

Zdravotní rizika plynoucí z obezity

Monika Kunzová

Podklady Mgr. Markéty Grulichové, Ph.D.

OSNOVA PŘEDNÁŠKY

– Metabolický syndrom

- Úvod k metabolickému syndromu
- Patogeneze
- Rizikové faktory metabolického syndromu (RF MS)
- Prevence metabolického syndromu

– Kardiovaskulární onemocnění

- Endoteliální dysfunkce
- Kardiomiopatie
- Ischemická choroba srdeční
- Náhlá smrt
- CMP
- Tromboembolická nemoc

– Syndrom spánkové apnoe

- Symptomatologie
- Diagnostika
- Predisponující faktory
- Zdravotní rizika
- Léčba

– Onkologická onemocnění

- Karcinogeneze
- Faktory ovlivňující karcinogenezi
- Protinádorová terapie



Metabolický syndrom

- Vysoký výskyt
- Může postihnout až 50 % populace
- Spolupůsobení rizikových faktorů

Patogeneze metabolického syndromu (MS)

– vliv prostředí

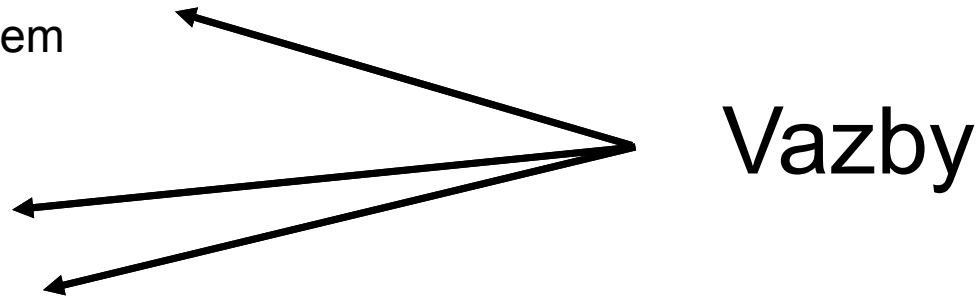
- absence pohybu
- nadměrný energetický příjem
- sedavé zaměstnání
- přítomnost stresu

– genetická zátěž

– rodinná anamnéza

- hypertenze
- diabetes
- obezita

– patogeneze MS není zcela objasněna



Patogeneze metabolického syndromu (MS)

- inzulínorezistence → endotelová dysfunkce → systémový zánět
- vyšší riziko akcelerace aterosklerózy → vyšší riziko vzniku KVO/
diabetu mellitu/onkologických onemocnění

Patogeneze metabolického syndromu (MS)

- rizikové faktory narůstají s věkem
- výskyt jednoho z rizikových faktorů MS zvyšuje pravděpodobnost výskytu dalších rizikových faktorů
- snížení projevu jednoho rizikového faktoru MS pravděpodobně vyvolá snížení dalších rizikových faktorů

Patogeneze metabolického syndromu (MS)

– osoba s MS

- přítomnost proaterogenního stavu
- přítomnost prozánětlivého stavu
- přítomnost prokoagulačního stavu
- snížená fibrinolytická aktivita
- zvýšené prozánětlivé markery
- zvýšené markery systémového zánětu

RF MS: 1. Dyslipidemie

- TAG $\geq 1,7$ mmol/l
- snížení HDL (muži $<0,9$ mmol/l, ženy $<1,1$ mmol/l)
- Zvýšení LDL a VLDL

- některé zdroje dělí jako samostatné složky MS a) zvýšení TAG a b) snížení HDL

RF MS: 1. Dyslipidemie

- větší utilizace tuku, stoupají neesterifikované MK, produkce VLDL, snižuje se konverze VLDL-LDL, snižuje se aktivita lipázy a je nižší clearance TAG a chylomiker
- u MS nemusí být celková hypercholesterolemie, ale spíše **snížený HDL a zvýšený LDL a TAG**
- výskyt malých denzních lipoproteinů LDL významně zvyšuje riziko aterogeneze

RF MS: 1. Dyslipidemie

- u potomků diabetiků a obézních lze již v období dospívání pozorovat vyšší TAG a snížení HDL
- **důsledné sledování krevních lipidů v rámci preventivních prohlídek je tedy zcela esenciální pro brzkou detekci těchto poruch**

