

Obezita a metabolický syndrom

D. Zeman

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Obezita je asociována s inzulinovou rezistencí a metabolickým syndromem. Přítomnost abdominální neboli viscerální obezity, definované obvodem pasu, koreluje s výskytem metabolických rizikových faktorů a metabolickým syndromem signifikantně významněji než body mass index. Na patogenezi metabolického syndromu se podílí adipocytokinová sekreční aktivita tukové tkáně. Průběh onemocnění metabolickým syndromem mohou významně modifikovat vnější faktory. Efektivním léčebným zásahem je redukce hmotnosti. Komplexní terapeutický přístup zahrnuje techniky kognitivně behaviorální intervence, dietoterapie, režimová pohybová opatření, farmakoterapii a chirurgické bariatrické techniky.

Klíčová slova: obezita – viscerální obezita – tuková tkáň – metabolický syndrom – léčba/terapie obezity

Obesity and metabolic syndrome

Summary: Obesity is associated with insulinresistance and metabolic syndrome. The correlation of the presence of abdominal or visceral obesity defined by waist circumference with the occurrence of metabolic risk factors and metabolic syndrome is more significant than body mass index. Adipocytokine secretion activity of adipose tissue participates in the pathogenesis of metabolic syndrome. External factors can significantly modify the course of metabolic syndrome disease. Weight reduction is an effective therapeutic intervention. Complex therapeutic approach includes the cognitive behavioral intervention techniques, dietotherapy, regimen exercise measures, pharmacotherapy and surgical bariatric techniques.

Key words: obesity – visceral obesity – adipose tissue – metabolic syndrome – therapy/treatment of obesity

Úvod

Obezita je asociována s inzulinorezistencí a metabolickým syndromem (MS) a je považována za základní složku metabolického syndromu [7,8,9]. Vztah otylosti k metabolickému syndromu je však modifikován vnitřními genetickými i dalšími vnějšími faktory včetně vlivu prostředí, které sehrávají ve složité a ne zcela prozkoumané patogenezi MS zásadní význam. Výskyt MS mohou významně modifikovat zvláště vnější vlivy. Vazba, dle hmotnostního indexu klinicky definované celkové obezity, k metabolickému syndromu je proto hodnocena jako poměrně volná. Významnějším faktorem rizika MS se jeví na rozdíl od celkové otylosti centrální obezita, určená především množením tuku ve viscerální oblasti [10]. Viscerální neboli androidní obezita se u MS vyskytuje signifikantně častěji. Jsou ovšem také známy případy neobézních jedinců s typickými, a pro metabolický syndrom silně patologickými znaky, naopak u ji-

ných jedinců s vysokým hmotnostním indexem projevy metabolického syndromu nepozorujeme.

V kontextu metabolického syndromu je nárůst prevalence obezity v populaci celého světa alarmující. Jen v České republice má více než 50 % dospělé populace nadváhu. Obezitou trpí 16–22 % mužů, 20–24 % žen v produktivním věku a 5,6 % dospívající populace ve věku 15–24 let.

Definice obezity, viscerální obezita a metabolický syndrom

Obezita je definována patologickým množením tukové tkáně v organismu. Nadměrné ukládání tuku v organismu nastává v důsledku pozitivní energetické bilance jedince. Normální podíl tuku v organismu je u žen do 25–30 % a u mužů do 20–25 %. Podle současné klasifikace obezity dle Queteletova hmotnostního indexu, zvaného body mass index (BMI), rozdělujeme obezitu do 3 stupňů. Od BMI 30,0 do 34,9 kg/m² hovoříme o I. stupni obezity, dále BMI 35,0 až

39,9 kg/m² označujeme jako 2. stupeň obezity a BMI nad 40,0 kg/m² hodnotíme jako 3. stupeň obezity [3,10]. BMI jedince je hodnocen jako podíl tělesné hmotnosti (kg) a čtverce tělesné výšky (m²) a obecně vypovídá o míře rizika zdravotních komplikací. Ve vztahu k metabolickému syndromu se však BMI jeví jako nedostatečně senzitivní oproti parametrům, které berou v úvahu distribuci tukové tkáně v organismu [5]. Pro metabolický syndrom a kardiovaskulární komplikace se jako determinující parametr ukazuje obvod pasu, beroucí v úvahu abdominální podkožní tuk a hlavně abdominální viscerální tukovou tkáň [1,4,5,6]. Jako mírné riziko hodnotíme obvod pasu u žen nad 80 cm a u mužů nad 94 cm. Významným rizikem rozvoje MS je obvod pasu u žen nad 88 cm a u mužů nad 102 cm [3]. Ve vztahu k metabolickému syndromu hodnotíme tedy s vysokým rizikem viscerální (synonymem androidní či centrální) typ obezity definovaný obvodem pasu.

