekrece inzulinu. Tento jev má více příčin. Jednou je vyčerpání slinivky, protože musela zvýšením sekrece inzulinu celý život překonávat inzulinorezistenci. Ostrůvky se mění, usazují se zde některé látky, mění se struktura jejich membrán. Pravděpodobně se uplatňuje také lipotoxicita a glukotoxicita. Sekrece inzulinu nezaniká stejně rychle jako u cukrovky 1. typu, ale slinivka neumí vydávat inzulin včas. Vydává ho nepravidelně, pozdě a dlouho, a tím se dále vyčerpává.

Komplexní opatření v léčbě inzulinorezistence

Základní opatření schopná prolomit inzulinorezistenci jsou tři – redukce hmotnosti, fyzická aktivita a dietní opatření. U pacientů, u kterých se léčba uvedenými opatřeními daří, není třeba sahat k farmakoterapii. V případě, kdy pacienti spolupracují jen přechodně a při neúspěchu režimových změn je třeba k farmakoterapii sáhnout včas.

4.5. Genetika metabolického syndromu

Genetická determinace inzulinové rezistence se předpokládá asi ze dvou třetin. Současné poznatky o genetice a molekulární genetice jednotlivých složek metabolického syndromu jsou zatím neúplné. Výskyt diabetu mellitu a dalších složek metabolického syndromu ve světě velmi kolísá, kromě genetiky mohou být tyto

odchyly podmíněny i vlivem prostředí a dietními vlivy. Obecně platí, že u populace, která přešla k civilizovanému životu do měst, se zvýší výskyt diabetu 2-3krát². Ten, kdo je vybaven geny pro diabetes nebo obezitu, může naopak svým životním stylem projevy i rizika obou onemocnění výrazně zmenšovat nebo oddalovat.

V případě konfrontace možného podílu genetiky a vlivu vnějšího prostředí lze shrnout: Obezita je podle řady studií přibližně z 50 % podmíněna vlivy prostředí a z 50 % geneticky⁸. Metabolický syndrom je v určité části svého výskytu prostředím indukován. Odhaduje se, že genetický vliv asi dvakrát převažuje nad vlivem prostředí⁸. Diabetes 2. typu je pak onemocněním prakticky ve 100 % působeným geneticky⁸. U monozygotních dvojčat vzniká u obou sourozenců až v 90 % případů^{2,8}. Je to mimo jiné způsobeno tím, že hlavní porucha v okamžiku vzniku diabetu je v betabuňce.

Molekulární genetika

Molekulární genetika metabolického syndromu je zkoumána zatím jen s menšími úspěchy. Přes faktory, které by mohly svědčit i pro monogenní dědičnost diabetu 2. typu, není stále prokázán specifický gen či defekt pro diabetes mellitus 2. typu. Byla popsána řada tzv. kandidátních genů, které jsou ve vazbě na diabetes 2. typu. Jde např. o některé mutace adrenergických receptorů, značnou nadějí je výzkum tzv. IRS proteinů – proteinů inzulinového receptorového substrátu. IRS 1 a další proteiny IRS mají centrální úlohu v kaskádě dějů za inzulinovým receptorem. Zajímavý je i molekulárně biologický výzkum přenašečů glukózy, zejm. GLUT4. GLUT4 je při nepřítomnosti inzulinu asi z 90 % obsažen v cytoplazmatických vezikulech. Jejich transport k membráně je aktivován inzulinovým receptorem, alternativní možností je i aktivace fyzickým cvičením.

Genetické faktory rezistence na inzulin souvisí s geny IRS, s geny pro glykogensyntetázu, s geny pro proteinfosfatázu, s geny pro β -3-receptory a tzv. geny HNF-1- α . Genetická výbava interaguje dále s fetální či dětskou malnutricí, s obezitou, s fyzickou inaktivitou, počtem těhotenství a podáváním léků, např. steroidů. Výsledkem interakce je inzulinová rezistence na úrovni tukové tkáně, svalu i jater^{2,8}.

Inzulinová rezistence je pokládána za klíčový jev patogeneze metabolického syndromu, proto pro genetiku metabolického syndromu platí vše, co již bylo uvedeno výše. Podobně další složky metabolického syndromu, zejména hypertriacylglycerolémie, mají své kandidátní geny.

5. Léčba obezity

Cílem léčby obézních pacientů je navození negativní energetické bilance a redukce tělesného tuku při maximálním možném zachování beztukové, tj. především svalové hmoty. Principy léčby obezity jsou jednoduché, nicméně v praxi je léčba dlouhotrvající a obtížná, s velkým procentem nemocných, u nichž po kratší či delší době dochází k opětovnému vzestupu váhy. Kolísání váhy (tzv. jo-jo fenomén) je v některých studiích považováno za prognosticky (z hlediska metabolických komplikací obezity) nepříznivější, než konstantní váha v pásmu obezity. Podpora žádoucích jídelních návyků správně indikovanou farmakoterapií, může významně pozitivně ovlivnit dlouhodobý efekt léčby, zvláště u pacienta bez dalšího pokroku v léčbě, nebo v problematické životní situaci.

K terapii obezity je nutno přistupovat komplexně. **Základními složkami terapie jsou:**

1. redukce energetického příjmu – *nízkoenergetická dieta*,
2. zvýšení energetického výdeje – *pohybová aktivita*,
3. ovlivnění chování, *behaviorální intervence* – především nutričních zvyklostí.

Dalšími součástmi léčby jsou:

4. *farmakoterapie*,
5. *chirurgická léčba*.

Při výběru léčebných metod je zapotřebí zohlednit věk pacienta, stupeň nadváhy, charakter rozložení tuku a přítomnost zdravotních komplikací. Obezita při BMI > 30 je vždy indikací k terapii.

V léčbě obezity se vždy snažíme kombinovat dietní a pohybovou léčbu s behaviorální intervencí. Až tehdy, když není tento způsob léčby dostatečně úspěšný, saháme k farmakoterapii. Chirurgickou léčbu indikujeme jen u těžších stupňů obezity (BMI > 40, resp. BMI > 35), pokud selhaly konzervativní postupy včetně farmakoterapie.

5.1. Dietní léčba obezity

K dietní léčbě obezity se doporučuje celá řada postupů. Mnohé z nich však jsou biologicky nevyvážené či doporučují příliš přísnou energetickou restrikcí, která je obvykle spojena s deficitem několika významných nutričních faktorů. Redukční diety šířené na komerčním principu opomíjejí behaviorální intervenci a jsou zaměřeny na jednorázové rychlé zhubnutí, což může navodit poruchu příjmu potravy nebo následný jo-jo efekt. Dnes se doporučuje akcentovat v léčbě obezity především dlouhodobou, celoživotní změnu životního stylu, která je spojena se změnou stravovacích zvyklostí.

Obézní jedinec by se měl naučit nahrazovat v jídelníčku tučná a sladká jídla pestrou stravou s nižším obsahem tuku a vyšším obsahem vlákniny. Zvýšený přívod komplexních sacharidů a vlákniny je spojen s nižší energetickou denzitou potravy, která umožňuje při mnohdy kvantitativně menším přísunu potravy docílit podstatně většího pocitu sytosti. Nahrazení „dietománie“ trvalou změnou životního stylu zabrání balancování pacienta mezi obdobími, kdy dodržuje obvykle přísnou dietu a redukuje hmotnost, a následnými obdobími, v nichž se přejídá a jeho hmotnost většinou stoupá nad výchozí úroveň.

Obsah energie ve dietě závisí na individuální situaci pacienta. Vyšší hodnota je určena pro osoby s vysokým příjmem energie před zahájením léčby nebo pro osoby s vyšším energetickým výdejem po stabilizaci hmotnosti, nižší hodnota pro osoby s původně nízkým příjmem energie, v průběhu redukce hmotnosti, pro osoby s nižším energetickým výdejem.

Dieta by měla brát v úvahu jídelní zvyklosti pacienta, cíle léčby, ostatní onemocnění pacienta a pro každého pacienta musí být stanovena individuálně.

Druhy redukčních diet

Diety s omezením příjmu tuku

Vzhledem k tomu, že nadměrný příjem tuku sehrává primární roli v rozvoji obezity, je doporučováno jak o první krok v dietních doporučeních snížit příjem tuku pod 30 % denního energetického příjmu. Tuky nahrazujeme sacharidy, jejichž podíl v dietě stoupá na 55-60 %, příp. bílkovinami, jejichž zastoupení činí 10-15 %. U některých pacientů postačí k redukci hmotnosti pouze omezení příjmu tuků při nezměněném energetickém příjmu. Hmotnostní pokles za měsíc dosahuje 1-2 kg^{2,3}.

Nízkoenergetické diety s omezením denního energetického příjmu o 2500 kJ

Nedosáhneme-li hmotnostního poklesu omezením příjmu tuků, redukuje se celkový denní energetický příjem o 2500 kJ. Tyto také nepřliš přísné diety předpokládají propočtení aktuálního denního energetického příjmu nejčastěji na základě týdenního nebo tří denního jídelníčku. Předpokládaný energetický deficit by měl při této dietě dosahovat 75 MJ za měsíc, což odpovídá hmotnostnímu poklesu přibližně 2,5 kg^{2,3}.

Redukční dieta o energetickém obsahu 5 MJ (4,5-6 MJ)

Tato dieta je doporučována obvykle k ambulantní léčbě těžších forem obezity, nebo u obézních pacientů ve statické fázi obezity, jejichž energetický příjem je již výrazně snížen. Nižší energetický příjem se doporučuje u žen (okolo 5 MJ), vyšší u mužů a fyzicky pracujících (6 MJ). Při restrikci na 5 MJ/den dochází mnohdy k deficitu některých minerálů, vitamínů a stopových prvků. Je-li taková dieta podávána dlouhodobě, je třeba chybějící nutriční faktory doplňovat.