RF MS: 2. Abdominální obezita

- androidní typ obezity
- zvýšení složek MS se vyskytuje již u nadváhy
- rizika stoupají od BMI 25, přičemž od BMI 27 stoupají strmě
- hodnoty obvodu pasu nad hranicí 102 cm u mužů a 88 cm u žen
- riziko MS již od obvodu pasu při nadváze?
 - 94 cm pro muže a 80 cm pro ženy

RF MS: 2. Abdominální obezita

- hormonální aktivita tukové tkáně
 - tvorba růstových faktorů či stimulace tvorby prozánětlivých cytokinů
- vyšší výskyt apoptózy adipocytů
 - přítomnost chronického zánětu (viz přednáška tuková tkáň)
- angiotenzinogen produkovaný tukovou tkání je jeden z mechanismů, který může vysvětlovat vztah mezi obezitou a hypertenzí
- sekrece rezistinu vyvolává periferní inzulinorezistence (snížené účinnosti inzulinu ve svalové a tukové tkáni)

RF MS: 3. Porucha metabolismu glukózy

- přítomnost dlouhodobé hyperglykemie
- porušená glykemie na lačno (prediabetes) 5,6–6,9 mmol/l
- glykemie na lačno >11,0 mmol/l – diabetes
- hyperinzulinemie
- inzulinorezistence (vyjádřená zejména ve svalech)

RF MS: 4. Arteriální hypertenze

- hodnoty tlaku $\geq 130/85$ mmHg/antihypertenzní léčba
- MS u hypertoniků je spojen s vyšším výskytem hypertrofie levé komory
- změna hmotnosti vede k výrazné změně systolického i diastolického tlaku krve – a to přibližně o 1 mmHg na kilogram

RF MS: 4. Arteriální hypertenze

- $\frac{3}{4}$ neléčených hypertoniků mají pulz nad 75 → způsobený vyšší aktivitou sympatiku
- hlavní komplikací hypertenze je vyšší výskyt CMP
- riziko se zvyšuje v kombinaci s DM II.

RF MS: Shrnutí

- přítomnost tří z pěti (rozdělení dyslipidemie na 2 složky) výše zmíněných složek je podmínkou pro diagnózu metabolického syndromu
- v případě čtyř kategorií je podmínkou diagnózy MS přítomnost alespoň dvou složek

Další složky MS ukazuje následující tabulka

– Složky syndromu X

Tab. 3.2 Složky syndromu X

Klasické	Pravděpodobné	Volně související
<ul style="list-style-type: none">• inzulinorezistence• hyperinzulinemie• porucha dynamiky sekrece inzulinu• esenciální hypertenze• hyperglykemie• porucha glukózové tolerance• hypertriacylglycerolemie• malé denzní LDL částice• nižší HDL-cholesterol• hyperurikemie• fetální malnutrice• androidní obezita• intraabdominální tuk• vyšší PAI-1• vyšší faktor VII• vyšší faktor VIII• nižší bazální energetický výdej• systémový zánět• vyšší apolipoprotein B• vyšší sympatikotonie	<ul style="list-style-type: none">• destičkové změny• adhezivní molekuly• proinzulin• amylin• nižší DHEA• vyšší homocystein• vyšší TNF-α• nezralá imunita• vyšší lipoprotein LP(a)• nižší SHBG• snížení NO• vyšší fibrinogen• vyšší ACE• vyšší angiotenzinogen• vyšší endotelin• změny v centrech hladu• změny spektra katecholaminů• porucha Na/K pumpy• vyšší feritin• odchylná reakce na fyzickou zátěž• změny AT III a proteinu C• relativně nižší leptin	<ul style="list-style-type: none">• ateroskleróza• specifické komplikace DM• oxidativní stres• neuropatie• depresivní ladění• výskyt schizofrenie

