

**Prof. MUDr. Jaroslav Masopust, DrSc.**

Univerzita Karlova v Praze, 2. Lékařská fakulta, Ústav klinické biochemie a patobiochemie

## **OBEZITA jako nemoc**

**(Etiologie a patogeneze, důsledky a nemoci sdružené, prevence a terapie)**

### **1. Úvod**

Nadváha a obezita (tj. BMI > 25, resp. > 30), která byla v minulosti považována i za znamení dobré životní prosperity, se stala v posledních desetiletích především v průmyslově rozvinutých zemích zdravotním rizikem s epidemickým rozvojem. V USA má v současné době 2/3 populace nadváhu nebo obezitu; do roku 2015 se odhaduje nárůst na 3/4 populace (Wang Y, 2007; Fujioka K, 2010). Obezita je velmi často provázena komorbiditou s řadou závažných chorob jako je diabetes typu 2, kardiovaskulární onemocnění, chronické choroby ledvin, nealkoholová hepatosteatóza, obstrukční spánková apnea, onemocnění žlučníku a různé formy zhoubných nádorů (Bassaganya-Riera J, 2011). Obézní jedinci stojí stát na zdravotní péči o 30 % více než jedinci s normální hmotností (Withrow D, 2011). Zvyšuje se výrazně obezita u dětí a dospívající mládeže; 10 % u dvouletých až pětiletých a 16 % u šestiletých a starších (Whitlock EP, 2005) Mechanismus vzniku obezity nelze vysvětlit jen z hlediska termodynamických zákonů tj. pouze z nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie. Vysvětlení vyžaduje komplexní přístup, zahrnující interakci mezi určitým genetickým vybavením, vlivem vnějšího prostředí a četnými metabolickými a patofyziologickými procesy celého organismu, které určují jeho *energetickou homeostázu*. (Kaiyla KJ, 2011). Genetický profil člověka se prakticky nezměnil po dobu 10 000 let; avšak v posledních 150 až 200 letech a zejména v posledních 50 letech v průmyslově rozvinutých zemích se výrazně změnil environmentální faktory (kvalita potravy a snadný přístup k potravinám, způsob života vedoucí k chronickému přebytku přísunu metabolické energie nad jejím výdejem). Důsledkem je rozvoj obezity se všemi komoditami.

Je neskutečně snadné vysvětlit, proč nadváhu (obezitu) můžeme získat dosti rychle a snadno, zatímco se jí zbavit trvá mnohem déle a udržet si ideální hmotnost není vůbec snadné. Existují také lidé s nadváhou nebo obezitou bez známek kardiovaskulárního rizika, zvýšené rezistence na insulin nebo diabetu, tzv. "zdraví obézní" (Tremblay A, 2009). Tento autor také uvažuje, zda je obezita nemoc nebo biologická adaptace. Snížení tělesné hmotnosti u obézních správnou životosprávou o 5 – 10 % snižuje výskyt chorobných stavů s obezitou spojených (Neff LM, 2007).

*Poznámka:* Převyšuje-li příjem energie jeho výdej o 1% během jednoho roku, pak uložení této energie představuje hodnotu 9000 kcal, což odpovídá nárůstu tukové tkáně o 1,15 kg za 1 rok. Průměrné zvýšení tělesné hmotnosti amerických mužů a žen od 25. do 55. roku života (tedy za 30 let) je asi 9 kg, což odpovídá asi 0,3% pokračujícího přebytku přijaté energie nad jejím výdejem (viz Jéquier E, 1999).

### **2. Diagnostika**

**Obezita je definována jako nárůst tělesné hmoty** nad fyziologické limity v důsledku nahromadění tukových zásob. Na tělesné hmotnosti se však z velké části projevuje hmotnost

kostí a kosterního svalstva Tělesnou hmotnost je proto správnější porovnávat s velikostí povrchu těla. Toto kritérium obsahuje tzv. *body-mass index - BMI* = kg tělesné hmotnosti na/m<sup>2</sup> tělesné výšky. Za rizikovou hodnotu se považuje zvýšení BMI nad fyziologickou hodnotu o 20 %, tj. BMI >27,8 kg/m<sup>2</sup>. Podle kritérií WHO (r. 1985) je obezita definována jako zvýšení BMI nad 30,0 kg/m<sup>2</sup> u mužů a nad 28,6 u žen. Definice byla dále upřesněna tak, že hodnota nad 25 je označována jako *nadváha*, hodnota nad 30 jako *obezita*. Hodnota BMI nemusí korelovat s množstvím tuku v těle. Pomocným kritériem je uváděna hodnota obvodu těla měřená v pase; za normální se považuje u mužů < 94 cm a u žen < 80 cm. Vyšší hodnoty tj u mužů 95 – 102 cm, u žen 80 – 94 cm svědčí (při zvýšeném BMI) pro *mírné zdravotní riziko* a hodnoty u mužů nad 102 a u žen nad 94 pro *výrazné riziko*. Limity jsou však různé u různých etnických skupin. Pro hodnocení adipozity je důležité znát také rozložení tuku v těle a jeho složení. Zvýšený objem kolem pasu je známkou viscerální formy adipozity a ukládání tuku v játrech, což je z hlediska riziky morbidity a mortality závažnější forma. Naproti tomu hromadění podkožního tuku v jiných částech těla (bok, stehna) není tak významné při posuzování zvýšeného rizika. Jako další pomocná kritéria se užívají indexy obvod pasu/obvod boků nebo obvod pasu/výška těla (Schneider HJ, 2011). Jiní autoři (Bergman RN, 2011) považují za výhodnější pro výpočet podílu tělesného tuku na celkovém objemu těla (tj. % adipozity) stanovením *indexu BAI* (Body Adiposity Index). Ten možno vypočítat z rovnice: **objem kolem boků/tělesná výška).(1,5) – 18**. Tento jednoduchý a snadno dosažitelný výpočet velmi dobře koreluje se „zlatým standardem“ používajícím vyšetření *DXA* (*Dual-energy X-ray Absoptiometry*. Měření *elektrické impedance* nedává spolehlivé výsledky.

Rozložení tělesného tuku je rozdílné u hubených a obézních (viz tab. 1).

**Tab.1: Rozdíl v rozložení tělesného tuku mezi obézními a hubenými muži**

PARAMETRY	Hubení muži	Obézní muži
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23	37
Tělesná hmotnost (kg)	71	116
Podíl tělesného tuku (%)	15	32
Celkové množství tělesného tuku (kg)	10	37
Celkové množství podkožního tuku (kg)	9	32
<i>Celkové množství abdominálního tuku (kg)</i>	4,3	12,3
<i>subkutánní</i>	2,4	7,2
<i>b) intra-abdominální</i>	1,9	5,1
<i>intraperitoneální</i>	1,1	3,5
<i>retroperitoneální</i>	0,8	1,6

*Hydrodenzitometrie* nebo *hydrostatické vážení* bylo dříve užíváno u velmi obézních jedinců. Pro vyšetření distribuce tuku v těle je možno též použít měření *sagitálního abdominálního diametru* pomocí počítačové tomografie nebo magnetické rezonance. K posouzení vlivu adipozity na predikci mortality vznikem a rozvojem přidružených chorob pomáhá též srovnání *tloušťky kožní řasy* na hrudi, boku a stehnech. (viz *Cornier Marc-André*, 2011).

Podle hodnoty BMI je možno rozdělit abnormální zvýšení tělesné hmotnosti do několika kategorií, které se liší zdravotním rizikem i nálehavostí léčby (Tab. 2).

**Tab 2: Kategorie obezity**

### Klasifikace obezity

	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Zdravotní riziko
Podváha	< 18,5	
Normální hmotnost	18,5 – 24,9	
Nadváha	25 – 29,9	Zvýšené
Obezita	➤ 30	
Třída I	30 – 34,9	Vysoké
Třída II	35 – 39,9	Velmi vysoké
Třída III	≥ 40	Extrémně vysoké

### 3. Patogeneze obezity

Pro existenci živých organismů je nutný přísun energie, buď přívod živin (makro- a mikro-nutrienty) z vnějšku nebo využití energie z vnitřních zásob (především tuk, méně glykogen). Porušení rovnováhy mezi přísunem a výdejem metabolické energie (*porušení energetické homeostázy*) ve smyslu chronického nadbytečného přísunu vede k **viscerální obezitě**. Bílá tuková tkáň slouží nejen jako zásoba metabolické energie, ale je též velmi důležitým endokrinním orgánem (*Gallie S, ; Bastard SJ, 2006*).

Adipocyty vystavené různým formám stresu (oxidační stres, prozánětlivé cytokiny, zvýšená koncentrace volných mastných kyselin) indukují celulórní reakce zprostředkované buněčnou signalizací jako je dráha MAPK (*mitogeny aktivovaná proteinkináza*), p38MAPK, JNK (*c-Jun N-terminální kináza*), ERK (*extracelulárními signály regulovaná kináza*), PKC (různé formy, konvenční i atypické *proteinkinázy C*), dále mTOR („mammalian target of rapamycin“). Velmi důležitou úlohu hraje také transkripční faktor NFκB (*nukleární faktor kappa B*) a inhibitor jeho kinázy (IKKβ). Rovněž jedna z větví signální dráhy receptoru pro insulin patří do této skupiny. Jde o signalizaci, která navozuje aktivaci genů kódujících faktory s prozánětlivou aktivitou. Děje se tak prostřednictvím AP-1 (*aktivátorový protein-1*) a komplexu nukleárního faktoru kappa B (NFκB). Chronická aktivace receptoru proliferace peroxisomů alfa (PPARα) v experimentu zlepšuje ovlivněním insulinové tolerance metabolismus glukosy (viz *Haluzik M, 2010*). PPARα mají klíčovou úlohu při kontrole oxidace mastných kyselin v mitochondriích, což výrazně ovlivňuje energetický metabolismus v kosterním svalstvu a myokardu.