Přísné nízkoenergetické diety (Very Low Calorie Diets, VLCD)

Tyto uměle připravené tekuté diety jsou obvykle indikovány jako jediný zdroj výživy v léčbě obezity těžšího stupně (BMI > 35), pokud selhala v redukčním režimu standardní nízkoenergetická dieta a pokud je u pacienta indikován rychlejší hmotnostní pokles. To bývá často zejména u pacientů indikovaných ke kardiochirurgickým či ortopedickým výkonům. Klasicky byly definovány energetickým obsahem 1600-3500 kJ (cca 400-800 kcal). VLCD jako jediný zdroj výživy má být podávána zásadně pod lékařským dohledem. I při minimálním energetickém příjmu zajišťují dostatečný příjem bílkovin (35-70 g/den), pokrývají denní potřebu vitamínů, minerálů a stopových prvků.

Průměrný hmotnostní pokles při léčbě VLCD Redita po dobu 4 týdnů je 9,8 kg, přičemž 3/4 hmotnostního poklesu odpovídají redukcii tukových zásob a pouze 1/4 redukce hmotnosti odpovídá úbytku beztukové hmoty^{2,3}.

Podávání VLCD je doporučováno obvykle po dobu 2-5 týdnů. Během této doby je zapotřebí zajistit behaviorální intervenci a seznamovat pacienty s přechodem na vyváženou nízkoenergetickou dietu s omezením tuků. Podcenění této intervence je nečastější příčinou následného selhání redukčního režimu po iniciální léčbě VLCD.

5.2. Kognitivně behaviorální léčba obezity

Tento psychologický přístup k terapii obezity je nedílnou součástí komplexní léčby. Vychází z toho, že nevhodné jídelní a pohybové návyky, které se podílejí na vzniku obezity, jsou naučené, a že je možné se je odnaučit. Jídelní chování je ovlivňováno řadou zevních faktorů, které je třeba analyzovat, uvědomit si je. Zevní podněty je poté nutno modifikovat tak, aby se docílilo změny jídelních zvyklostí.

Součástí behaviorální terapie je i výuka výživy a dietetiky, které pacienta seznamuje jak s vhodnými a nevhodnými pokrmy, tak i se způsobem přípravy redukční diety. Jestliže si obézní jedinec osvojí nový způsob jídelního chování, přispívá to k dlouhodobému udržení hmotnostního poklesu. Velký význam má skupinová kognitivně behaviorální terapie v redukčním klubu (např. společnost STOB) a podpora přátel a rodiny.

5.3. Farmakoterapie obezity

Farmakoterapii považujeme za pomocnou léčbu obezity, vždy v součinnosti s výše zmíněnými třemi složkami. Obvykle k ní přistupujeme až tehdy, není-li dostatečně účinná komplexní dietní, pohybová a behaviorální terapie.

Indikace

Česká obezitogická společnost doporučuje podávání farmak v léčbě obezity u pacientů s BMI ≥ 30 , pokud selhala komplexní nefarmakologická léčba obezity, tzn. že během 3 měsíců léčby nebylo dosaženo hmotnostního poklesu většího než 5 %, ze shora uvedených kritérií u pacientů s BMI 25-30, jsou-li přítomna kardiovaskulární a metabolická rizika (např. hypertenze, dyslipidémie, DM 2. typu), která souvisejí s obezitou, za účelem zvýšení compliance pacienta a s cílem zajistit dlouhodobé udržení dosaženého hmotnostního úbytku.

Léky užívané v léčbě obezity

Léky používané v současné době při léčbě obezity lze z hlediska mechanismu působení rozdělit na:

a) **anorektika (anorexika)**

Tyto léky ovlivňují příjem potravy tím, že působením na neuropřenašeče v CNS vyvolávají pocit nasycení či tlumí pocity hladu. Jde o látky působící prostřednictvím katecholaminergního systému (fentermin) či prostřednictvím serotoninergního systému (sibutramin).

b) **termogenní farmaka**

Léky zvyšující energetický výdej (efedrin), popř. v kombinaci s látkami zvyšujícími oxidaci tuků v organismu (kofeín).

c) **léky ovlivňující vstřebávání živin z trávicího traktu:**

Je využíváno omezení vstřebávání tuků (orlistat).

Preskripce farmak k dlouhodobé léčbě obezity by měla být doporučena specialistou – obezitologem. Mezi zatím jediná moderní farmaka v léčbě obezity splňující kritéria pro dlouhodobou farmakoterapii obezity patří sibutramin a orlistat.

Katecholaminergní anorektika

Mezi tato anorektika patřily amfetamin a fenmetrazin. Ty však dnes vzhledem k nežádoucím účinkům při léčbě obezity užívány nejsou. Avšak ani novější katecholaminergní preparáty jako *fentermin*, se nehodí k dlouhodobé léčbě obezity vzhledem k psychostimulačnímu a kardioexcitačnímu působení a k riziku vzniku závislosti. V důsledku toho byl fentermin v zemích Evropské unie stažen z trhu.

Serotoninergní anorektika

Serotonin tlumí příjem potravy svým působením v hypotalamu jednak přímo, jednak nepřímo tím, že inhibuje syntézu neuropeptidu Y v nucleus arcuatus. Donedávna byl v ČR používán *dexfenfluramin*. V roce 1997 byl celosvětově stažen pro suspektní vztah k změnám srdečních chlopní a plicní hypertenzi.

Serotoninergní a katecholaminergní anorektika

Tato skupina anorektik je reprezentována sibutraminem. *Sibutramin* (preparát Meridia) je inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu v centrální nervové soustavě. Přirozeným posílením funkce obou neurotransmiterů způsobuje sibutramin pokles příjmu potravy zvýšením pocitu nasycení a zvýšení výdeje energie stimulací termogeneze. Termogenním působením zabraňuje poklesu energetického

výdeje při podávání přísnějších nízkenergetických diet. Sibutramin svým mechanismem působení přispívá nejen k úspěšnější redukci hmotnosti, ale napomáhá i k dlouhodobému udržení hmotnostního poklesu. Podávání tohoto léku nezvyšuje uvolňování serotoninu a dopaminu v CNS, jeho podávání tedy není návykové a v důsledku toho, že nepůsobí na cholinergní receptory, nemá ani sedativní účinky. Indikací k podávání sibutraminu by měly být obezity charakterizované vysokým skóre hladu nebo energetickou úsporností.

Pokles hmotnosti pacientů je závislý na dávce sibutraminu a byl prokázán v řadě studií. Efektivně se snižuje zejména obvod pasu. Dochází rovněž k poklesu hladin triacylglycerolů a vzestupu HDL cholesterolu, u tzv. respondérů (s poklesem hmotnosti o 5 %) i k poklesu celkového cholesterolu⁸. V průměru byl prakticky ve všech studiích prokázán mírný vzestup pulsu a snížení systolického a diastolického tlaku⁸. Celkem tedy převáží efekt redukce hmotnosti na tlak nad sympatikomimetickým účinkem na tlak.

Efekt sibutraminu byl sledován u diabetiků 2. typu léčených dietou či perorálními antidiabetiky. Zejména u pacientů, kteří zredukovali za 6 měsíců 5 % hmotnosti, dochází k signifikantnímu poklesu glykémie, inzulinémie a hladiny triacylglycerolů⁸. Sibutramin je také velmi vhodný lék k léčbě pacientů s metabolickým syndromem.

Termogenní farmaka

Elsinorské prášky (kombinace 20 mg *efedrinu* a minimálně 50 mg *kofeinu* v jednom prášku) patří k tzv. nespecifickým termogenním farmakům, která zvyšují energetický výdej, resp. zabraňují významnějšímu poklesu klidového energetického výdeje při léčbě nízkenergetickou dietou. Zároveň noradrenergním mechanismem tlumí chuť k jídlu. Vzhledem k možnému psychostimulačnímu působení a k možnosti vzniku návyku se Elsinorské prášky k dlouhodobé léčbě obezity nehodí. Není vhodné podávání delší než 3 měsíce.

Léky ovlivňující vstřebávání tuků ve střevě

Orlistat (preparát Xenical) se aktivně váže na lipázy v zažívacím traktu, čímž je inhibuje, a tak snižuje o 30 % vstřebávání tuku z trávicího traktu. Léčba je kombinována s redukční dietou s nižším obsahem tuků. Nevstřebaný tuk odchází z organismu stolicí. Orlistat se u člověka téměř nevstřebává a 97 % podané dávky je

vyloučeno stolicí, a tudíž systémová expozice orlistatu u člověka je minimální. Lék má velmi málo kontraindikací, k nimž patří těžší formy onemocnění trávicího traktu s malabsorbí.

Orlistat by měl být přednostně indikován u pacientů, kteří nejsou schopni adekvátně omezit příjem tuků v dietě či u pacientů, u nichž byla prokázána porucha spalování tuků. Při vysokém obsahu tuku v dietě stoupá po orlistatu obsah tuku ve stolici. Potíže provázející steatorhoeu pak můžou na obézního jedince působit příznivě behaviorálně tím, že ho nutí aktivně omezovat příjem tuků ve stravě.