Prevence MS

- kontrola hmotnosti
- snížení rizika vzniku abdominální obezity
- správný životní styl
 - vyvážený jídelníček
 - pohybová aktivita
 - nekuřáctví
- Nezbytné lidí, u nichž je pozitivní RA na rizikové faktory
 - vyšší krevní tlak, diabetes mellitus, či poruchy lipidového profilu atd.
- obvod pasu u mužů < 94 cm, u žen < 80 cm

Léčba MS

- **komplexní přístup**
- snížit tělesnou hmotnost
 - redukce tělesné hmotnosti je léčba první volby
 - omezit nadměrný příjem nasycených MK a jednoduchých cukrů, vyšší příjem ovoce a zeleniny a komplexních sacharidů včetně vlákniny
 - někdy dochází k využití nízkoenergetických diet v kombinaci s pohybovou aktivitou (ve střední zátěži alespoň 30 minut)
 - cílem je redukce hmotnosti o 7–10 kg za 6–12 měsíců
 - v případě neschopnosti redukce hmotnosti běžnou stravou, lze přistoupit k antiobezitikům, popřípadě k bariatrické operaci

Léčba MS

- Léčba dyslipidemie
 - redukce hmotnosti
 - správně nastavený jídelníček
 - pohybová aktivita
 - farmakologická léčba (statiny, fibráty, inhitory vstřebávání cholesterolu atd...)
- Léčba porušené glukózové tolerance
 - terapie DM II. adekvátním způsobem (viz. Diabetologie)
- Léčba hypertenze
 - 130/85 mmHg - zahájena terapie nefarmakologická
 - nad 140/90 mmHg - nutné přistoupit k terapii farmakologické

Kardiovaskulární onemocnění a obezita



Kardiovaskulární onemocnění a obezita

- obezita - nezávislý rizikový faktor KVO
 - hypertenze
 - ischemická choroba srdeční
 - srdeční selhávání
 - arytmie
 - náhlá smrt

Kardiovaskulární onemocnění a obezita

- zmnožení tukové tkáně u obézních jedinců ovlivňuje oběhový systém **zvyšováním srdečního výdeje**
 - *Průtok krve v tuku je za klidových podmínek 2–3 ml/min./100 g tukové tkáně*
 - *Tento průtok se může zvětšit až desetkrát, ale přesto je asi třetinový ve srovnání s perfuzí kosterního svalstva.*
 - *S vyšším stupněm obezity perfuze tukové tkáně na jednotku hmotnosti klesá v důsledku **snížené vaskularizace** zmnožené tukové tkáně.*

Kardiovaskulární onemocnění a obezita

- vyšší srdeční výdej u obezity je především důsledkem **zvýšení tepového objemu**
- zvýšení plicního tlaku a objemu vede k **hypertrofii levé komory**
- následné zvětšení a dilatace levé síně predisponuje obézního jedince k častějšímu výskytu **fibrilace síní**
- lze pozorovat změny na EKG

Kardiovaskulární onemocnění a obezita

- častý výskyt **zvýšené rezistence v plicním řečišti**
 - bývá důsledkem syndromu plicní hypoventilace nebo spánkové apnoe
- se vzestupem BMI vzniká riziko kongestivního srdečního selhání
 - vzestup o jednu jednotku BMI u mužů – vyšší riziko o 5 %
 - vzestup o jednu jednotku BMI u žen – vyšší riziko o 7 %

KVO: Endoteliální dysfunkce

- rozvoj aterogeneze a trombogeneze
- Působení prozánětlivých adipokinů
 - TNF-alfa
 - ILE-6
 - CRP
 - i leptin, rezistin a PAI-1
 - tyto adipokiny přispívají i k inzulinorezistenci a propojují tak vyšší množství tukové tkáně s MS

KVO: Endoteliální dysfunkce

- navozovaná zmnožením volných kyslíkových radikálů
- předchází ztluštění intimy a tvorbě ateromového plátu a event. nasedajícího trombu, který má za následek uzávěr tepny
- porucha koagulace s následnou trombogenezí
- poruchu tonu cévní stěny
- iniciální stadia procesu aterogeneze lze pozorovat častěji již u **obézních adolescentů** než u normosteniků

KVO:Kardiomyopatie

- projevuje se hromaděním tuku v epikardu a tukovou infiltrací myokardu
- poruchy kontraktility
- poruchy v převodním systému srdečním
- hromadění tuku → lipotoxicita → apoptóza kardiomyocytů postižených tukovou degenerací

KVO: Ischemická choroba srdeční

- vyšší riziko při abdominální obezitě
- přítomnost dalších rizikových faktorů
 - kouření
 - hypertenze
 - T2D
 - dyslipidemie
- rozvoj mohou podporovat cytokiny produkované v tukové tkáni
 - TNF-alfa
 - PAI-1 (marker aterotrombózy)
 - angiotenzinogen
 - IL-6
 - rezistin
 - adiponektin atd.