Tuková tkáň jako metabolicky aktivní sekreční orgán

Tuková tkáň jako endokrinní orgán vylučuje řadu působků zvaných adipocytokiny, které mohou ovlivňovat vyjádření MS [2,10]. Produkty sekrece zvýšené masy tuku v organismu jsou odpovědné za asociaci diabetes mellitus, hypertenze, srdečních onemocnění, sleep apnea a některé druhy karcinomů [2]. Adipocyty produkují celou řadu cytokinů (např. interleukin-6, interleukin-1, tumor-nekrotizující faktor alfa), enzymů (např. lipoproteinová lipáza), hormonů (např. angiotenzinogen, resistin, leptin) a metabolitů (např. volné mastné kyseliny, glycerol). Je známa zvýšená zánětlivá aktivita v rámci MS spojená s produkcí cytokinů. Zvýšené uvolňování volných mastných kyselin především z viscerálního abdominálního tuku vede ke zvýšení jaterní produkce VLDL (lipoproteinů s velmi nízkou denzitou) a k hypertriglycerolemii, tím k udržování a zvyšování inzulinorezistence, rozvoji aterosklerózy.

Genetika obezity a metabolický syndrom

Při diferenciaci adipocytů z mezenchymálních buněk dochází k expresi genů. Jedním z mnoha genetických markerů zkoumaných ve vztahu k inzulinové senzitivitě je PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma). Jde o transkripční faktor, který má klíčovou roli v diferenciaci adipocytů. Mutace mohou vést k obezitě, stimulace inzulinem vede k fosforylaci PPAR, nižší inzulinové senzitivitě a ovlivnění diferenciaci adipocytů. Defosforylovaný PPAR stimulovaný thiazolidindiony a endogenními ligandy zvyšuje citlivost na inzulin. Leptin (známý tzv. ob-gen) a jeho receptor ovlivňuje cestou hypothalamického neuropeptidu Y příjem jídla, ale také energetický výdej prostřednictvím melanocyty stimulujícího hormonu a receptoru melanokortikotropinu [10]. Jsou popsány i další geny, např. CEBP-beta (enhancer

binding protein beta), RELM-alfa/beta (resistin like molekuly alfa a beta) atd. Genetický marker MS s androidní obezitou však stále definován není [10]. Jsou známy geneticky monogenně podmíněné syndromy s obezitou, žádný z nich však nemá pravděpodobně vztah k MS [10].

Terapie obezity u metabolického syndromu

Terapie obezity vyžaduje vždy komplexní přístup. Zahrnuje psychologické postupy kognitivně behaviorální intervence, pohybovou léčbu a dietní léčbu včetně farmakoterapie antiobezitiky. U vyšších stupňů obezity s komplikacemi, u kterých selhávají konzervativní postupy včetně farmakoterapie, mají své místo chirurgické léčebné postupy. Cílem terapie není dosažení ideální hmotnosti, nýbrž především snížení zdravotního rizika. Hovoříme o tak zvaném reálném cíli, tedy o 5–10% redukci tělesné hmotnosti a udržení dosaženého hmotnostního úbytku [3,10]. Již 5–10% cílená redukce tělesné hmotnosti znamená pro postiženého velmi významné snížení zdravotního rizika, mizí celá řada metabolických rizikových faktorů, klesá morbidita typicky asociovaných chorob otylosti a metabolického syndromu. Dlouhodobá až celoživotní dispenzarizace se ukazuje jako nezbytná. Souhrnem lze úspěšnou komplexní terapeutickou intervenci charakterizovat jako trvalou změnu životního stylu.

Kognitivně behaviorální intervence

Kognitivně behaviorální intervence je dnes nezbytnou součástí komplexní terapie obezity [3,10]. Jde o cílevědomý psychologický přístup zahrnující analýzu životního stylu a zvyklostí pacienta, rozbor psychosociálních souvislostí stravovacích a pohybových návyků s cílem identifikace nevhodných stereotypů a negativních vlivů prostředí. Vlastní intervence pak spočívá v cílevědomé

a racionální úpravě životního stylu. Používají se osvědčené techniky sebepozorování, kontroly vlastního aktu jídla, kontroly vnějších podnětů, zápisy jídelníčku, výpočet a sledování denního energetického příjmu, pozitivního sebesilování, kognitivní techniky, výuka dietetiky a přípravy pokrmů. Nezbytnou součástí je také vedení k pravidelné fyzické aktivitě. Individuální přístup v rámci kognitivně behaviorální terapie je v řadě případů nenahraditelný. Účelná je skupinová terapie v rámci redukčních klubů pod vedením školených pracovníků.