Orlistat se používá k dlouhodobé léčbě po dobu měsíců i let u pacientů, kteří dobře reagovali na počáteční dávku (zhodnocení po 2-3 měsících). Po uvolnění diety je lék schopen bránit relapsu hmotnosti. Řada studií s orlistatem ukazuje výrazný vliv obezitologické léčby na celé spektrum rizikových faktorů u metabolického syndromu X a diabetu. Ve studiích byla prokázána nejen schopnost orlistatu snižovat hmotnost, ale i pozitivní vliv na spektrum lipidů – snížení celkové hladiny cholesterolu i poměru LDL/HDL cholesterolu a snížení triacylglycerolémie². Podávání orlistatu příznivě ovlivňuje výši krevního tlaku. Bylo zjištěno, že orlistat výrazně snižuje inzulínovou rezistenci a to i beze změny hmotnosti. Redukce kardiovaskulárních a metabolických rizik po podávání orlistatu souvisí s redukcí viscerálního tuku. Dochází ke zlepšení kompenzace diabetu podle glykemií i glykosylovaného hemoglobinu a poklesu inzulinémie, snížení dávek antidiabetik a zlepšení hypertenze².

Léky, které nejsou primárně určeny k léčbě obezity

Perorální antidiabetikum *metformin* využíváme v léčbě diabetu 2. typu u obézních pacientů, u nichž příznivě ovlivňuje inzulínorezistenci i tělesnou hmotnost.

Důležitou skupinou léků jsou antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, zejména *fluoxetin*. Podávají se v léčbě poruch příjmu potravy. Indikujeme je přednostně k léčbě deprese u obézních, neboť svým mechanismem působení v CNS mohou dočasně příznivě ovlivnit i příjem potravy. Tlumivé působení serotoninergních antidepresiv na příjem potravy obvykle po 3 měsících vyprchává. Metformin ani fluoxetin však primárně jako léky proti obezitě neindikujeme.

Perspektivní farmaka pro léčbu obezity

V současné době je ve vývoji řada léků, které by se mohly v budoucnu uplatnit v léčbě obezity. Účinnost některých z těchto přípravků byla zatím ověřována pouze u experimentálních zvířat, u jiných pokročilo zkoušení do 2. a 3. stadia klinických testů. Mezi možné perspektivní přípravky v léčbě obezity patří např. specifické stimulatory β_3 -adrenergických receptorů, antagonisté neuropeptidu Y, antagonisté cholecystokininu, deriváty glucagon-like peptidu - 1 a -2 a exendin, antagonisté receptoru melanokortinu 4, antagonisté gastrického inhibičního polypeptidu a řada dalších.

Závěr

Moderní farmaka k léčbě obezity mají navodit pokles hmotnosti daný především redukcí tukové tkáně. Kritériem účinnosti léků proti obezitě je hmotnostní pokles alespoň o 5 % výchozí váhy během tříměsíčního podávání. Nicméně účinnost farmakoterapie obezity je hodnocena i ovlivněním distribuce tuku a výskytu kardiovaskulárních a metabolických rizik spojených s obezitou. Léky proti obezitě by měly být účinné, bezpečné a nenávykové i při dlouhodobém podávání. Požadavkům na účelnou a bezpečnou farmakoterapii obezity vyhovují orlistat a sibutramin, které jsou dnes indikovány i k dlouhodobé léčbě obézních pacientů.

5.4. Chirurgická léčba obezity

Chirurgická terapie obezity je též označována jako bariatrická chirurgie a je vyhrazena nemocným s morbidní obezitou. Chirurgické zákroky vedou k omezení energetické příjmu nemocného a k navození malabsorbce.

Metody chirurgické léčby obezity

V posledním desetiletí došlo k celosvětovému rozšíření *restriktivních operací žaludku* na žaludku – *vertikální gastroplastiky* a zejména *gastrické bandáže*, dnes nejčastěji prováděného chirurgického zákroku pro obezitu (75 % všech operací v r. 2003¹). *Kombinované restriktivní a malabsorbční výkony* typu *gastrického bypassu* a *biliopankreatické diverze* se jako chirurgicky mnohem „agresivnější“ operace, s možností vzniku řady komplikací, používají pouze u malé části k takovým zákrokům

přísně indikovaných pacientů. Upustilo se od veškerých operačních technik využívajících *střevních bypassů*, které sice vedly k výrazným hmotnostním úbytkům, ale za cenu navození těžkých malabsorčních syndromů. *Žaludeční bypass* se v poslední době rovněž opouští vzhledem k řadě nežádoucích účinků (dumping syndrom, malabsorbce železa a vápníku, častější výskyt střevní obstrukce a peptického vředu, vymizení tlumivého působení na příjem potravy v důsledku dilatace vaku, jeho ústí i jejunu). *Biliopankreatická diverze* je provázena řadou nežádoucích účinků jako žaludeční bypass a může vyvolat proteinovou malnutrici, pokud pacient vědomě neobohacuje stravu potravinami o vysokém obsahu bílkovin.

Bandáž žaludku

Tato metoda je v Evropě využívána u > 80 % pacientů, u nás je od roku 1993 primárně prováděná laparoskopicky. Jejím principem je zaškrcení žaludku do tvaru přesýpacích hodin, zevně kolem žaludku přiloženou manžetou – bandáží. Vzniká tak malá proximální část žaludku o objemu do 25 ml, spojená s jeho zbytkem asi 12 mm zúžením vzniklým v místě bandáže.

Důsledkem této operace jsou pocity velmi brzkého nasycení. Snědení byt' i malého množství potravy naplní a roztáhne malou horní část nově „vytvořeného“ žaludku a především tímto mechanismem pocit sytosti vyvolá. Pocit sytosti přetrvává i několik hodin po jídle do doby, než potrava projde zúženou částí žaludku a teprve potom může pacient sníst další malé množství potravy. Operací se tedy významně snižuje celkový denní energetický příjem, bez většího pocitu hladu. Po operaci je velmi důležitá dobrá pooperační spolupráce nemocného. Je nutná dostatečná kázeň a sebekontrola tak, aby nedocházelo k přejídání se. V opačném případě dosáhne pouze malých, či žádných hmotnostních úbytků, ale především se vystavuje vysokému riziku vzniku závažných pooperačních komplikací.

Do konce osmdesátých let byla gastrická bandáž prováděna výhradně ve *formě neadjustabilní* (fixní), na počátku posledního desetiletí minulého století se začala provádět i *adjustabilní gastrická bandáž*, jejíž zásadní předností je možnost jednoduché a opakované pooperační regulace průměru zaškrcení žaludku.

K výraznému celosvětovému rozšíření bandáže žaludku jako metody první volby vedla u indikovaných nemocných i skutečnost, že jde o technicky poměrně jednoduchý zákrok zatížený velmi nízkou morbiditou i mortalitou, který nezasahuje nijak zásadně do integrity žaludku a trávicího traktu. V případě nutnosti odstranění

bandáže navíc zajišťuje prakticky úplnou anatomickou reverzibilitu. Pooperačně tento zákrok nevyžaduje, na rozdíl od malabsorbčních výkonů, dlouhodobé podávání nutričních a vitaminových náhražek.

Indikace k chirurgické léčbě obezity

K chirurgické terapii obezity jsou indikováni pacienti s těžkým stupněm nadváhy (BMI > 40, příp. BMI > 35 trpí-li závažnou komorbiditou, která vyžaduje redukci váhy), u nichž selhala konzervativní léčba včetně farmakoterapie, kteří jsou motivováni k této léčbě a byli poučeni o charakteru, pozitivních i možných negativních následcích.

Indikace k chirurgické léčbě obezity by měl provádět tým odborníků, k němuž vedle internisty-obezitologa patří i dietolog, klinický psycholog zkušený v oboru obezitologie a bariatrický chirurg. Bariatrické chirurgické výkony by se měly provádět jen na specializovaných klinických pracovištích. Po operaci by měl být pacient dlouhodobě sledován v obezitologické poradně.

Výsledky chirurgické léčby

Žaludeční bandáž nabízí výrazné a dlouhodobé hmotnostní úbytky u pacientů vhodně a správně indikovaných k chirurgické léčbě (průměrně přes 35 kg za prvních 12 měsíců od výkonu, v dalším období se úbytek hmotnosti sice zpomaluje, ale pokračuje ještě zhruba dalších 12-24 měsíců s celkovou průměrnou ztrátou kolem 40 kg²). Nejčastější příčinou selhání chirurgické léčby bývá nedodržování dietního režimu pacientem. Ten by měl být poučen, že musí konzumovat nízkoenergetickou dietu v menších porcích a častěji denně a zprvu převážně v polotekuté či kašovitě formě.

5.5. Cíle léčby obezity

Dnes je známo, že je chybou nutit pacienty k extrémním váhovým úbytkům. Koncepce mírného váhového úbytku (moderate weight loss), tedy úbytku o pouhých 5-10 % ukázala, že již při mírném úbytku hmotnosti se metabolická a kardiovaskulární rizika významně snižují². Je lépe cíle soustředit více na redukci rizikových faktorů nežli na hmotnost jako takovou.

V roce 1998 doporučila Česká obezitologická společnost léčebný standard pro léčbu obezity. Cíle léčby definované autory lze shrnout do stručného schématu:

Cíl léčby nadváhy bez zdravotních rizik (BMI 25-29,9):

- trvalé udržení hmotnosti a zabránění vzniku komplikací.

Cíl léčby nadváhy (BMI 25-29,9) se zdravotními komplikacemi nebo s androidní distribucí tuku (muži pas > 94 cm, ženy > 80 cm):

- snížení hmotnosti o 5-10 % během půl roku, snížení rizik a trvalé udržení docíleného poklesu.

Cíl konzervativní léčby obezity (BMI 29,9-39,9):

- snížení hmotnosti o 10 %, redukce zdravotních rizik,
- trvalé udržení hmotnostního úbytku.

Cíl konzervativní a chirurgické léčby (BMI > 40 event. > 35):

- snížení hmotnosti o 20-30 %, podstatná redukce rizik a udržení hmotnostního poklesu.