KVO: Náhlá smrt

- Souvisí s výskytem arytmií
 - souvisí s prodloužením intervalu QT na EKG
 - délka QT intervalu je pozitivně asociována s BMI

KVO: Cévní mozková příhoda

- prozánětlivý stav, zmnožení protrombogenních faktorů a někdy i špatně kontrolovaná hypertenze
- u obézních mužů (BMI > 30) je pozorován téměř **dvojnásobný** vzestup CMP oproti mužům s BMI < 25
- **vzestup BMI o jednu jednotku má za následek vzestup ischemických mozkových příhod o 4 %, přičemž výskyt krvácení do mozku se zvyšuje až o 6 %**

KVO: Trombembolická nemoc

- hluboká žilní trombóza - u obézních 2,5krát častěji než u normosteniků
- výskyt plicní embolie je při obezitě 2,21krát častější
- v patogenezi se uplatňuje:
 - změny v systému koagulace – zvýšená tvorba protrombogenních faktorů (PAI-1)
 - stagnace žilní krve v oblasti dolních končetin (venostáza při zvýšeném nitrobřišním tlaku)

Obezita a syndrom spánkové apnoe (SSA)

- spánková apnoe obstruktivního charakteru (OSA)
 - časté epizody zástavy dechu ve spánku v důsledku ochabnutí horních cest dýchacích
- OSA u 4 % mužů a u 2 % žen (3x nižší výskyt u premenopauzálních žen je dán pravděpodobně ochranným vlivem ženských pohlavních hormonů)

Obezita a syndrom spánkové apnoe (SSA)

- zmnožením tuku v oblasti krku, ale i v oblasti viscerální
 - riziko stoupá u obvodu krku 43 cm pro muže a 40,5 cm pro ženy
- spojeno zejména s obezitou těžšího stupně