Adipocyty viscerální tukové tkáně se chovají jako buňky imunitního systému (viz *Monteiro R, 2010*). Produkují prozánětlivé adipokiny a cytokiny jako *tumor-nekrotizující faktor α* (TNFα), *interleukin-6* (IL-6), *interleukin 1β* (IL-1β) *rezistin*, *leptin*, také *retinol-binding*

*protein-4*, PAI-1, *monocytový chemoatraktant – protein-1* (MCP-1), *faktor inhibující makrofágy* (MIF). Mírný chronický zánět se vyznačuje zvýšením bazální hodnoty *C-reaktivního proteinu* (hsCRP). Buněčných reakcí se účastní též *chemokiny rodiny CC* a *CXC*. Jejich tvorba je u obezity zvýšena; naproti tomu tvorba *adiponektinu* a „*insulin-sensitising*“-faktoru je snížena. Nadbytek volných mastných kyselin zvyšuje tvorbu a sekreci prozánětlivých cytokinů (TNF $\alpha$ , IL-6); jejich aktivita ovlivňuje nejen buňky lokální tukové tkáně ale též buňky periferních orgánů především jater a kosterního svalstva. Dále dochází k aktivaci makrofágů v tukové tkáni i k přísunu a infiltraci makrofágů periferních. Ty pak diferencují na preadipocyty a dále na adipocyty. Naopak úbytek na hmotnosti má za následek pokles infiltrace tukové tkáně makrofágy a snížení sekrece prozánětlivých cytokinů (Odegaard Ji, 2008). *Obezita je spojena s insulinovou rezistencí*. Organismus se brání přísunu nadbytečné glukosy do buněk (kosterního svalstva, jater) navozením mechanismu *insulinové rezistence*, která potlačuje facilitovaný transport glukosy z krevní cirkulace do buněk. Naopak snížení hladiny adiponektinu u obézních jedinců podporuje neoglukogenezu v játrech a snižuje oxidaci mastných kyselin v kosterním svalstvu, oslabuje příznivý účinek adiponektinu na cévní stěnu. Prozánětlivý efekt cytokinů je realizován prostřednictvím signalizace transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B a signalizace systémem různých proteinkináz (viz Bastard JP, 2006). Energetický metabolismus je regulován *centrálním melanokortinovým systémem* (Diano S, 2011). Melanokortinový receptor-4 (MC4R) (Wang ZQ, 2011) je receptor sdružený s G-proteinem; ovlivňuje významně energetickou rovnováhu. Jeho aktivace způsobuje snížený příjem potravy a zvýšený výdej energie. Některé mutace genu *MC4R* mají kauzální vztah ke vzniku obezity. Rovněž estrogény prostřednictvím svých *receptorů  $\alpha$*  nebo  *$\beta$*  ovlivňují příjem potravy a energetický výdej, působí na metabolismus glukosy, insulinovou rezistenci v játrech a ve svalstvu, regulují růst adipocytů a jejich distribuci, stejně jako uvolňování hormonů z pankreatických ostrůvků (Ropero AB, 2008; Nadal A, 2011). *Visfatin* (extracelulární faktor podporující kolonie pre- $\beta$ -buněk) je cirkulující *adipocytokin*, který spolu s *nikotinamid-fosforibosyl-transferázou* se podílí na poškozování cévního endotelu a přispívá ke vzniku obezity a diabetu (Vallejo S, 2011).

### Enviromentální obezogeny

Jde o xenobiotika, vyskytující se ve vnějším prostředí, které při styku s organismem mohou narušit regulaci energetické rovnováhy a navodit adipogenezi (Gruen F. and Blumberg B, 2008). Patří sem ***environmentální estrogény*** a tzv. ***organotiny*** – organické polutanty, (kupř. *tributyltin chlorid* nebo *trifenyltin chlorid*), které při vniku do organismu mohou rušivě působit na endokrinní systém. V nanomolárním množství *působí jako agonisty ligand pro retinoid X receptory (RXR $\alpha$ , RXR $\beta$ , RXR $\gamma$ )*, *pro receptor aktivovaného peroxisomového proliferátoru  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )* a *pro nukleární receptory*, které mají klíčovou úlohu v lipidové homeostáze a adipogenezi (Ryan KK, 2011). Kontakt s organotiny, (vystavení jejich účinku) navozuje diferenciaci pre-adipocytů na adipocyty a tím predispozici k obezitě.

### Střevní mikrobiota (střevní mikroflóra)

Bylo zjištěno, že složení a vlastnosti střevního mikrobiota se liší u jedinců s obezitou ve srovnání s jedinci hubenými (Turnbaugh PJ, 2006 a 2009; Delzenne NM, 2008). Střevní mikroflóra, která tvoří 90 % (!) celkového počtu buněk v lidském organismu, se mění podle

přijímané potravy hostitele. Mikroby gastrointestinálního traktu mají vliv na energetickou homeostázu, projevy metabolického syndromu, insulinovou rezistenci, adipozitu nebo na imunitní systém hostitele. Střevní mikroorganismy a jejich metabolické produkty ovlivňují střevní hormony, zánětlivou reakci a střevní motilitu (Flint HJ, 2011). Experimenty na zvířatech (Tilg H, 2010) prokázaly, že kolonizace střeva „germ-free“ myši střevní mikroflórou z obézních myši způsobuje zvýšení tělesného tuku a vede u nich k obezitě. Dále myši postrádající *Toll-like receptor-5* ve střevní sliznici (jde o komponentu vrozeného imunitního systému) se vyznačují hyperfágií a rozvíjí se u nich znaky metabolického syndromu (hyperlipidemie, hypertenze, insulinová rezistence, adipozita) (viz Vijay-Kumar M, 2010). Mezi faktory ovlivňující tukovou tkáň hostitele v souvislosti s charakterem střevní mikroflóry patří „fasting induced adipose factor“, AMP-aktivovaná proteinkináza, receptory 41 a 43 sdružené s G-proteiny. Změny ve střevní mikroflóře vyvolané aplikací antibiotik snižují metabolickou endotoxinemii, obsah lipopolysacharidu (LPL) v tlustém střevě u pokusných myši na dietě bohaté na tuky i u myši s genotypem *ob/ob*. To koreluje se snížením intolerance na glukosu, redukcí nárůstu tělesné hmotnosti a tukové tkáně, redukcí zánětu a projevů oxidačního stresu. Z toho někteří autoři (Cani PD, 2008) usuzují, že účelné farmakologické ovlivnění střevní mikroflóry by mohlo mít příznivý efekt na patologické projevy sdružené s obezitou.

Podíl dědičnosti na vznik obezity se odhaduje na 40 a 70 % (Chunk WK, 2011). Genetický podklad obezity pro většinu jedinců má však komplexní charakter (Hetherington MM, 2010) Hlavní prokázanou oblastí je lokus **FTO** (fat mass and obesity-associated gene). Varianty SNP *FTO* se nalézají v intronovém segmentu genomu, tedy v nekódující oblasti. Projevy obezity představují komplex interakce gen-gen a gen-okolí, které vytvářejí multifaktoriální polygenové fenotypy obezity. Kandidátní genové varianty narušují metabolické a signální dráhy, které ovlivňují regulaci příjmu a výdej energie. Zahrnují adrenergní receptory, rozpojovací proteiny, faktory PPAR $\gamma$ , POMC, MC4R a řadu SNP v lokusu *FTO*. Není proto jasné, zda mají přímý vliv na riziko vzniku obezity nebo se tak děje nepřímo ovlivněním jiných genů (viz Church Ch, 2009). Tito autoři v pokusech na myších prokázali, že omezení funkce *FTO* snižuje tělesnou hmotnost snížením tukové tkáně, čehož by bylo možné využít při léčení pacientů zejména s morbidní obezitou (aplikací látek redukujících funkci *FTO*). Mezi geny, které participují na udržování tělesné hmotnosti patří geny, jejichž produkty ovlivňují regulaci výdeje energie (*adrenergní receptor  $\beta_3$ , rozpojovací proteiny*), chuť k jídlu (*leptin, receptor leptinu, receptor serotoninu, neuromedin  $\beta$* ), adipogenezu (*receptor  $\gamma$  aktivovaného proliferátoru peroxisomů*), dále gen pro *adiponektin*. (viz Hainer V, 2008). Existuje také vzácná forma monogenní obezity. Jde o mutaci genu pro *leptin* nebo mutaci *R236G* genu pro *pro-opiomelanokortin*, který kóduje *receptor* pro *melanokortin 4* (MC4R). (viz Hainer P.2008). Přítomnost alely TRP64Arg genu *ADRB3* představuje u těchto jedinců zvýšené riziko metabolického syndromu a obezity (Mirrakhimov AE, 2011).