6. Pohybová aktivita v léčbě obezity

Pohybová aktivita je považována za jednu z klíčových složek léčby obezity i metabolického syndromu. Pravidelná pohybová aktivita omezuje tvorbu tukové tkáně a přispívá k redukci tukové tkáně již vytvořené. Příznivě ovlivňuje i řadu metabolických komplikací s obezitou spojených.

Úlohy pohybové aktivity v redukčním režimu závisí na věku pacienta, na stupni obezity a na přítomnosti zdravotních komplikací. Velmi významnou úlohu má pohybová aktivita v prevenci a léčbě obezity a nadváhy u dětí a mládeže.

Cvičení, resp. pohybová aktivita, ovlivňuje množství tukové tkáně řadou mechanismů. Zvyšuje se složka energetického výdeje spojeného s pohybovou aktivitou, výsledky některých pozorování hovoří o zvýšení klidového energetického výdeje a postprandiální termogeneze.

Při redukční léčbě obezity se zvýšením množství pohybové aktivity zvyšuje celkový energetický výdej. Velikost energetického výdeje při pohybové aktivitě závisí na objemu pohybové aktivity, tj. na době jejího trvání a její intenzitě a na druhu pohybové aktivity. Při obvyklých doporučeních trvání a intenzity pohybové aktivity (45 minut 3-4krát týdně na úrovni 50-70 % maximální aerobní kapacity) lze očekávat energetický výdej 1500-1800 kcal/týden (6300-7600 kJ/týden). Je zřejmé, že energetický deficit dosažený konvenčními programy pohybové aktivity není příliš výrazný ve srovnání s deficitem dosaženým dietními opatřeními.

6.1. Účinek pohybové aktivity na tělesnou hmotnost

Výsledky mnohých pozorování účinků pravidelné aerobní pohybové aktivity na redukci váhy u obézních jsou variabilní. Při využití velmi intenzivních programů, tj. programů s velkým objemem pohybové aktivity (500-800 minut týdně po dobu 8-16 týdnů), byly zaznamenány významné redukce váhy (5-7 kg za dobu trvání programu). U programů s trváním pohybové aktivity mezi 90-200 minutami týdně, při intenzitách cvičení 50-70 % maximální aerobní kapacity, byly zaznamenány úbytky váhy přibližně do 3 kg při době trvání tréninkového programu mezi 8-24 týdny². Mírná či žádná

redukce váhy byly v nedávných sledováních u programů s tréninkem silově-dynamického typu. Tyto programy vedou ke zvýšení svalové hmoty, nebo ve spojení s dietním režimem, k prevenci úbytku svalové hmoty vlivem nízkenergetické diety.

Velká variabilita účinků pohybové aktivity na redukci váhy je důsledkem řady faktorů. Jedním z nejvýznamnějších je vliv dědičnosti. To bylo podpořeno řadou studií s dospělými jednovaječnými dvojčaty. Byla sledována významná vzájemná podobnost v jednotlivých párech v odpovědi na dlouhodobou pohybovou aktivitu (s konstantním energetickým příjmem). Mezi dvojčaty byla potvrzena podobnost u změn tělesné hmotnosti, procenta tělesného tuku, množství viscerálního tuku, některých metabolických parametrů a maximální aerobní kapacity (VO_2max)^{12,19}.

Mnohé účinky pohybové aktivity jsou odlišné u obou pohlaví. Podle některých studií jsou při tréninku u mužů vyšší úbytky váhy a množství tělesného tuku než u žen a přírůstek svalové hmoty byl vyšší u mužů^{14,18}. U žen byla také zaznamenána vyšší kompenzace pohybové aktivity zvýšením kalorického příjmu. Tréninkem vyvolaná redukce váhy, tj. tukové hmoty, je též závislá na distribuci tukové tkáně. U osob s abdominálním typem obezity byla zaznamenána přednostní redukce abdominální tukové tkáně².

Byly také nalezeny rozdíly změny hladin leptinu v odpovědi na dlouhodobý program zvýšené pohybové aktivity mezi neobézními ženami a muži. Došlo k významnější redukci leptinu u mužů, zatímco u žen nebyla hladina významně ovlivněna²¹.

6.2. Vliv pohybové aktivity na metabolické a kardiovaskulární komplikace spojené s obezitou

S metabolických a kardiovaskulárních komplikacemi je spjata zejména viscerální obezita s akumulací útrobního tuku.

Obezita je nejčastější poruchou, u níž je pozorována inzulinová rezistence a průvodní hyperinzulinémie, společné jmenovatele metabolického syndromu. Prolomení inzulinové rezistence a zvýšení senzitivity k inzulinu je jedním z hlavních cílů léčby těchto chorob. Jak jednorázová tělesná zátěž tak i pravidelná pohybová aktivita snižují

u obézních osob inzulínovou rezistencí a hyperinzulinémií v řadě sledování^{2,12,15,25}. Ke snížení inzulínové rezistence přispívají jak účinky pohybové aktivity na úrovni kosterního svalu, tak i redukce tukové tkáně, tj. především v abdominální lokalizaci. Existují však i studie, které tento účinek pohybové aktivity neprokazují. Zdá se, že účinek závisí na objemu a typu pohybové aktivity, je závislý na pohlaví, genetických faktorech a typu obezity². Bylo prokázáno, že zvýšení inzulínové senzitivity je krátkodobé, což vyzdvihuje důležitost dlouhodobých programů tělesného cvičení¹⁵.

S metabolickým syndromem je klasicky spjata dyslipidémie charakterizovaná hypertriacylglycerolémií a nízkými hladinami HDL-cholesterolu. Výsledky studií zabývajících se efektem tělesné aktivity na hladinu krevních lipidů jsou často protichůdné. Většina studií však prokazuje zvýšení hladiny HDL-cholesterolu, méně pak pokles LDL-cholesterolu a jen některé pokles triacylglycerolů. Změny jsou prokázány v průřezových i longitudinálních studiích jak u osob normostenických, tak u osob s nadváhou a obezitou. Jsou nezávislé na redukci tukové hmoty, i když ve spojení s redukcí váhy jsou výraznější¹⁵. Pokles LDL-cholesterolu nebývá obvykle významný, ale je známo, že cvičení snižuje koncentraci vysoce aterogenních částic LDL3. Toto snížení je tím větší, čím vyšší je hladina triacylglycerolů a inzulínové rezistence²³. V odpovědi krevních lipidů na tělesnou zátěž lze nalézt významnou interindividuální variabilitu, jež je podmíněna zejména genetickými faktory. Ve výše zmíněné studii s monozygotními dvojčaty byly prokázány podobné změny hladiny plazmatických triacylglycerolů a celkového cholesterolu i LDL-cholesterolu mezi sourozenci, navozené dlouhodobým tréninkem. Molekulárně genetické metody potvrzují, že k vysoké variabilitě účinků pohybové aktivity na hladiny HDL-cholesterolu může přispívat rozdílnost genotypu cholesterol-ester-transfer proteinu (CETP)¹⁶, nebo endoteliální lipázy¹⁷. Na různorodosti změn triacylglycerolů, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu se podílí genotyp apolipoproteinu-E²⁴.

Také vliv tréninku na hypertenzi poskytuje nejednoznačné výsledky. Z některých studií vyplývá, že ze cvičení profitují více ženy a neobézní jedinci, než muži a obézní. Největší přínos cvičení byl v časných stadiích hypertenze stejný jako při její prevenci. Cvičení působilo většinou pokles klidového krevního tlaku²³.

Některé studie ukazují, že pravidelná pohybová aktivita snižuje mortalitu i morbiditu celkově a z kardiovaskulárních příčin¹¹. Tento protektivní účinek pohybové aktivity se projevuje i v přítomnosti dalších rizikových faktorů kardiovaskulárních

chorob jako je kouření, vyšší krevní tlak, vysoká hladina cholesterolu, obezita, či diabetes mellitus^{13,25}.

Dle některých sledování vede aerobní pohybová aktivita ke zlepšení rizikových metabolických faktorů spojených s obezitou, i když neovlivní výrazně tělesnou zdatnost (posuzovanou dle maximální aerobní kapacity). Tato pozorování vedla kanadské autory (Depres, Bouchard et al) k definici pojmu „metabolická zdatnost“. Tímto pojmem je popisován stav, v němž je vlivem pohybové intervence dosaženo hladiny metabolických rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob nižší, než byla hladina původní, tj. před danou intervencí.

6.3. Pohybová aktivita ve spojení s dietou

Pohybová aktivita má, na rozdíl od dietního režimu, diferencovaný účinek na tukovou a svalovou (obecněji beztukovou) hmotu. Zatímco nízkenergetické dietní režimy vedou k částečné redukci svalové hmoty, při tréninkových programech dochází současně s úbytkem tukové hmoty k nárůstu hmoty svalové. Proto má příznivý vliv kombinace dietního režimu s programem pohybové aktivity. Tato kombinace vede ke zvýšenému úbytku tukové tkáně a současně k menšímu či žádnému úbytku svalové hmoty ve srovnání s dietním režimem bez pohybového programu. Tento „ochranný“ vliv pohybové aktivity na svalovou hmotu je více vyjádřen u programů silově dynamického typu než u programů čistě aerobní aktivity.

Při dlouhodobém sledování a srovnání programů dietního režimu bez a s pohybovou aktivitou byl nalezen trvale vyšší váhový úbytek u skupiny s pohybovou aktivitou jen tehdy, bylo-li v pohybové aktivitě dále pokračováno. Pokračující pohybová aktivita se jeví jako velmi dobrý prediktor dlouhodobého udržení redukované váhy.