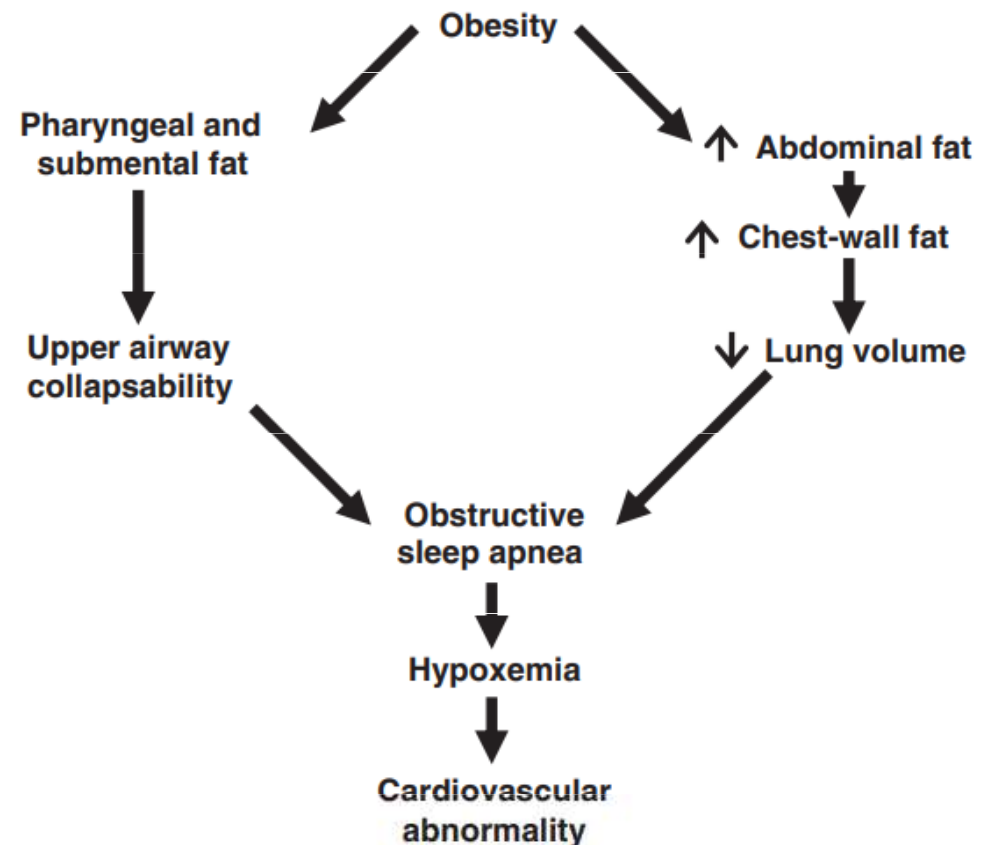


Figure 1 Relationship of obesity to obstructive sleep apnea and cardiovascular disease.

SSA: Symptomatologie

- špatná kvalita spánku
- chrápání
- opakované probouzení během noci
- někdy zvýšené noční pocení a polyurie
- poruchy sexuálních funkcí

- během dne – únava, spavost, ranní cefalgie, poruchy paměti a koncentrace

SSA: Diagnostika

- V průběhu noci monitorování pomocí polysomnografie ve speciální spánkové laboratoři
- index apnoe – hypopnoe
 - vyjadřuje počet apnoí, resp. hypopnoí za hodinu

SSA: Predisponující faktory

- obezita, mužské pohlaví, věk, genetika
- abnormality v kraniocervikální oblasti
- kouření a nepřiměřená konzumace alkoholu
- **u obézních** - hlavní riziko zejména hromadění intraabdominálního tuku a s tím spojená nadměrná produkce prozánětlivých cytokinů
- dle studií **obvod pasu je lepším prediktorem OSA** než BMI
- OSA je často spojena u žen s PCOS

Zdravotní rizika OSA

- nezávislý RF pro rozvoj inzulinorezistence, T2D, HT a KVO
- **hypoxemie v době apnoe predisponuje ke vzniku srdečních arytmii a náhlé smrti**
- elevace prozánětlivých cytokinů(IL-1, IL-6 a TNF- α)
- IL-6 stimuluje produkci CRP
- přítomna hyperleptinemie, leptinorezistence a zvýšená koncentrace orexigenního hormonu ghrelinu

Léčba OSA

- úprava životního → redukce hmotnosti
- bariatrická chirurgie
- jiné chirurgické zákroky – otorinolaryngologická operace
- u osob s bradykardií nebo paroxysmální supraventrikulární tachykardií (které nelze ovlivnit jinými léčebnými postupy) → indikace trvalé kardiostimulace