Tab. 3: Viscerální tuková tkáň jako endokrinní orgán

## Bioaktivní molekuly tukové tkáně

### ADIPOKINY – CHEMOKINY – MASTNÉ KYSELINY

Mají lokální i systémový účinek

*koordinují a regulují:*

- \* energetický metabolismus
- \* senzitivitu insulinu
- \* zánětlivou reakci
- \* odpověď vaskulárního systému

Porucha koordinace: jako snížení adiponektinu  
a zvýšení TNF $\alpha$ , interleukinu 6, inhibitoru, plasmi-  
nogenového aktivátoru 1 a mastných kyselin  
*se podílí na rozvoji metabolického syndromu*

### Další molekuly

**A-FABP** (adipocytový specifický protein vázající  
mastné kyseliny)

*převažující cytoplasmatický protein*

**(a) zralých adipocytů**

- \* regulátor systémové insulinové senzitivity
- \* zprostředkuje eflux mastných kyselin

**(b) makrofágů**

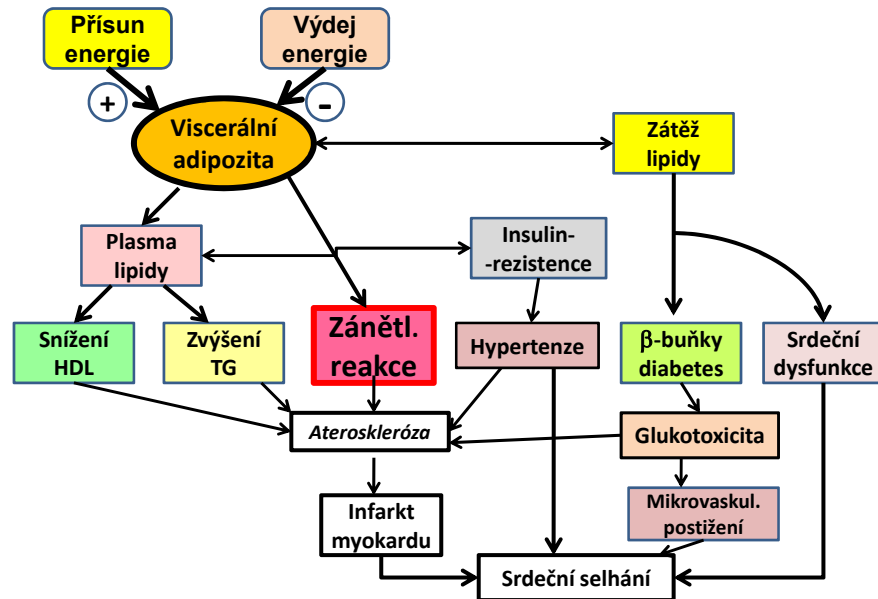
- \* moduluje produkci cytokinů na zánětlivou reakci
- \* navozuje akumulaci cholesterol-esterů v makrovázích

---

Hladina A-FABP se zvyšuje při rozvoji metabolického syndromu  
(cirkulující biomarker adipozity)

Obr. 1: Patobiochemické mechanismy viscerální obezity a její důsledky

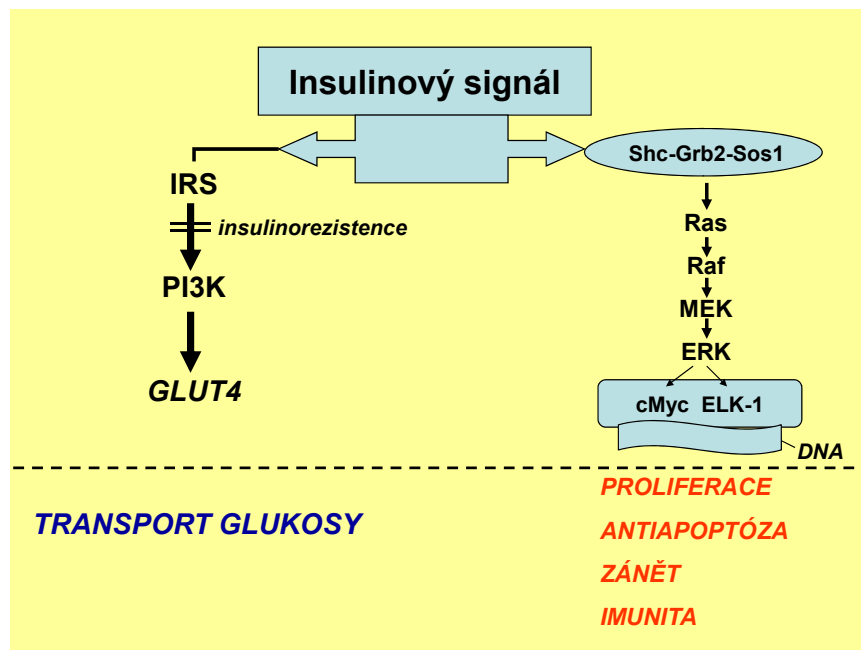
**Patobiochemické mechanismy *viscerální obezity***



Odpověď organismu na nadměrný přívod energie a jemu neodpovídající výdej energie jsou ovlivněny jak genetickými faktory, tak vlivy vnějšího prostředí. a jejich vzájemnou interakcí s biologickými funkcemi organismu. Do energetického výdeje se počítá nejen energie metabolická (90 – 95 %), ale také nevyužitá energie odcházející stolicí a močí. Metabolická (= metabolizovaná) energie má tři složky: (a) bazální metabolická energie, (b) energie fyzické aktivity a (c) energie pro tvorbu tělesného tepla (termogenezi). Udržení konstantní hmotnosti a složení těla vyžaduje, aby příjem nutrientů a výdej energie byl vyvážený. Tři hlavní komponenty makronutrientů – *sacharidy*, *tuk*, *proteiny* – jsou buď v organismu oxidovány nebo skladovány ve vlastních kompartmentech. Tuk (triacylglyceroly) v tukové tkáni je největší zásobou metabolické energie.

Nadbytek lipidů je ukládán ve formě tuku (triacylglyceroly) v hlavní tukové tkáni, ale nadbytek kalorií může podporovat ukládání tuku i mimo vlastní tukovou tkáň; především v kosterním svalstvu. Nadbytečný přívod energie nevyvážený jejím výdejem zvyšuje riziko oxidačního stresu, na kterém se podílí kromě zvýšené tvorby reaktivních forem kyslíku vznikající při oxidační fosforylaci v mitochondriích též glukotoxicita (nadbytek nedostatečně metabolizované glukosy v buňkách). Organismus se brání vstupu nadbytečné glukosy z cirkulace do buněk *rezistencí* vůči *insulinu* tj. zablokováním nitrobuněčné signalizace, navozující transfer *glukosového transportéru* GLUT 4 na buněčnou membránu, kterým se děje facilitovaný vstup glukosy do buňky. Druhá větev signalizace insulinu realizovaná faktory RAS, MEK, ERK zůstává neomezená a tím i buněčné aktivity jako je proliferace, zánětlivá nebo imunitní reakce, antiapoptóza.

**Obr. 2: Zjednodušené schéma signalizace insulinu a omezení přísunu glukosy do buňky na základě rezistence vůči insulinu**



Chronický nadbytek metabolické energie znamená trvalou zátěž provázenou oxidačním stresem s následnými patologickými projevy jako je zánětlivá reakce nebo rezistence vůči insulinu. Odpověď organismu je v první fázi fyziologickou obranou reakcí, jejímž účelem je obnovit porušenou homeostázu. Zahrnuje koordinovanou aktivitu jak různých buněk tak jejich mediátorů (cytokinů, chemokinů, vazoaktivních aminů, eikosanoidů a produktů proteolytické kaskády) (Monteiro R, 2010). Zánětlivá reakce začíná aktivací leukocytů a dalších plasmatických komponent. Aktivovaný cévní endotel se uplatňuje extravazací neutrofilů a solubilních komponent do tkání, ve snaze likvidovat škodlivinu. Když se to podaří, nastoupí druhá fáze, fáze opravy, při níž lipidové prozánětlivé mediátory (kupř. prostaglandiny) jsou nahrazeny faktory protizánětlivými a opravnými (lipoxiny, resolviny a protektiny). Aktivují se lokální makrofágy i přicestované z krevní cirkulace, které fagocytují už nepotřebné (v apoptóze) prozánětlivé leukocyty. Tento proces navodí protizánětlivou signalizaci jako je aktivace interleukinu-10 nebo transformačního růstového faktoru  $\beta$  (TGF $\beta$ ). Když však škodlivina (stresová zátěž) není odstraněna, prozánětlivý stav pokračuje, což je právě situace u obézních pacientů. Projevuje se jako *mírný chronický zánět s aktivací mediátorů vrozeného imunitního systému*. Tento stav je některými autory označován jako „metainflammation“ nebo „parainflammation“. Charakteristickým markerem je zde mírné zvýšení C-reaktivního proteinu (hsCRP) (viz Monteiro R, 2010). Stav trvalé pozitivní energetické bilance navozuje změny v tukové tkáni (aktivaci a hypertrofii adipocytů s přeměnou preadipocytů na adipocyty). Pro atrahování mononukleárů, z nichž se rekrutují makrofágy do tukové tkáně, hrají hlavní úlohu faktor MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1), a CC chemokiny (Huber J, 2008).