6.4. Doporučená pohybová aktivita

Při léčbě obezity se obecně doporučuje aktivita aerobního typu. Chůze je nejvhodnějším a nejfyziologičtějším způsobem, jak zvýšit pohybovou aktivitu u

obézních. U obezit vyššího stupně je vhodné plavání či jízda na kole či rotopedu, při nichž je sníženo zatížení nosných kloubů. S výjimkou lehké nadváhy omezujeme u obézních poskoky, které mohou vést k poškození přetěžovaných nosných kloubů. Pro dlouhodobé udržení hmotnostního poklesu se obvykle doporučuje aerobní pohybová aktivita nízké intenzity (chůze, jízda na kole). V poslední době se prokazují příznivé účinky i u aktivity silově dynamické².

Základním ukazatelem, který určuje účinek pohybové aktivity na míru redukce váhy, nebo udržení dosaženého váhového úbytku, je celkový energetický výdej pohybové aktivity, tj. objem pohybové aktivity. Ten je určen intenzitou a trváním dané pohybové aktivity a frekvencí cvičebních jednotek. Zatímco účinek pohybové aktivity na zvýšení tělesné zdatnosti (charakterizované maximální aerobní kapacitou) je závislý na intenzitě tréninkové aktivity, neprokazují dosavadní sledování vliv intenzity prováděné pohybové aktivity na regulaci váhy². Dle dosud respektovaných doporučení Americké asociace sportovní medicíny (ACSM, 1990) je minimální tréninková intenzita nutná ke zvýšení kardiopulmonální zdatnosti na 50 % VO_2max , optimální intenzita je na úrovni 60-75 % VO_2max v závislosti na počáteční tělesné zdatnosti. Intenzita pohybové aktivity je nejčastěji určena a poté pacientem sledována pomocí tepové frekvence: procentu VO_2max odpovídá procento koronární rezervy (koronární rezerva = maximální tepová frekvence-klidová tepová frekvence).

Současné údaje svědčí o tom, že minimální objem pohybové aktivity nutný k udržení váhy je zhruba odpovídající 1200-1500 kcal/týden (tj. 5000-6300 kJ/týden). Jiné zdroje hovoří o tom, že k úspěšnému dlouhodobému udržení váhy je nutná pohybová aktivita odpovídající 1500-2000 kcal/týden (tj. 6300-8400 kJ/týden)². Tato zjištění odpovídají současným doporučením každodenní pohybové aktivity střední intenzity po dobu alespoň 30 minut. Pro realizaci daného energetického výdeje je nutno při nižších intenzitách cvičení prodloužit trvání doby cvičebních jednotek. Přes časovou náročnost dáváme zvláště u obézních pacientů pohybové aktivitě s nižšími intenzitami přednost. Nese s sebou menší riziko poškození pohybového systému, lepší spolupráci a lze ji lépe včlenit do běžného životního rytmu zaměstnaného člověka.

Zdroji energie při tělesném cvičení jsou sacharidy a tuky, pouze v menší míře bílkoviny. V prvních minutách tělesné zátěže jsou zdrojem energie sacharidy, v dalším průběhu zátěže jsou zdroji energie jak sacharidy tak tuky, přičemž relativní zastoupení tuků a sacharidů v hrazení energetické potřeby závisí především na intenzitě zátěže a délce jejího trvání. Absolutní oxidace tuků je maximální při zátěžích s intenzitou kolem

50 % maximální aerobní kapacity, při zvyšování intenzity zátěže nad tuto mez se zvyšuje stále více zastoupení sacharidů. Zastoupení tuků stoupá také s trváním zátěže.

Pozitivní působení pohybové aktivity

I když vlastní zvýšení energetického výdeje pohybovou aktivitou nesehrává stěžejní úlohu v redukčním režimu, je nutné vzít v úvahu řadu pozitivních vlivů, které s sebou zvýšení pohybové aktivity u obézních přináší.

Pohybová aktivita:

Příznivě ovlivňuje energetickou bilanci tím, že:

- přispívá k negativní energetické bilanci při redukčním režimu,
- zabraňuje většímu poklesu klidového energetického výdeje při dietní léčbě obezity.

Zlepšuje poměr mezi tukem a beztukovou tělesnou hmotou v organismu tím, že:

- zvyšuje oxidaci tuků v tukové tkáni,
- snižuje aktivitu lipoproteinové lipázy v tukové tkáni obézních,
- zvyšuje lipolýzu v tukové tkáni a lipolytickou odpověď na katecholaminy,
- zabraňuje poklesu beztukové tělesné hmoty při dietní léčbě obezity.

Příznivě ovlivňuje metabolické rizikové faktory kardiovaskulárních chorob tím, že:

- snižuje množství viscerálního tuku,
- příznivě ovlivňuje lipidové spektrum,
- příznivě ovlivňuje krevní tlak,
- snižuje hyperinzulinémii a inzulinorezistenci,
- pozitivně ovlivňuje morfologii a metabolismus kosterního svalu,
- zvyšuje utilizaci glukózy jak ovlivněním inzulinorezistence, tak zvýšením průniku glukózy do buněk nezávisle na inzulínu.

Pozitivně ovlivňuje fyzickou zdatnost a pohybové dovednosti.

Pozitivně ovlivňuje psychickou pohodu a sebevědomí, potlačuje deprese a úzkost.

Působí tlumivě na příjem potravy – týká se zejména pohybové aktivity menší a střední intenzity.

Snižuje preferenci jídel s větším obsahem tuku.

Příznivě ovlivňuje adherenci k redukčnímu režimu, a tím i jeho dlouhodobou úspěšnost.

7. Studie

7.1. Úvod

Ve studii se zaměřujeme na sledování účinků aerobní pohybové aktivity na antropometrické a metabolické parametry u obézních ženami. Vybranými antropometrickými charakteristikami jsou tělesná hmotnost, BMI, poměr pas/boky a podíl tukové hmoty, laboratorními ukazateli hladina celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, poměr hladiny celkového cholesterolu a HDL-cholesterolu, hladina triacylglycerolů, glukózy, leptinu, inzulinu a vypočítaný index pro hodnocení inzulinové rezistence HOMA. Jako indikátor změn tělesné zdatnosti využíváme hodnot maximální aerobní kapacity (VO_2max). Pokusíme se ověřit hypotézu, že změny antropometrických a metabolických parametrů vyvolané tréninkem jsou závislé na změnách fyzické zdatnosti (VO_2max).

7.2. Subjekty a metodika

Studii ukončilo 64 žen s obezitou. Vstupními kritérii byl dobrý zdravotní stav bez chorob (vč. diabetu mellitu a hypertenze), $BMI > 30$ a fyzická netrénovanost.

Účastnice podstoupily 12ti týdenní trénink aerobního typu. Cvičily 5krát týdně 45 minut na úrovni intenzity $50 \% VO_2max$. Intenzita zátěže byla sledována sporttestery. Účastnice byly poučeny o tom, že je nutno během programu zachovávat stejný stravovací režim jako před jeho započítím.

Na začátku a na konci studie byl proveden zátěžový test na bicyklovém ergometru a byla určena hodnota VO_2max . Dále byla na začátku a po ukončení studie změřena hmotnost, určeno BMI, podíl tělesné tukové tkáně (bioimpedanci) a poměr pas/boky. V krevních vzorcích byly sledovány hladiny lipidů, glukózy, leptinu a inzulinu, také před a po skončení studie.

Před zpracováním jsme z celkového počtu 64 žen vyřadili 14 z důvodu chybějících údajů u sledovaných parametrů. Zpracovali jsme data a provedli jejich statistickou analýzu v programu Matlab. Nejprve jsme spočítali statistiky celého

souboru před tréninkem a po tréninku. Jejich porovnáním jsme získali základní představu o změnách jím vyvolaných.

Dále jsme provedli párový t-test, kterým jsme zjistili, jak se měnily parametry u všech subjektů. Zvolili jsme standardní požadovanou hladinu významnosti $\alpha = 0,05$.

7.3. Výsledky

Charakteristiky celého souboru před tréninkem a po tréninku jsou uvedeny v následující tabulce.

Tab. 8: Charakteristiky celého souboru

| Parametr [jednotka] | Před tréninkem mean \pm S.D. | | Po tréninku mean \pm S.D. | | Absolutní změna | Relativní změna | Párový t-test - p |
|---------------------------------|-----------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| Hmotnost [kg] | 92,93 | \pm 10,77 | 88,84 | \pm 11,48 | -4,08 | -4,4% | < 0,00001 |
| BMI [kg/m ²] | 33,45 | \pm 2,89 | 31,96 | \pm 3,24 | -1,49 | -4,5% | < 0,00001 |
| Poměr pas/boky [-] | 0,81 | \pm 0,06 | 0,80 | \pm 0,05 | -0,01 | -1,1% | NS |
| Podíl tuk. tkáně [%] | 48,75 | \pm 4,57 | 46,47 | \pm 5,23 | -2,28 | -4,7% | < 0,00001 |
| VO ₂ max [ml/min.kg] | 22,50 | \pm 3,29 | 24,99 | \pm 4,74 | 2,49 | 11,0% | < 0,0001 |
| Cholesterol [mmol/l] | 5,23 | \pm 0,91 | 5,36 | \pm 0,95 | 0,13 | 2,5% | NS |
| HDL cholesterol [mmol/l] | 1,40 | \pm 0,29 | 1,39 | \pm 0,24 | -0,01 | -0,9% | NS |
| Cholesterol celkový/HDL [-] | 3,85 | \pm 0,93 | 3,94 | \pm 0,84 | 0,08 | 2,1% | NS |
| TAG [mmol/l] | 1,16 | \pm 0,53 | 1,27 | \pm 0,56 | 0,11 | 9,0% | < 0,04 |
| Glukóza [mmol/l] | 5,39 | \pm 0,60 | 5,40 | \pm 0,46 | 0,01 | 0,1% | NS |
| Leptin [ng/ml] | 28,34 | \pm 11,27 | 21,14 | \pm 9,24 | -7,20 | -25,4% | < 0,00001 |
| Inzulin [μ U/ml] | 8,19 | \pm 4,12 | 7,54 | \pm 3,80 | -0,65 | -7,9% | NS |
| HOMA [-] | 2,02 | \pm 1,19 | 1,84 | \pm 1,04 | -0,17 | -8,6% | NS |

N = 50; věk 43,3 \pm 6,2 (Mean \pm S.D.); BMI, Body Mass Index; VO₂max, maximální aerobní kapacita; TAG, triacylglyceroly; HOMA, Homeostasis Model Assessment; S.D. – Standard Deviation; NS – Not Significant.