Dietní léčba

Dietní léčba obezity spočívá v nízk energetické dietě. Cílem je dosažení negativní energetické bilance organismu. Doporučuje se individuálně kalkulovaná vyvážená dieta s asi 20% kalorickou restrikcí. Základní předpoklady racionální léčebné diety lze shrnout do několika pravidel. Patří sem především omezení tuků v potravě jak ve formě vázané (mléko, mléčné výrobky, maso, uzeniny), tak ve formě volné (při přípravě pokrmů, mazání na pečivo). Důraz na zastoupení nízkotučných potravin (obsah tuku do 25–30 % celkové energetické hodnoty), nízkotučné mléko, libová masa; zvýšení podílu tzv. mediteránní stravy s vysokým obsahem mastných kyselin řady n-3 s dlouhým řetězcem rybího původu; zařazení olivového oleje; zachování poměru 5 : 1 v příjmu polynenasycených mastných kyselin řady n-6 (např. slunečnicový olej) a mastných kyselin řady n-3. Při přípravě pokrmů je nejlepším technologickým postupem dušení, opékání na sucho, pečení na vodě, pečení v alobalu nebo grilování v kuchyňském grilu. Tuky mají všeobecně vysokou energetickou hodnotu až kolem 38 kJ/1 g, ale nízkou sytící schopnost. V dietě je nezbytné vyvážené zastoupení bílkovin a sacharidů. Zařazováním optimálního množství zeleniny (asi 300 g/den) do

sáhneme větší porce nízkenergetického pokrmu a hlavně zvýšíme příjem vlákniny v potravě.

Dodržování pestrosti stravy je základem optimálního příjmu všech mikronutrientů (vitaminy, minerály a další biologicky aktivní látky) a základních makronutrientů (bílkovin, sacharidů a tuků). Dodržování pravidelnosti stravy ve 4–5 porcích denně vede k lepší využitelnosti substrátů a předchází poklesům glykemie při hladovění, které končí rychlým a nadměrným doplněním energie s rizikem pozitivní energetické bilance.

Pohybová aktivita

Pohybová aktivita přispívá k negativizaci energetické bilance organismu a dále má významně pozitivní vliv na celou řadu metabolických parametrů. Dominantní je pokles inzulinemie již v průběhu zátěže, dochází ke snížení hladiny fibrinogenu, k poklesu PAI-1, snížení agregability destiček, poklesu hladiny triacylglycerolů a vzestupu HDL [10]. Pohybovou aktivitu indikujeme s ohledem na manifestní komorbiditu. Edukace k pohybu má být zaměřena jak na každodenní běžnou aktivitu (např. chůze do zaměstnání, chůze do schodů, vynechání výtahu, vynechání cesty automobilem), tak na zvýšení fyzické aktivity v rámci pravidelného aktivního kondičního cvičení. Klademe důraz na aerobní vytrvalostní zátěž, při které dochází ke spalování tuků, oproti anaerobnímu silovému cvičení. Je třeba si uvědomit, že zvýšená fyzická aktivita vyžaduje také zvýšený přísun sacharidů [10].

Farmakoterapie

Farmakoterapii užíváme při selhání nefarmakologických postupů a zvláště u komplikovaných nemocných. Farmakologická léčba však musí být nezbytně součástí komplexní léčby, která je jediným předpokladem dlouhodobého úspěchu při redukci hmotnosti. Dlouhodobá farmakoterapie obezity by měla probíhat za

pravidelného sledování odborným lékařem školeným v obezitologii. Mezi léčiva používaná k léčbě obezity řadíme léky tlumící chuť k jídlu – anorektika – a léky ovlivňující vstřebávání živin z trávicího traktu.

Katecholaminergní anorektika

Zástupcem katecholaminergních anorektik je fentermin. Jde o fentolaminový derivát podobný noradrenalinu s minimálními sympatomimetickými a psychostimulačními vlastnostmi. Potlačuje chuť k jídlu centrálním noradrenergním a dopaminergním mechanismem. Vedlejší účinky jsou spojeny s ovlivněním noradrenergního systému. U léčených často pozorujeme projevy nespavosti, podrážděnosti, zvýšené iritability, agitovanosti a tachykardii. V rámci nežádoucích účinků bývá popisováno také zvýšení krevního tlaku, vztah k plicní hypertenzi a možný vznik závislosti. Nedoporučuje se podávání delší než 3 měsíce. Fentermin je kontraindikován v kombinaci s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a s inhibitory monoaminoxidázy. Vzhledem k mechanismu účinku je také kontraindikován u ischemické choroby srdeční, u těžších forem hypertenze a cerebrovaskulárních onemocnění. Dále nepodáváme u glaukomu, hypotyreózy a feochromocytomu. Pro vedlejší účinky a kontraindikace je v současné době odklon od jeho používání.