Depozice triacylglycerolů nejen ve vlastní tukové tkáni (zvláště ve viscerální, méně v subkutánní), ale též v jiných orgánech jako jsou játra (nealkoholová steatohepatóza) nebo v kosterních svalech, a současné projevy metabolického syndromu (tj. uplatnění vrozeného „šetřícího mechanismu“) mění rychle „benigní“ obezitu (homeostatická kapacita tukové



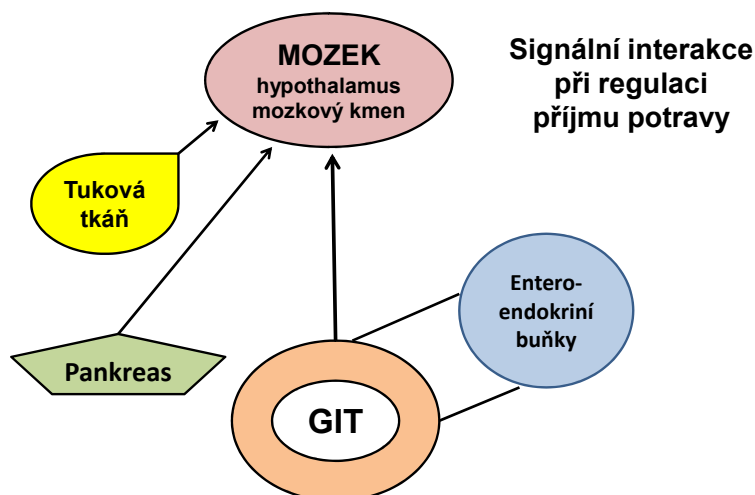
tkáně začíná být vyčerpaná) na velmi vážnou patologickou situaci sdruženou s řadou dalších chorobných stavů.

Adipozita prohlubuje insulinovou rezistenci zvýšeným uvolňováním volných mastných kyselin (FFA) a prozánětlivých cytokinů (kupř. TNF $\alpha$ ) aktivací adipocytů. Insulinová rezistence vede až ke vzniku **diabetu typu 2**. Eflux FFA z tukové tkáně do jater stimuluje také produkci lipoproteinů bohatých na triacylglyceroly (VLDL-TG). Obezita dále ovlivňuje negativně aktivitu *triacylglycerolové lipázy*, a tím i odštěpování TG z VLDL-TG; zvyšuje však katabolismus HDL podporou hydrolytické aktivity *hepatální lipázy*. To vše přispívá ke vzniku **aterogenní dyslipidemie**. Obezita a insulinová rezistence jsou předpokladem vzniku **arteriální hypertenze**, která vzniká stimulací sympatického nervstva a renin-angiotensinového systému. Obezita ovlivňuje přímo i nepřímo vznik a rozvoj **kardiovaskulárních onemocnění** tím, že z viscerální tukové tkáně se uvolňuje řada prozánětlivých a protrombotických faktorů; k tomu přistupuje vliv různých **adipokinů** produkovaných aktivovanými adipocyty. Zvýšená triacylglycerolemie je významným prediktorem kardiovaskulárního onemocnění. Snížená produkce insulinu a zvýšená rezistence na insulin vede k hyperglykemii, která navozuje tvorbu *konečných produktů pokročilé glykace*, tím progresi aterosklerózy. Dysfunkce endotelu arterií a arteriol, způsobená prozánětlivými cytokiny jako je interleukin-6 a účinky oxidačního stresu, podporuje vznik a rozvoj *ateromových plátů*, omezujících volný průtok krve pro životně důležité orgány. Aterosklerotické poškození malých arterií (**mikrovaskulární dysfunkce**) ovlivňuje nepříznivě funkci srdce, ledvin i mozku. Obnažení (denudace) ateromového plátu (účinkem metaloproteináz) a protržení jeho ztenčené fibrózní čepičky vede k vyplavení nekrotického obsahu plátu do lumen artérie, k jejímu ucpání, což má za následek nedostatečné prokrvení životně důležitých orgánů jako je mozek s následnou **ischemickou mozkovou mrtvicí** nebo srdce způsobující **akutní infarkt myokardu** (viz *Lusis AJ*, 2008; *Ginsberg HN*, 2009).

#### 4. Regulace příjmu potravy (mechanismy energetické homeostáze)

Mechanismus regulace tělesné hmotnosti u lidí (viz *Jéquier E*, 1999) zahrnuje genetické, fyziologické a „behaviorální“ faktory. Příjem potravy ovlivňovaný pocitem hladu a pocitem sytosti je regulován komplexní interakcí (přenosem signálů) mezi centrálním nervovým systémem (hypothalamová centra, mozkový kmen), gastrointestinálním traktem, pankreatem a tukovou tkání.

Obr.3: Regulace příjmu potravy interakcí mezi CNS, GIT, pankreatem a tukovou tkání



## Komponenty regulace příjmu živin

### (i) Hypothalamové centrum

Hypothalamus reguluje příjem potravy a energetický metabolismus na základě informačních signálů tj. hormonů secernovaných do krevního oběhu z žaludku a střeva (kupř. grehlin), tukové tkáně (leptin) nebo pankreatu. Hormony z GIT a tukové tkáně vylučované do krevní cirkulace se dostávají do hypothalamu prostřednictvím tzv. *paraventriculární* oblasti, kde je hematoencefalická bariéra snadněji propustná. Signální informace pak zpracovává několik hypothalamových okřsků:

- (1) *Nucleus arcuatus* (klíčový pro regulaci chuti k jídlu) má jednak neurony s účinkem *orexogéním* tj. podporujícím chuť k jídlu (produkce peptidů AGRP, NPY) a neurony s účinkem *anorexogéním*. tj. tlumícím chuť k jídlu (produkce POMC, CART).
- (2) *Nucleus paraventricularis* (PVN), s kterým je *nucleus arcuatus* komunikačně propojen, dostává od něho neuronální podněty k sekreci faktorů (*enkefalin*, *somatotropin*, *thyreotropin-a kortikotropin releasing faktor*, *vasopresin* a *oxytocin*) regulujících aktivitu endokrinních orgánů a dalších efektorů jako je tyreoidea a nadledvinky, a také sympatikus. Tato interakce se významně podílí na regulaci energetického metabolismu (viz *Zac-Varghese S*, 2010); *nucleus ventricularis* secernuje také „*brain derived neurotrophic factor*“ (BDNF), který reguluje stav nutrice *signalizací leptinu a melanokortinu*.
- (3) *Dorsomediální oblast* se účastní regulace příjmu potravy a výdeje metabolické energie v závislosti na *cirkadiálním rytmu*.

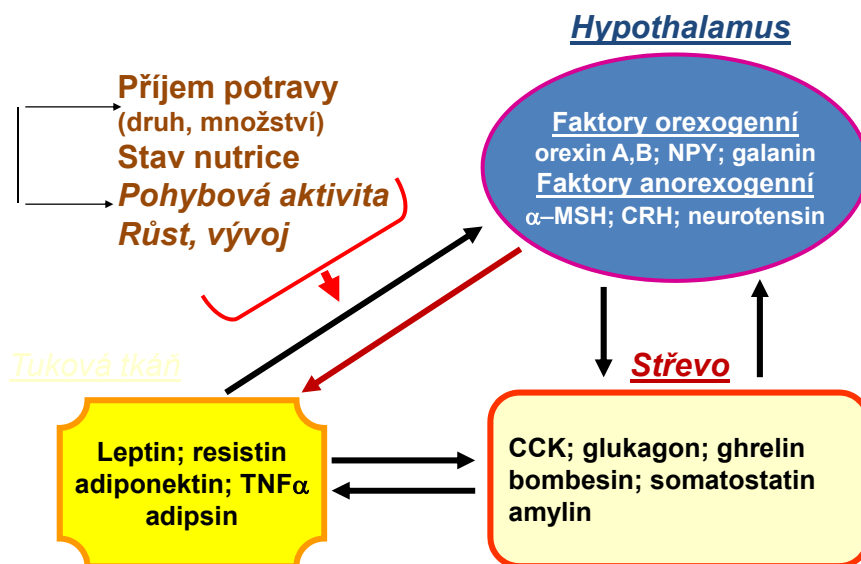
(ii) Mozkový kmen obsahuje jádra klíčových mozkových nervů. Pro regulaci chuti k jídlu je to především *nervus vagus*. Aferentní vlákna v gastrointestinálním traktu a hepatoportální oblasti jsou stimulována mechanickou distenzí žaludku a střeva, chemickým účinkem šťáv a lokálním působením střevních hormonů. Podněty pak jdou cestou parasymptiku do *tractus solitarius* a dále pak do *nucleus acruatus*.

Neuropeptidy a neurotransmitery podílející se na chuti k jídlu

Kromě už zmíněného *neuropeptidu Y* (NPY) *agouti-related peptid* (AGRP) s výrazným orexogéním účinkem a dále kromě *pro-opiomelanokortin-prekursorového proteinu* (POMC) a *kokainem* a *amfetaminem-regulovaného transkriptu* (CART) s účinkem anorexogéním je to též *dopamin*, *serotonin* a *endokanabinoidní signalizační systém*.

**Obr. 4: Regulace příjmu potravy**

### Schéma homeostázy energetického metabolismu



### Periferní střevní hormony

Kromě *ghrelinu*, který má orexogenní účinek, sem patří také anorexogenní faktory jako *cholecystokinin*, *glukagon-like peptid-1* (GLP-1), *oxyntomodulin* (OXM), *pankreatický polypeptid* (PP), *peptid tyrosin-tyrosin* (PYY), a *ostrůvkový amyloidový peptid* (IAP).