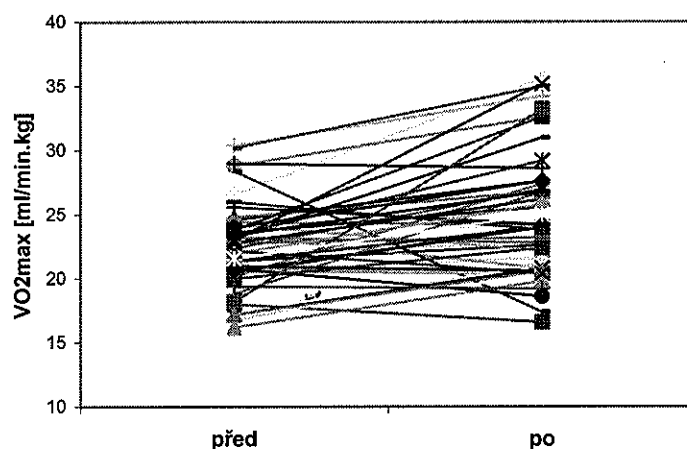
Ke statisticky významným změnám došlo pouze u šesti sledovaných parametrů. Relativně se nejvíce změnila hladina leptinu a maximální spotřeba kyslíku (VO₂max). U leptinu došlo k průměrnému snížení jeho hladin o 25,4 %, maximální spotřeba kyslíku průměrně vzrostla 11,0 %. K jejímu zlepšení došlo u 36 subjektů, u 14 se však

hodnota snížila. Dále došlo ke snížení hmotnosti o 4,4 % a v důsledku toho i ke snížení z ní odvozeného BMI, snížení podílu tukové tkáně o 4,7 % a překvapivě vzestupu hladiny triacylglycerolů o 9,0 %.

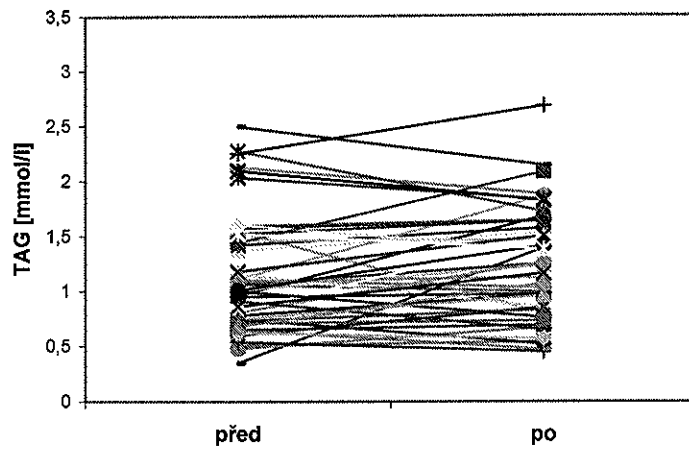
Ostatní parametry se významně nezměnily. Jedná se o poměr pas/boky, hladinu celkového cholesterolu, HDL cholesterolu a z nich odvozeného poměru celkový cholesterol/HDL cholesterol, hladinu glukózy, hladinu inzulínu a odvozeného indexu HOMA.

U všech veličin nalézáme interindividuální rozdíly změn. Nápadné jsou u poměru pas/boky a hladin glukózy a nejvýraznější u VO_2max , hladin celkového cholesterolu, HDL cholesterolu, triacylglycerolů, leptinu, inzulínu a indexu HOMA. U těchto parametrů nacházíme u některých žen po tréninkovém programu snížení hodnot, u některých jejich zvýšení a u skupiny žen se hodnoty nezměnily. Jako příklad uvádíme grafy 1 až 4, které tuto rozdílnost před tréninkem a po tréninku znázorňují.

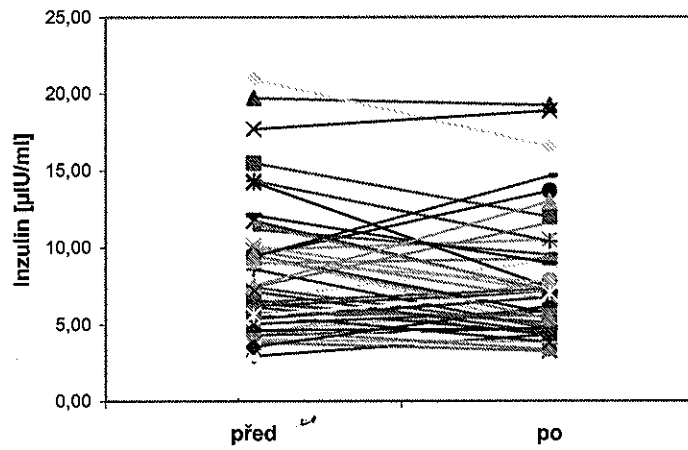
Graf 1: VO_2max



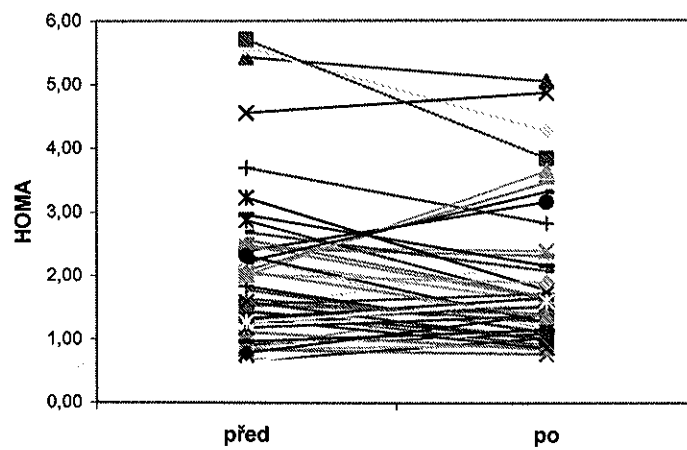
Graf 2: *Triacylglyceroly*



Graf 3: *Hladina inzulínu*



Graf 4: *HOMA*



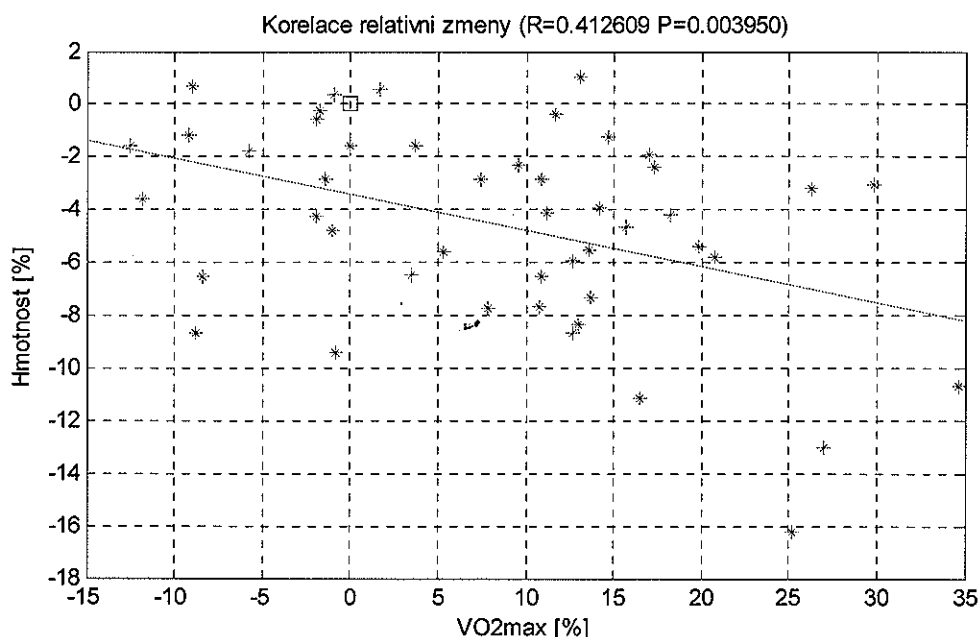
Dále jsme sledovali vzájemnou změnu antropometrických parametrů a laboratorních ukazatelů se změnami maximální aerobní kapacity (VO_2max), tj. efektem tréninku, s pomocí korelačních grafů a lineární regrese.

Antropometrické parametry

VO_2max považujeme za referenční a porovnáme ho s podílem tukové tkáně a hmotností, resp. BMI. Ze vzorku jsme vyřadili nejlepší a nejhorší subjekt pro snížení vlivu extrémních hodnot.