Serotoninergní anorektika

Anorektikum ovlivňující dostupnost serotoninu i noradrenalinu je sibutramin. Inhibuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu na synapsích. Serotonin centrálně zvyšuje pocit sytosti, a tím snižuje příjem energie. Při jeho dlouhodobém podávání nebyl zaznamenán výskyt srdečních chlopenních vad. Noradrenergní působení sibutraminu příznivě ovlivňuje energetický výdej. Sibutramin může vyvolat nevýznamný vzestup tepové frekvence a věš-

nou jen přechodný a nevýznamný vzestup krevního tlaku. Je kontraindikován u ischemické choroby srdeční, v kombinaci s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a v kombinaci s inhibitory monoaminoxidázy. Dlouhodobý poločas aktivních metabolitů umožňuje podávání sibutraminu pouze v jedné denní dávce.

Farmaka ovlivňující vstřebávání tuků

Léčiva ovlivňující vstřebávání tuků ve střevě zastupuje terahydrolipostatin neboli orlistat. Podává se 3krát denně s hlavními jídly. Orlistat se aktivně váže na stěny tenkého střeva, vytváří kovalentní vazbu s gastrickou a pankreatickou lipázou, a tím částečně inhibuje její aktivitu. Takto inhibovaná lipáza není schopna štěpit triacylglyceroly na mastné kyseliny a monoglyceridy. Nerozštěpené tuky se stávají nevstřebatelnými a jsou vyloučeny stolicí z těla. Absorpce tuků z potravy je tak snížena o 30 %. Účinek je plně reverzibilní. Mimo onemocnění trávicího traktu se stavu malabsorpce nemá orlistat kontraindikace. Je výhodný u pacientů, u nichž byla prokázána porucha oxidace tuků. Léčba orlistatem pomáhá navodit pozitivní změny ve výběru potravy. Vedlejší účinky souvisejí se zastoupením tuků v potravě a projevují se nadýmáním a častějšími mastnými stolicemi. Nebyly zaznamenány lékové interakce s běžně používanými léky. Nebyla pozorována deplece vitaminů A, D, E a K ani snížené vstřebávání esenciálních mastných kyselin.

Chirurgická léčba

Bariatrická chirurgie je významným a efektivním postupem zvláště u obézních pacientů rezistentních na konzervativní léčbu. Standardně prováděná adjustabilní či neadjustabilní bandáž žaludku spočívá v implantaci manžety na žaludek. Operace se standardně dnes provádí laparoskopicky za minimalizace operačních ri-

zik. Indikací chirurgické léčby obezity je BMI nad 40 kg/m², eventuálně BMI nad 35 kg/m² s manifestními komplikacemi a současně nedostačící odpověď na komplexní konzervativní léčbu. V některých zemích jsou u rezistentních pacientů prováděny také různé druhy malabsorpčních operací. Pacienti dostatečně motivovaní k chirurgické léčbě musí být informováni o mechanismu zákroku, jeho následcích a zdravotních rizicích. Nezbytná je spolupráce pacienta zvláště v počátečním období pooperační adaptace a celkové předoperační vyšetření včetně psychologie k vyloučení bulimie. Dlouhodobá dispenzarizace po bariatrických operacích je nezbytná.

Literatura

1. Abate N, Garg A. Heterogeneity in tissue metabolism: causes, implications and management of regional adiposity. *Prog Lipid Res* 1995; 34: 53–70.
2. Gray GB. Obesity is a chronic, relapsing neurochemical disease. *International Journal of Obesity* 2004; 28: 34–38.
3. Hainer V, Kunešová M. Obezita. Praha: Galén 1997.
4. Kissebah AH, Krakower FR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994; 74: 761–811.
5. Muredach PR, Daniel J. The Metabolic Syndrom: More Than the Sum of Its parts? *Circulation* 2003;108: 1546–1551.
6. Nives DJ, Cnop M et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes* 2003; 52: 172–179.
7. Peter WF, Scott MG. The Metabolic Syndrom. Practical Guide to Originis and Treatment. Part I. *Circulation* 2003; 108: 1422–1425.
8. Scott MG, Brewer BH et al. Definition of Metabolic Syndrome, Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/AHA Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433–438.
9. Scott MG, Hansen B et al. Clinical Management of Metabolic Syndrom, Report of the AHA/National Heart, Lung, and Blood Institute/ADA Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation* 2004; 109: 551–556.
10. Svačina S, Owen K. Syndrom inzulinové rezistence. Praha: Triton 2003.

MUDr. Dalibor Zeman

www.fnusa.cz

e-mail: dalibor.zeman@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 28. 2. 2004

Přijato po recenzi: 15. 7. 2004

www.kardiologickarevue.cz