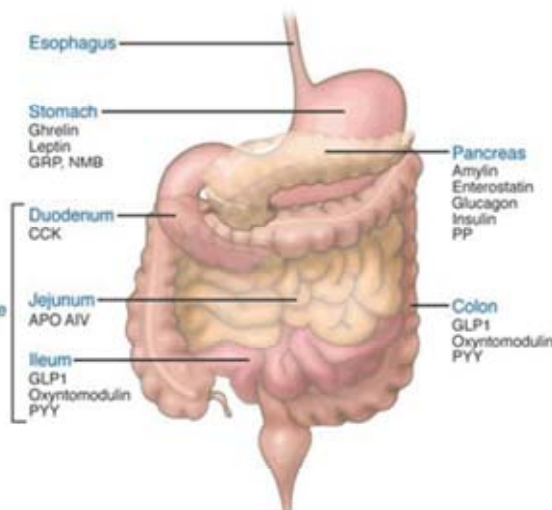
Obr. 5: Signalizace z gastrointestinálního traktu pro chuť k jídlu

## Metabolické dráhy energetické homeostázy

Signály „jíst“ nebo „nejíst“ přicházejí do hypothalamu

z

- Gut (stomach, large and small intestine)
- Pancreas
- Adipose tissue



Focosi D. [http://www6.ufrgs.br/lawet/immunovet/molecular\\_immunology/gastrointestinal.html](http://www6.ufrgs.br/lawet/immunovet/molecular_immunology/gastrointestinal.html) Medscape CME

### Leptin

U dospělého jedince zásoby sacharidů a proteinů se mění relativně jen málo, zásobní tuk v tukové tkáni však poměrně rychle a významně. V experimentech na hlodavcích se ukázalo, že tuková tkáň je citlivým „senzorem“, který reaguje na zvýšení nebo snížení příjmu a výdeji energie, především podle aktuálního množství (hmotnosti) tukové tkáně. U hlodavců se přitom uplatňuje zpětnovazebný mechanismus, který má tři komponenty: (1) Senzor monitorující velikost tukové tkáně je množství **leptinu** (protein kódovaný *ob genem*) a syntetizovaný adipocyty, (2) Hypothalamová centra se specifickými *receptory pro leptin*, přijímající a integrující intenzitu signálu, (3) Efektorový systém ovlivňující dvě hlavní složky energetické rovnováhy tj. příjem a výdej. Leptin prostřednictvím receptoru (LRb) v hypothalamu inhibuje u hlodavců příjem potravy, zvyšuje termogenezi. U člověka obdobný mechanismus pro udržování adekvátní tělesné hmotnosti (tukových zásob) nebyl dosud úplně objasněn. Obézní lidé totiž na účinek endogenního leptinu neodpovídají tak, jako tomu je u hlodavců .tj. snížením příjmu potravy a zvýšenou tvorbou tepla. Vazba leptinu na receptor v hypothalamu navozuje specifickou signalizační kaskádu, která inhibuje **orexogenní** neuropeptidy jako jsou *neuropeptid Y* (NPY), „*agouti related*“ *peptidy* (ARP), *pro-opiomelanokortin* (POMC), dále *orexin A*; *galanin*, *dynorfin*, *endokannabinoidy*. Kromě toho leptin ještě stimuluje produkci **anorexogenních peptidů** jako je *α-melanocyty stimulující hormon* (MSH), což je ligand *receptoru-4 pro melanokortin*, dále *CART* (*cocain and amphetamine-regulated transcript*) a *CRH* (*corticotropin-releasing-hormon*), *neurotensin*, *5-hydroxytryptamin*, *nor-epinefrin* a *GLP-1*. Bylo identifikováno více než 20 různých faktorů (hormonů), které se přes hemato-encefalickou bariéru dostávají do oblasti hypothalamu, kde navozují pocit hladu nebo sytosti a podílejí se tak na energetické

homeostáze, moduluje příjem potravy, spotřebu a výdej energie. Obézní lidé mají vysokou hladinu leptinu v plasmě, odpovídající velikosti tukové tkáně, ale zvýšený leptin u člověka nesnižuje příjem potravy a nezvyšuje výdej energie. Také exogenní aplikace leptinu nenavozuje snížení tělesné hmotnosti (viz *Jéquier E*, 2002). Kromě leptinu secernovaného tukovou tkání byl identifikován leptin z epitelu žaludeční sliznice (viz *Cammisotto PG*, 2010). Oba leptiny mají podobné charakteristiky, co se týče produkce, uložení ve formě granul, tvorby komplexu s rozpustným receptorem a sekrece modulovanou hormony a energetickými substráty. Liší se však způsobem (a rychlostí) účinku. Zatímco leptin z bílé tukové tkáně působí pomaleji obvyklou cestou (krevní cirkulací), leptin ze žaludeční sliznice se dostává do agresivní žaludeční šťávy, odolává jejímu hydrolytickému účinku, přechází rychle do duodena a zachycen receptory na lumenální a bazální membráně sliznice tenkého střeva se podílí na absorpci živin a sekreci mucinu enterocyty. Pomocí komplexního mechanismu transcytózy se teprve dostává do krevní cirkulace a odtud do centrálního nervového systému.

**Ghrelín**, nazývaný též „*hormonem hladu*“, je peptidový hormon původně identifikovaný jako ligand sekretagoga pro receptor růstového hormonu. Je primárně tvořen v žaludku, sekundárně též v tenkém a tlustém střevě, dále v řadě dalších orgánů jako jsou pankreatické ostrůvky nebo hypothalamus a hypofýza. Kromě účinku zprostředkovaného růstovým hormonem má výrazný efekt na krátkodobou regulaci chuti k jídlu a na dlouhodobou regulaci energetického metabolismu a homeostázu glukosy (*Tritos NA*, 2006; *Gil-Campos M*, 2006; *Briggs DI*, 2010). Předpokládá se (*Briggs DI*, 2011), že ghrelín primárně inhibuje uvolňování insulínu z pankreatických ostrůvků, a to komplexním mechanismem za účasti AMPK-UCP2 ATP-stimulovaného K<sup>+</sup>-kanálu a regulace intracelulárního Ca<sup>2+</sup>. Ghrelín zvyšuje glukoneogenezi v játrech a brání využívání glukosy v kosterním svalstvu a tukové tkáni, což vede k hyperglykémii a porušení glukosové tolerance. Během výrazné kalorické restrikce zvyšuje hladinu glukosy, aby byla zachována glukosová homeostáza. Při dietě navozující obezitu vyvolává hyperglykémii a podporuje vznik diabetu. Ghrelín vzniká postupným hydrolytickým štěpením z *prepro-ghrelínu*. Při tomto štěpení se také vytváří jakési „dvojče“ ghrelínu – **obestatin**, který má podle některých autorů účinek opačný (*Monteleone P*, 2008).

### **Adipokiny**

Jde o působky tvořené a secernované tukovou tkání. Patří sem:

#### *Adiponektin*

Působí na expresi TNFalfa a na interleukin 6. Potlačuje glukoneogenezi v játrech, stimuluje oxidaci mastných kyselin v kosterním svalstvu a v játrech, stimuluje vychytávání glukosy ve svalstvu, stimuluje vylučování insulínu pankreatem, moduluje příjem potravy a výdej energie. Do cílových buněk se dostává prostřednictvím specifických receptorů: AdipoR1, AdipoR2 a T-kadherin.

#### *Chemerin*

Chemoatraktant působící jako ligand *receptorů sdružených s G-proteinem (CMKLR1)*; reguluje adipogenezi a metabolismus adipocytů, má vliv na adaptivní a vrozenou imunitu (*Goralski KB*, 2007).

#### *Omentin-1*

Je secernován především viscerálními stromálními vaskulárními buňkami (nikoliv adipocyty). Plazmatická koncentrace je snížena u pacientů s diabetem typu 1. Kromě toho je hladina

cirkulujícího omentinu-1 snížena u pacientů s obezitou, stejně jako exprese jeho genu ve viscerální tukové tkáni (viz Auguet T, 2011).

#### *Rezistin*

Patří do rodiny secernovaných polypeptidů bohatých na cystein; je produkován monocyty/makrofágy. Normální hladina rezistinu v plasmě je nízká, zvyšuje se výrazně u insulinové rezistence, diabetu typu 2, metabolického syndromu a kardiovaskulárních onemocněních. Vhodné je stanovení *indexu adiponektin/rezistin* (Jung HS, 2006; Cia-Hin Lau, 2011).

#### *Retinol-binding protein 4*

Je nověji objevený adipocytokin, o němž se předpokládalo, že spojuje insulinovou reistenci s obezitou. Ukázalo se však, že jeho exprese tukovou tání má pravděpodobně sekundární efekt na metabolické změny provázející DM2, obezitu, zánětlivou reakci endotelu (Friebe D, 2011).

#### *Vaspin*

Patří do rodiny inhibitorů serinových proteáz (serpiny) exprimovaný v tukové tkáni. Jeho hladina klesá se zhoršováním DM2 a provází ji snížení BMI. Předpokládá se, že by mohl být markerem insulinové senzitivity a obezity (Youn BS, 2008).