Analýzou závislosti jsme zjistili, že pokles tělesné hmotnosti odpovídá zvyšující se fyzické zdatnosti (VO_2max). Vzájemná korelace byla nalezena ($P=0,039$, $R=0,41$). V souboru můžeme také najít respondentky, které si svou kondici během studie nezlepšily, přestože u nich došlo ke snížení tělesné hmotnosti

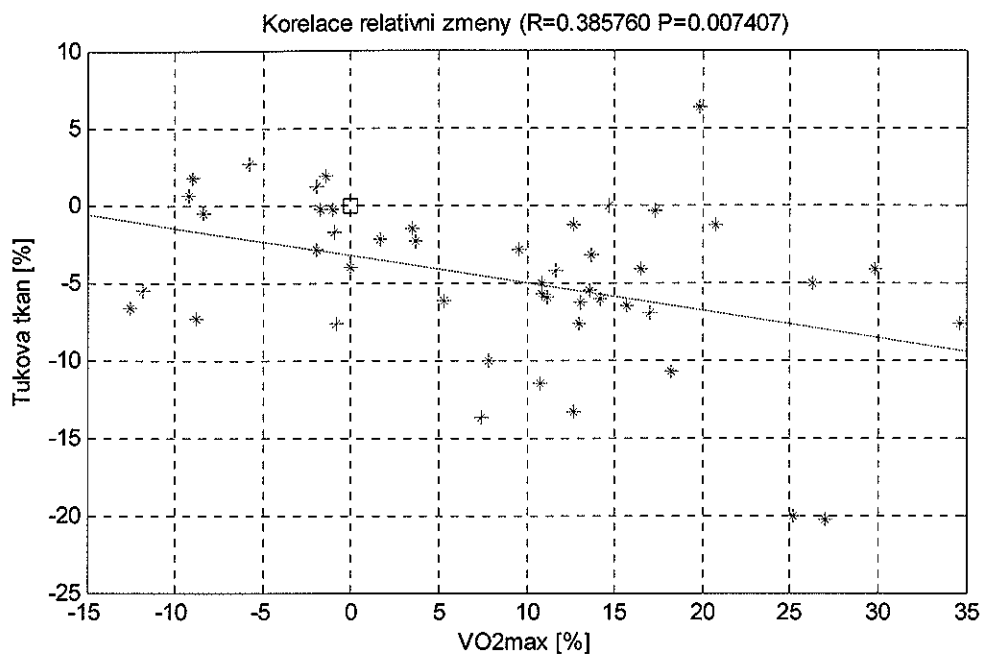
Graf 5: Závislost hmotnosti a VO_2max



Parametr BMI je odvozený od hmotnosti na základě výšky, která je zde konstantní. Proto jeho závislost sleduje stejnou tendenci.

Dále prokazujeme korelaci změn podílu tukové tkáně a fyzické zdatnosti ($P=0,0074$, $R=0,38$). K nárůstu podílu tukové tkáně došlo pouze u subjektů, u kterých nedošlo ke zlepšení kondice.

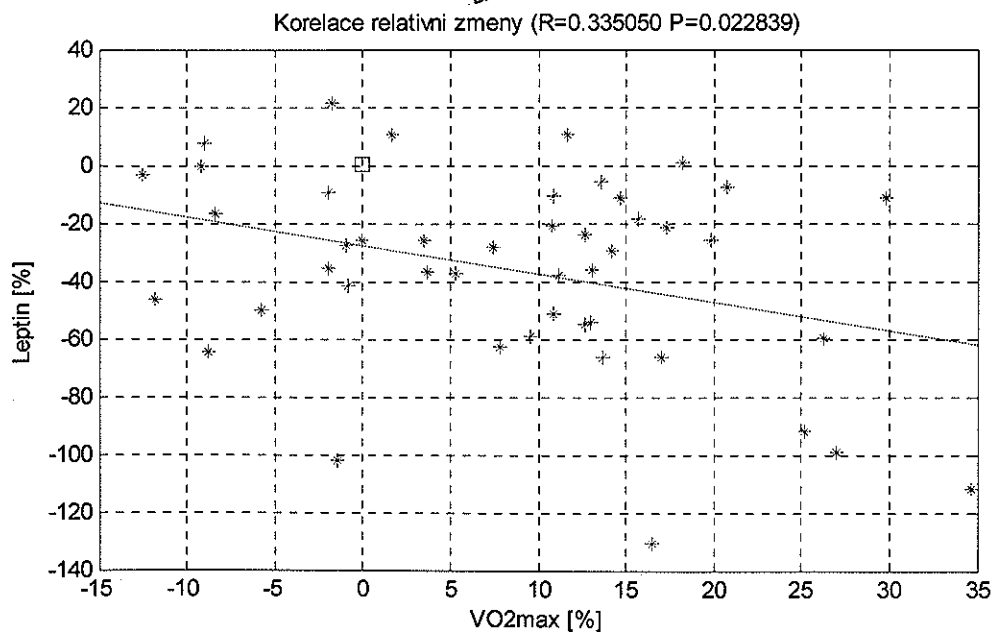
Graf 6: Závislost podílu tukové tkáně a VO_2max



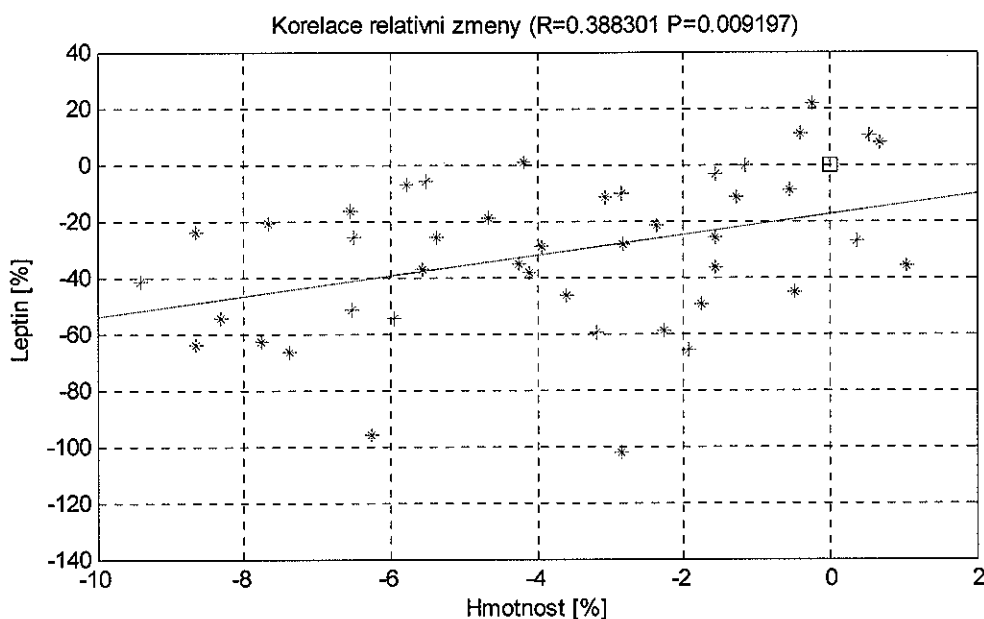
Metabolické parametry

Z metabolických ukazatelů se nám podařilo prokázat souvislost mezi snížením hladin leptinu a efektem tréninku ($P=0,022$, $R=0,33$) a také poklesem tělesné hmotnosti ($P=0,009$, $R=0,38$).

Graf 7: Závislost hladiny leptinu a VO_2max



Graf 8: Závislost hmotnosti a hladiny leptinu



Přestože se hladina triacylglycerolů změnila, nenašli jsme k ní žádný jiný významně korelující parametr (korelace se změnou zdatnosti – $P=0,36$, $R=0,13$, se změnou hmotnosti – $P=0,86$, $R=0,026$).

Ostatní laboratorní ukazatele (hladina celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, hladina glukózy, hladina inzulinu a index HOMA) se cvičením významně nezměnily. I u nich jsme zkoumali případnou závislost na změnách maximální aerobní kapacity. Prokázat se jí nepodařilo ani v jednom případě (korelace $VO_2\max$ s hladinou celkového cholesterolu – $P=0,71$, $R=0,05$, s hladinou HDL-cholesterolu – $P=0,63$, $R=0,07$, s hladinou glukózy – $P=0,51$, $R=0,09$, s hladinou inzulinu $P=0,93$, $R=0,01$, s indexem HOMA $P=0,96$, $R=0,007$).

Také jsme se pokusili ověřit, zda existuje souvislost změn hmotnosti a výše zmíněných parametrů. Vazbu jsme našli jen mezi změnami hmotnosti a celkového cholesterolu ($P=0,01$, $R=0,37$), korelace s ostatními veličinami nebyla nalezena (korelace změn hmotnosti s hladinou HDL-cholesterolu – $P=0,53$, $R=0,09$, s hladinou glukózy – $P=0,24$, $R=0,17$, s hladinou inzulinu $P=0,22$, $R=0,18$, s indexem HOMA $P=0,14$, $R=0,22$).

Při hodnocení výsledků studie je nutno uvažovat fakt, že dodržování tréninkového plánu účastnicemi ani nezvyšování příjmu potravy nebylo kontrolováno a je tedy možné, že mezi ženami byly významné rozdíly v adherenci k programu.

Závěr

V klinické studii, které se zúčastnilo 64 obézních, jinak zdravých žen, se nám podařilo prokázat, že trénink vede ke změně hmotnosti a úbytek váhy je zčásti určen efektem tréninku na zvýšené fyzické zdatnosti tj. mírou zvýšení fyzické zdatnosti. Došlo k poklesu podílu tukové tkáně v organismu, také v závislosti na zvýšení maximální aerobní kapacity.

U metabolických ukazatelů vedl trénink překvapivě ke zvýšení hladiny triacylglycerolů, nepodařilo se najít souvislosti mezi tréninkovým efektem, tj. změnou $VO_2\text{max}$ při tréninku a změnou hladiny triacylglycerolů. Stejně tak se nepodařilo najít souvislosti mezi změnou hladiny triacylglycerolů a hmotnosti během tréninku.