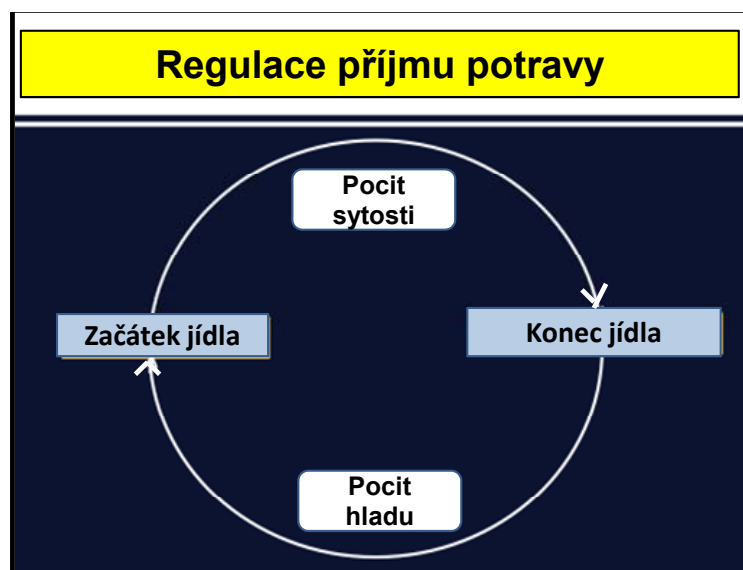
#### *Visfatin (PBEF, Nampt)*

Je označován též jako extracelulární „pre-β-cell colony-enhancing“ faktor (PBEF) nebo jako nikotin-amid fosforibosyltransferáza (Nampt). Jde o adipocytokin cirkulující v plasmě, který podporuje vznik metabolických chorob jako diabetes typu 2 nebo obezita. Ovlivňuje významně funkci cévního endotelu (Vallejo S, 2011).

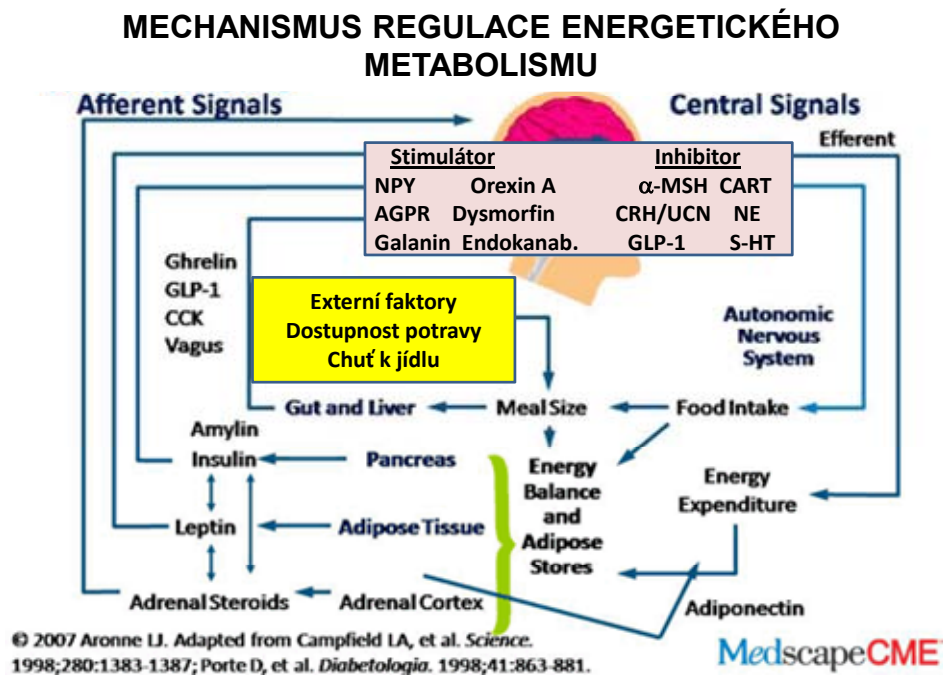
#### *Calprotectin*

Je uváděn jako nový marker obezity (Mortensen OH, 2009). Je to heterodimer dvou proteinů rodiny S100A –S100A8/S100A9. Exprese jeho genu je pozmeněna u systémového zánětu malé intenzity (low-grade inflammation) jakou se vyznačuje obezita a diabetes typu 2. Strukturálně je calprotectin charakterizován (jako celá nadrodina S100 proteinů) doménou vázající Ca<sup>2+</sup>

**Obr. 6: Základní schéma regulace příjmu potravy**



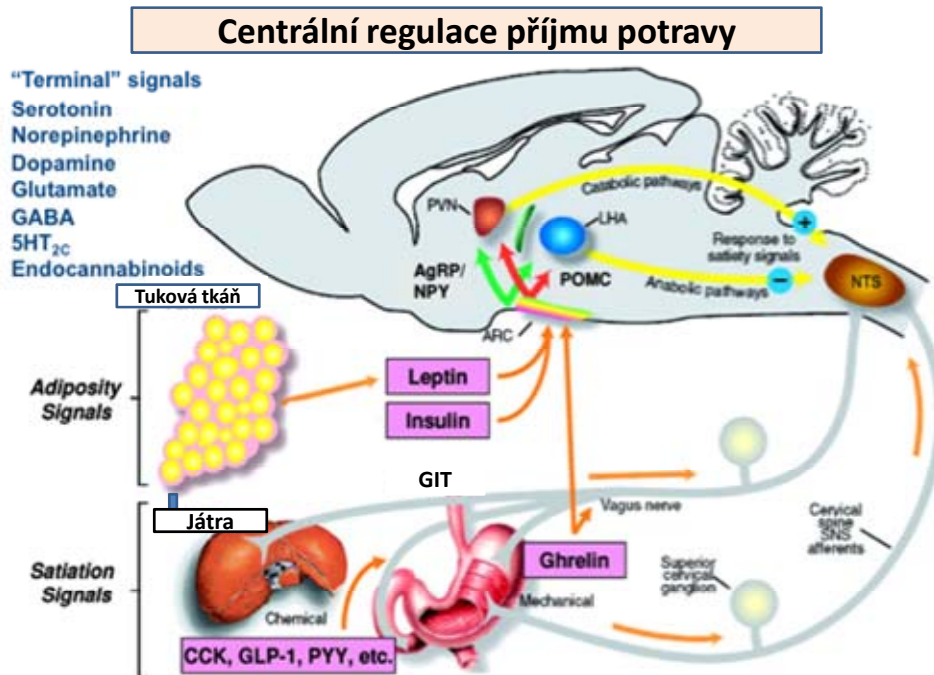
Obr. 7: Schéma regulace energetického metabolismu řízeného centry v hypotalamu



Další hormony (faktory) podílející se na energetickém metabolismu a regulaci tělesné hmoty: *Thyreoideu stimulující hormon* (TSH), *thyroxin* (FT4), *insulin*, *C-peptid*, *prolaktin*, *růstový hormon*, *insulinu podobný růstový faktor-1* (IGF-1), *kortizol*, „*sex-hormon binding globulin*“, *parathyrin*.

Dysregulace endoplasmatického retikula navozená stresem je nový faktor ovlivňující řadu biologických funkcí buněk, mezi jinými metabolismus lipidů, diabetes typu 2, energetický metabolismus a vznik obezity (Basseri S, 2011). Tento stres provázený aktivací transdukční dráhy UPR (Unfolded Protein Response) je způsoben potlačením „skládání“ polypeptidového řetězce, uspořádání molekuly a sekreci vzniklého proteinu. Akumulace „unfolded“ proteinu navozuje řadu nepříznivých změn v biologické aktivitě buněk.

Obr.8: Faktory regulující energetickou homeostázu

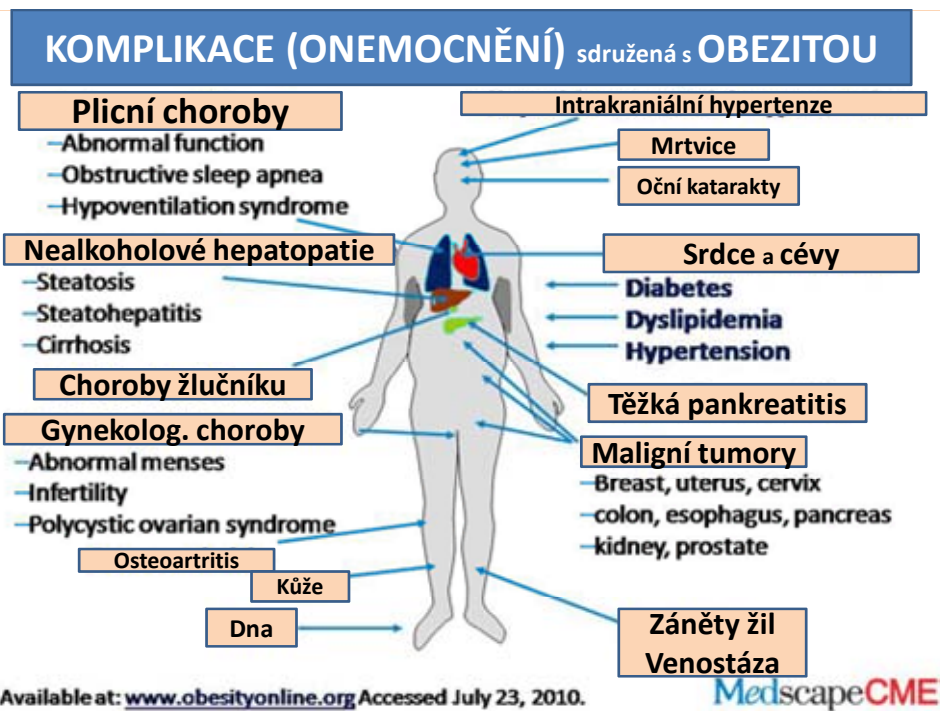


## 5. Důsledky a onemocnění spojené s obezitou

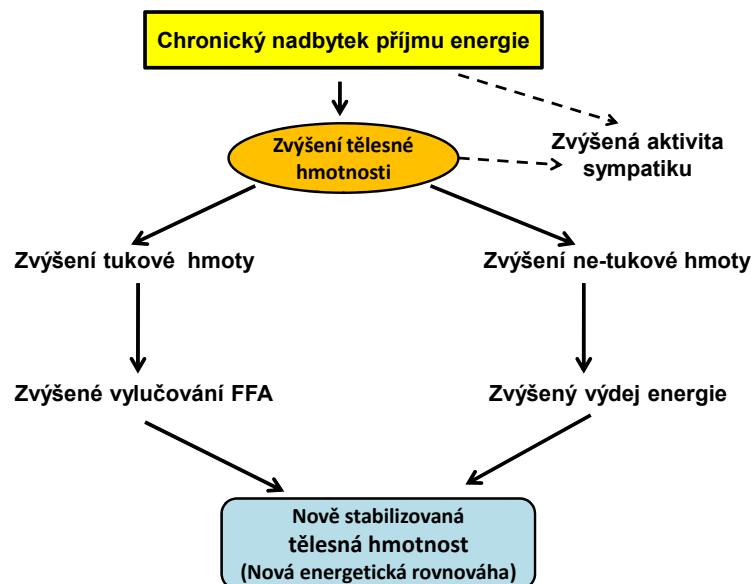
Ukládání tuku (triacylglycerolů) v tukové tkáni jako rezerva metabolické energie pro doby strádání pozbyla na významu u člověka dnešní doby (v průmyslově rozvinutých zemích), jenž má bezproblémový přístup k potravě, na rozdíl od našich dávných předků, kteří tuto rezervu nutně potřebovali pro překonávání dlouhé doby nedostatku potravy. Naproti tomu nevyužitý chronický nadbytek přívodu energie a vytváření tukových zásob současného člověka v prosperujících zemích se stává patologickým a začíná se nepříznivě projevovat na řadě orgánových systémů.



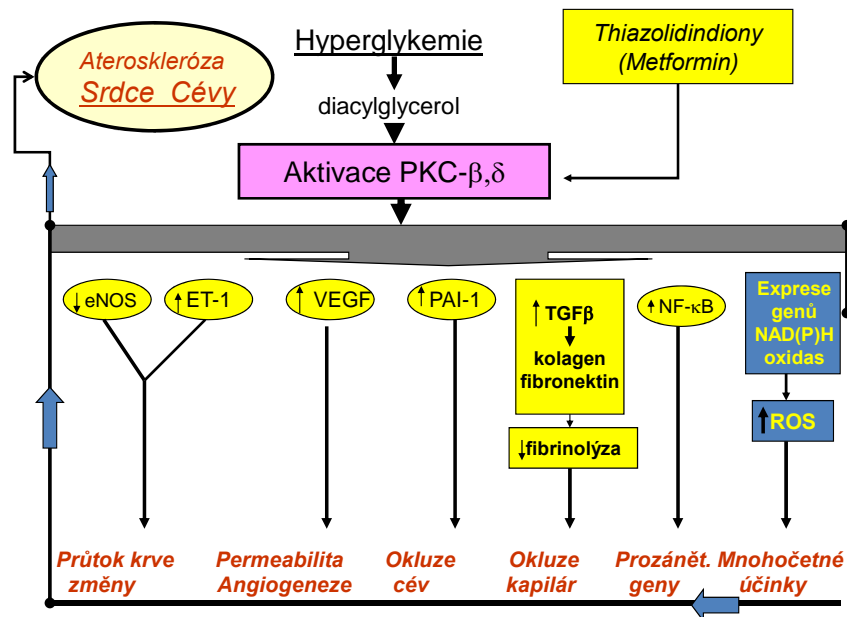
Obr. 9: Viscerální obezita a její patologické účinky



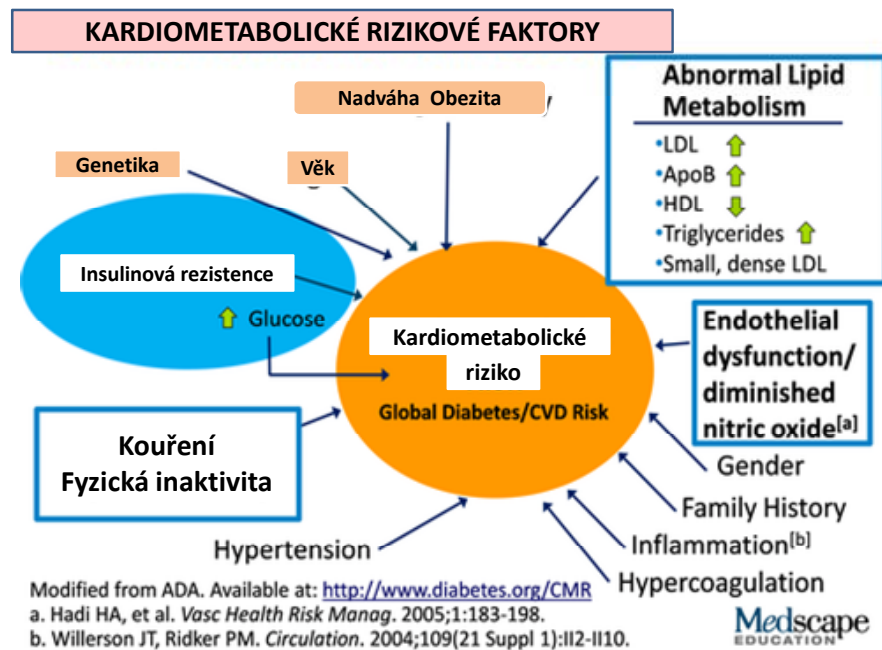
Obr.10: Důsledky chronického nadbytku příjmu výživy



Obr. 11: Faktory ovlivňující vznik a rozvoj kardiovaskulárního poškození při porušení energetické homeostázy



Obr.12: Vliv obezity a dalších faktorů na vznik kardiovaskulárních onemocnění



## 6. Prevence a terapie obezity

Prevence obezity by měla začít už v prenatálním období. Kouření matky v těhotenství, zvýšený BMI matky před otěhotněním, nárůst v době gravidity, arteriální hypertenze a výskyt preeklampsie/eklampsie je předpokladem také zvýšeného BMI u plodu po narození. Rovněž časný přechod kojence na „pevnou stravu“ je dalším rizikovým faktorem vzniku obezity (Barclai L, 2011). Mateřské mléko, které přijímá dítě po narození, je evolučně nejlépe vyhovující zdravému vývoji novorozence, kojence a dítěte (viz Ward RE, 2004). Bioaktivní složky mateřského mléka chrání jedince před stresujícím prostředím, toxiny i patogeny, podporují optimální vývoj, metabolické regulace a adaptabilitu organismu. Mateřské mléko je komunikačním prostředníkem mezi epitelem mléčné žlázy a gastrointestinálním systémem dítěte, aktivně ovlivňující jeho imunitní a metabolický systém i mikroflóru GIT (German JB, 2002).

**Tab 5.: Základní principy prevence a terapie obezity**

### Prevence - Terapie obezity

**Potlačit návyk k přejídání, mít potěšení z fyzické aktivity, vyhýbat se škodlivinám (obezitogenům)**

**\* Dieta (snížení kalorií, omezení tuků, používat rostl.oleje,  $\omega$ -3, ryby, vláknina)**

**• Životní styl (nekouřit, fyzická aktivita, zdravé prostředí)**

**(Léky) statiny, fibráty, thiazolidindiony, selektivní sekvestranty, metformin, akarbóza anorektika (orlistat, sibutramin, rimonabant, topiramate, lorcaserin, phentermine/diethylpropion) (?)**

**• (Chirurgie: bandáž žaludku u morbidní obezity)**

Tab.6: Předpoklady pro dosažení a udržení „ideální“ hmotnosti

## Změna životního stylu - CÍLE

**Snížení tělesné hmotnosti: 7 – 10% v 1. roce  
pokračovat dále až BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>**

**Objem pasu: < 102 cm (u mužů), < 89 cm (u žen)**

**Fyzická aktivita: mírná zátěž 5 – 7 denně v týdnu**

**Dieta: snížený příjem nasycených tuků (< 7% celk.kalorií)  
trans-tuky, cholesterol: < 200 mg/den  
celk. tuk: 25 -35 % celk.kalorií (většina nenasycený);  
jednoduché sacharidy omezit**