Snížení hladiny leptinu bylo dáno efektem tréninku na fyzickou zdatnost, přímá souvislost byla nalezena také se změnou hmotnosti.

Nepodařil se prokázat významný vliv aerobního tréninku na hladinu krevních lipidů (celkového cholesterolu a HDL-cholesterolu), hladinu glukózy, hladinu inzulínu ani inzulínovou rezistenci (index HOMA). Nebyla také nalezena závislost těchto parametrů na změnách fyzické zdatnosti nebo hmotnosti. Vyjimku tvoří jen hladina celkového cholesterolu, u níž jsme našli korelaci se změnou hmotnosti.

Souhrn

Ve své diplomové práci se zaměřuji na problematiku obezity, metabolického syndromu a roli tělesné aktivity při léčbě a prevenci těchto onemocnění.

První část práce je teoretická. Začíná definicí pojmu obezity a možnostmi jejího kvantitativního a kvalitativního hodnocení. Další kapitoly se věnují faktorům podílejícím se na etiopatogenezi obezity a hlavním zdravotním rizikům a komplikacím nadměrné hmotnosti. V následující kapitole zaměřuji svou pozornost na metabolický syndrom, jehož léčba a prevence se v současnosti, kdy 50 % populace umírá na kardiovaskulární choroby, stává celospolečenským zájmem. Závěrečný oddíl se zabývá léčbou obezity a inzulinové rezistence. Jeho podstatnou část věnuji příznivému efektu pohybové aktivity v redukčních režimech.

Druhou částí diplomové práce je klinická studie, která sleduje změny antropometrických a metabolických parametrů při aerobním tréninku obézních žen. Sledovanými antropometrickými charakteristikami jsou tělesná hmotnost, BMI, poměr pas/boky a podíl tukové tkáně, metabolickými ukazateli hladina krevních lipidů (celkový cholesterol, HDL-cholesterol, triacylglyceroly), hladina leptinu, glukózy a inzulinu a z nich odvozený index HOMA, který je ukazatelem inzulinové rezistence. Ve studii se snažím nalézt vzájemné souvislosti mezi těmito faktory a změnami fyzické zdatnosti a hmotnosti, které jsou navozené tréninkovým programem. Účastnice programu podstoupily 12ti týdenní aerobní trénink, současně měly zachovávat stejný stravovací režim jako před jeho započatím. Výsledky bylo možno hodnotit u 50 z celkového počtu 64 žen.

Výsledky studie prokázaly statisticky významný pokles hmotnosti, BMI, podílu tukové tkáně a hladiny leptinu na konci programu. Překvapivě se významně zvýšila hladina triacylglycerolů. U ostatních parametrů během tréninku k významným změnám nedošlo. Ve studii byla potvrzena významná korelace mezi tělesnou hmotností a změnami fyzické zdatnosti a dále podílem tělesného tuku a fyzickou zdatností na začátku a na konci testu. Nalezli jsme závislost hladin leptinu na změnách tělesné hmotnosti a zdatnosti. Korelaci jsme zjistili také mezi změnami hladin celkového cholesterolu a tělesné hmotnosti. U ostatních parametrů jsme vzájemné souvislosti nepotvrdili.

Summary

In my graduation thesis, I focus on obesity, metabolic syndrome and importance of physical activity in treatment and prevention of these two disorders.

The first part of my thesis is theoretical. It starts with the definition of the term obesity and possibilities of its quantitative and qualitative assessment. Next chapters address to the etiopathogenesis of obesity and the main health hazards and complications of being overweight. In the following chapter, I focus my attention on the metabolic syndrome. Its therapy and prevention are becoming all-society interests on the present, when 50 % of population die of cardiovascular diseases. Last section deals with therapy of obesity and insulin resistance. In its substantial part, I pay attention to positive effects of physical activity in losing weight.

Second part of thesis describes a clinical trial and its results. It observes changes of anthropometric and metabolic parameters in obese women induced by exercise. Tracked anthropometric parameters are body weight, BMI, waist-to-hip ratio (WHR) and body fat mass. Metabolic parameters are blood lipid levels (total cholesterol, HDL-cholesterol, triacylglycerides), levels of leptin, glucose and insulin and the HOMA index. The trial aims to find relationship between these factors and changes of physical fitness and body weight, induced by exercise training. All participants underwent 12 weeks lasting aerobic exercise program, while they had to preserve their diet. It was possible to evaluate the results for 50 of total 64 women.

The results of the study approved statistically significant decrease of body weight, BMI, WHR and leptin levels. Surprisingly, levels of blood triglycerides noticeably increased. During the exercise training, considerable changes of other parameters were not found. There was also confirmed considerable correlation between body weight and changes of physical fitness and also between body fat mass and physical fitness at the beginning and the end of the experiment. We found dependence of leptin levels on changes of body weight and physical fitness. Correlation was approved between changes of total cholesterol levels and body weight. Relationship between other parameters was not found.

Seznam použité literatury

1. FRIED, M. *Moderní chirurgické metody léčby obezity*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2005. 125 s. ISBN 80-247-0958-9.
2. HAINER, V. et al. *Základy klinické obezitologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004. 356 s. ISBN 80-247-0233-9.
3. HAINER, V., KUNEŠOVÁ, M. et al. *Obezita*. 1. vyd. Praha: Galén, 1997. 124 s. ISBN 80-85824-67-1.
4. HAINER, V. Obezita. In KLENER, P. et al. *Vnitřní lékařství*. 2. dopln. vyd. Praha: Galén, 2001. s. 708-718. ISBN 80-7262-101-7.
5. HAINER, V. *Tajemství ideální váhy*. 1. vyd. Praha: Grada publishing, 1996. 225 s. ISBN 80-7169-128-3.
6. SVAČINA, Š., BRETŠNAJDROVÁ, A. *Obezita a diabetes*. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2000. 307 s. ISBN 80-85800-43-8.
7. SVAČINA, Š. *Obezita a psychofarmaka*. 1. vyd. Praha: Triton, 2002. 130 s. ISBN 80-7254-253-2.
8. SVAČINA, Š., OWEN, K. *Syndrom inzulínové rezistence*. 1. vyd. Praha: Triton, 2003. 182 s. ISBN 80-7254-353-9.
9. ŠTICH, V. Obezita. In ANDĚL, M. et al. *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. 1. vyd. Praha: Galén, 2001. s. 157-172. ISBN 80-7262-047-9.
10. ŠTICH, V. Obezita. In ANDĚL, M. et al. *Vnitřní lékařství V*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 1996. s. 140-147. ISBN 80-7184-316-4.
11. BERTOLI, A. et al. Lipid profile, BMI, fat distribution, and aerobic fitness in men with metabolic syndrome. *Acta Diabetol*, 2003, vol. 40, suppl. 1, p. 130-133.
12. BOUCHARD, C. et al. The response to exercise with constant energy intake in twins. *Obes Res*, 1994, vol. 2, no. 5, p. 170-171.
13. CHURCH, TS. et al. Usefulness of cardiorespiratory fitness as a predictor of all-cause and cardiovascular disease mortality in men with systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 2001, vol. 80, no. 6, p. 651-66.

14. DONNELLY, JE. et al. Effects of a 16-month randomized controlled exercise trial on body weight and composition in young, overweight men and women: the Midwest Exercise Trial. *Arch Intern Med*, 2003, vol. 163, no. 11, p. 1343-50.
15. ERIKSSON, J. et al. Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia*, 1997, vol. 40, no. 2, p. 125-135.
16. HALVERSTADT, A. et al. Changes in high-density lipoprotein-cholesterol subfractions with exercise training may be dependent on cholesteryl ester transfer protein (CETP) genotype. *Metabolism*, 2002, vol. 50, no. 6, p. 774-778.
17. HALVERSTADT, A. et al. High-density lipoprotein-cholesterol, its subfractions, and responses to exercise training are dependent on endothelial lipase genotype. *Metabolism*, 2003, vol. 52, no. 11, p. 1505-15011.
18. KIRK, EP. et al. Time course for changes in aerobic capacity and body composition in overweight men and women in response to long-term exercise: the Midwest Exercise Trial (MET). *Int J Obes Related Disord*, 2003, vol. 27, no. 8, p. 912-919.
19. LAKKA, HM. et al. Effects of long-term negative balance with exercise on plasma lipid and lipoprotein levels in identical twins. *Atherosclerosis*, 2004, vol. 172, no. 1, p. 127-133.
20. OPPERT, JM. et al. Negative energy balance with exercise in identical twins: plasma glucose and insulin responses. *Am J Physiol*, 1997, vol. 272, no. 2 Pt 1, p. E248-54.
21. PÉRUSSE, L. et al. Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol*, 1997, vol. 83, no. 1, p. 5-10.
22. RADVANSKÝ, J. et al. Má metabolický syndrom odpočívat v pokoji? Nemá – je to nejlepší cesta k pochopení benefitu tělesné zátěže pro většinu jeho nositelů. *Med Sport Boh Slov*, 2006, roč. 15, č. 3, str. 130-137.
23. SVAČINOVÁ, H. Role pohybové léčby a tělesné zdatnosti v prevenci a léčbě metabolického syndromu. *Vnitř Lék*, 2005, roč. 51, č. 1, str. 87-92.
24. THOMPSON, PD. et al. Apolipoprotein E genotype and changes in serum lipids and maximal oxygen uptake with exercise training. *Metabolism*, 2004, vol. 53, no. 2, p. 193-202.
25. WEI, M. et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*, 2000, vol. 132, no. 8, p. 605-611.