---

**Farmakoterapie ← jen při zvýšeném riziku (do 10ti let)  
aterosklerotické kardiovaskulární choroby**

**Správná výživa**, respektive jak definovat co je „zdravé a co je nezdravé“, o to se pokoušejí doporučení řady národních i mezinárodních institucí (viz *Lobstein T*, 2009). Je dokonce zaváděn termín „evidence-based nutrition“ (*Mitchell HL* 2011; viz Food & Health Forum at the Royal Society of Medicine, London, on 27 May 2010). V současné době je doporučována tzv. „mediteránská dieta“ (*Simopoulos AP*, 2001; *Kastorini CM*, 2011). Jde o stravu z Řecka před r. 1960 (především na řeckých ostrovech), nikoliv ze všech oblastí kolem Středoziemního moře. Jejimi komponentami je hlavně čerstvá zelenina a ovoce, luštěniny, málo tučná jídla, z používaných tuků je preferován olivový olej (s mono-nenasycenou kyselinou olejovou), olivy, celozrnné cereálie (kupř. kvašený chléb), dále ořechy, hojně ryby, (mořské plody), též drůbež, málo červeného masa, dále netučné sýry, méně mléka, přiměřeně červeného vína. Tato strava obsahuje protektivní látky jako je selen, glutathion, esenciální vícenasycené mastné kyseliny  $\omega$ -3 a  $\omega$ -6 v poměru 2-1 ku 1 (!), málo nasycených a trans-mastných kyselin, hojně polyfenolů (olivový olej) a resveratrolu (víno), vitamínu E a C, také dosti vlákniny, tedy strava, na kterou je lidský organismus zvyklý a přizpůsobený spolu se způsobem života po desetitisíce let. Na relativně náhlou změnu, kterou přinesla moderní civilizace, nejsme adaptováni. Hlavní rozdíly spočívají v těchto faktorech: (1) Zvýšený příjem a snížený výdej energie, (2) Zvýšený příjem tuku s nasycenými a trans-mastnými kyselinami, výrazný přebytek  $\omega$ -6 nad  $\omega$ -3 mastných kyselin tj v poměru 15-16 ku 1 oproti 1 ku 1, (3) Snížený příjem komplexních sacharidů a vlákniny, (4) Zvýšený příjem cereálií a snížený příjem zeleniny a ovoce, (5) Méně netučného masa a málo antioxidantů a vápníku.

**Změna životního stylu** zahrnuje především zvýšení fyzické aktivity prováděné denně (energetický příjem by neměl převažovat nad energetickým výdejem). Delší svalová nečinnost vede k oslabení svalové hmoty (*sarkopenie*) a k oslabení svalové síly (*dynapenie*), dále k nedostatečné výkonnosti srdečního svalu, k oslabení pohybového aparátu a k řadě poruch dalších orgánů. Pro starší věkové skupiny je naprostou nutností pěstovat pravidelnou fyzickou aktivitu. Přiměřeně dávkovaný, pravidelný trénink tělesné rezistence by měl patřit k životnímu stylu každého jedince (viz *Strasser B*, 2011).

**Léková terapie** může být jen doplňková, pečlivě volená pro určité pacienty (viz *Hainer V*, 2008). V současné době jsou v Evropě povoleny s určitou opatrností tři preparáty: *sibutramin*, *orlistat* a *rimonabant*. **Sibutramin** je centrálně působící inhibitor zpětného využití (reuptake inhibitor) serotonin/noradrenalinu (viz *Pagotto U*, 2008), který především zvyšuje pocit sytosti. Na úrovni hnědé tukové tkáně také usnadňuje energetický výdej zvýšením termogeneze. V některých dlouhodobých studiích byla dokumentována redukce na váze v průměru o 4,45 kg oproti placebo. Též bylo zaznamenáno snížení objemu pasu, dále snížení hladiny triacylglycerolů a kyseliny močové a vzestup HDL-cholesterolu. Účinek na arteriální tlak byl malý; zvýšila se však tepová frekvence. Sibutramin se nedoporučuje u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí nebo s anamnézou kardio- a cerebrovaskulárního onemocnění. **Orlistat** (*Jain SS*, 2011) je inhibitor pankreatické lipasy, který redukuje absorpci tuku blokováním hydrolýzy triacylglycerolů ve střevě. Meta-analýza u studií trvajících 12 měsíců snížila u obézních pacientů s průměrným BMI 36,7 kg/m<sup>2</sup> hmotnost v průměru o 2,89 kg. Orlistat též snižoval objem pasu, hypertenzi a LDL cholesterol; nepůsobil na HDL-cholesterol a triacylglyceroly v plasmě. Měl však nepříznivý efekt: tuk ve stolici, nucení k defekaci, olejové skvrny, inkontinenci stolice. Orlistat není doporučován pro pacienty s malabsorpcí nebo cholestázou. Při delším užívání byl popsán zvýšený výskyt kardiovaskulárních onemocnění, **Rimonabant** je selektivní antagonist receptoru kanabinoиду typ 1. Potlačuje nadměrnou aktivitu endokanabinoidního systému, vytváří anorektické podněty na úrovni centrálního nervového systému, ale působí též na úrovni periferie tím, že se podílí na kontrole metabolismu jater, tukové tkáně, kosterního svalstva, endokrinního pankreatu a gastrointestinálního traktu. Ve studii „Rimonabant in Obesity“ s 6600 pacienty podávání léku snížilo hmotnost u non-diabetiků o 6,3-6,8 kg, u diabetiků o 5,3 kg.; objem pasu byl také redukován. Rimonabant zvyšoval HDL a snižoval triacylglyceroly; neměl účinek na LDL-cholesterol, významně snižoval aterogenní malé denzní LDL. Lék se však nedoporučuje užívat u pacientů s depresí nebo se sebevražednými úmysly. V současné době není k dispozici vhodný lék (bez ev. závažnějších vedlejších účinků), který by ovlivnil vznik obezity (*Li MF*, 2011). **Topiramate** jako adjuvantní terapie snižuje tělesnou hmotnost obézních za 16 týdnů v průměru o 5,34 kg, za více než 28 týdnů o 6,88 kg (*Kramer Ch*, 2011). Kombinace **phentermine/topiramate** (Qnexa) v počátečních studiích prokazatelně navozovala snížení tělesné hmotnosti. Měla však i nepříznivé vedlejší účinky. V testování se pokračuje zkoušením různých dávek (*Malgarini RB*, 2011; *Gadde KM*, 2011). Mezi skupinu látek ovlivňujících obezitu se též řadí **agonisty aktivovaného receptoru proliferace peroxisomů (PPAR)**. (viz *Bassaganaya-Riera J*, 2011). Tyto receptory patří do nadrodiny nukleárních receptorů pro některé hormony (48 členů identifikováno v lidském genomu). PPAR mají 3 známé isoformy:  $\alpha$ ,  $\gamma$  a  $\beta/\delta$ , které se liší v distribuci i biologické aktivitě. *PPAR- $\gamma$*  aktivuje expresi genů kódujících faktory podílející se na metabolismu lipidů a glukosy, tedy konvertující nutriční signály na energetický metabolismus a jeho homeostázu (*Ryan KK*, 2011). Ligandami jsou jednak endogenní lipidové molekuly (prostaglandiny, hydroxylované vícenenasycené mastné kyseliny jako kyselina 12,15-hydroxyeikosatetraenová nebo 13-hydroxy-oktadekatrienová, dále exogenní preparáty, **thiazolidindiony** (TZD)(kupř. rosiglitazon), užívané při terapii diabetu nebo fibráty, podávané jako hypolipidemika. Společný vedlejší účinek thiazolidindionů působící na centrální nervový systém (oblast hypotalamu) je nárůst tělesné hmotnosti. V pokusech na laboratorních potkanech krmených dietou s vysokým obsahem tuků bylo docíleno aplikací *farmakologických antagonistů TZD* snížení hyperfágické odpovědi. Jsou proto hledány další vhodné a bezpečné látky, působící jak na receptory PPAR  $\alpha$  tak i na receptory  $\gamma$ , které by mohly ovlivnit příznivě energetický metabolismus (obezitu, diabetes), zánětlivou a imunologickou aktivitu cévního endotelu. Mezi potenciální látky patří tři rostlinné agonisté PPAR: **kyselina abscisiová** (isoprenoidní

fytohormon), **kyselina puniciová** (také známá jako trichosanová = konjugát trienu mastných kyselin, nalézající se v některých semenech) a **kyselina katalpiová** (9E,11E,13Z-oktadeka-9,11,13-trienová) (Bassaganaya-Riera J, 2011). **Adipotide**, což je peptidomimetický ligand cílený na peptid RAKDC-GG-(D)KLAKLAK, který (zatím jen v pokusech na humanoidních opicích s obezitou) navozuje apoptózu buněk krevního řečiště v bílé tukové tkáni. Autoři (Barnhart KF, 2011) se domnívají, že by to mohl být nový přístup redukce tukové tkáně. Zcela nově se začíná uvažovat o tzv. **chemických chaperonech**, které tlumí účinky *stresu endoplazmatického retikula*, jako **-4-PBA** (kyselina 4-fenyl-másečná) a **TUDCA** (kyselina tauroursodeoxycholová) (viz Basseri S, 2011). Do nové skupiny léků snižujících tělesnou hmotnost se testují **agonisty receptoru pro glukagon-like peptid 1 (GLP-1R)**. GLP-1 je secernován tenkým střevem; podporuje endogenní syntézu insulinu po požití stravy, inhibuje sekreci glukagonu, potlačuje chuť k jídlu a příjem potravy (Viskoell T, 2012). Mezi testované léky patří **exenatide** a **liraglutide**.