Obezita a onkologická onemocnění

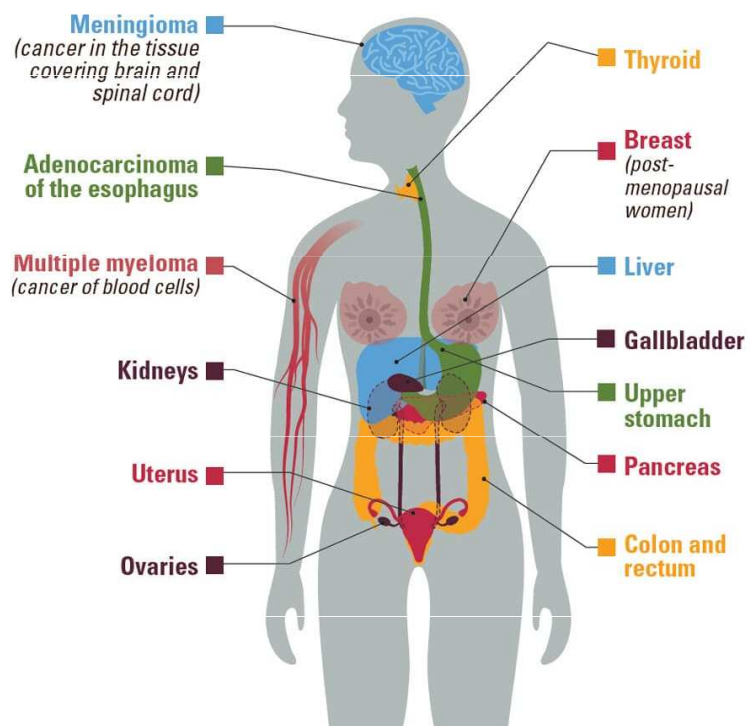
Obezita a onkologická onemocnění

- nádory hormonální povahy
 - karcinom prsu
 - **Endometria**
 - **Vaječnicků**
 - Prostaty

- nádory nehormonální povahy
 - kolorektální karcinom
 - karcinomy ledvin
 - Jícnu
 - různé lymfomy a leukemie

Strength of the Evidence for a Cancer-Preventive Effect of the Absence of Excess Body Fatness, According to Cancer Site or Type.

13 cancers are associated with overweight and obesity



[Obesity and Cancer Fact Sheet - National Cancer Institute](#)

42 Lauby-Secretan B et al. *N Engl J Med* 2016;375:794-798.

Table 2. Strength of the Evidence for a Cancer-Preventive Effect of the Absence of Excess Body Fatness, According to Cancer Site or Type.*

Cancer Site or Type	Strength of the Evidence in Humans†	Relative Risk of the Highest BMI Category Evaluated versus Normal BMI (95% CI)‡
Esophagus: adenocarcinoma	Sufficient	4.8 (3.0–7.7)
Gastric cardia	Sufficient	1.8 (1.3–2.5)
Colon and rectum	Sufficient	1.3 (1.3–1.4)
Liver	Sufficient	1.8 (1.6–2.1)
Gallbladder	Sufficient	1.3 (1.2–1.4)
Pancreas	Sufficient	1.5 (1.2–1.8)
Breast: postmenopausal	Sufficient	1.1 (1.1–1.2)§
Corpus uteri	Sufficient	7.1 (6.3–8.1)
Ovary	Sufficient	1.1 (1.1–1.2)
Kidney: renal-cell	Sufficient	1.8 (1.7–1.9)
Meningioma	Sufficient	1.5 (1.3–1.8)
Thyroid	Sufficient	1.1 (1.0–1.1)§
Multiple myeloma	Sufficient	1.5 (1.2–2.0)
Male breast cancer	Limited	NA
Fatal prostate cancer	Limited	NA
Diffuse large B-cell lymphoma	Limited	NA
Esophagus: squamous-cell carcinoma	Inadequate	NA
Gastric noncardia	Inadequate	NA
Extrahepatic biliary tract	Inadequate	NA
Lung	Inadequate	NA
Skin: cutaneous melanoma	Inadequate	NA
Testis	Inadequate	NA
Urinary bladder	Inadequate	NA
Brain or spinal cord: glioma	Inadequate	NA

* BMI denotes body-mass index, CI confidence interval, and NA not applicable.

† Sufficient evidence indicates that the International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group considers that a preventive relationship has been established between the intervention (in this case, the absence of excess body fatness) and the risk of cancer in humans — that is, a preventive association has been observed in studies in which chance, bias, and confounding could be ruled out with confidence. Limited evidence indicates that a reduced risk of cancer is associated with the intervention for which a preventive effect is considered credible by the working group, but chance, bias, or confounding could not be ruled out with confidence. Inadequate evidence indicates that the available studies are not of sufficient quality, consistency, or statistical power to permit a conclusion regarding the presence or absence of a cancer-preventive effect of the intervention or that no data on the prevention of cancer by this intervention in humans are available. Additional information on the criteria for classification of the evidence is available at http://handbooks.iarc.fr/docs/Handbook16_Working-Procedures.PrimaryPrevention.pdf.

‡ For cancer sites with sufficient evidence, the relative risk reported in the most recent or comprehensive meta-analysis or pooled analysis is presented. The evaluation in the previous column is based on the entire body of data available at the time of the meeting (April 5–12, 2016) and reviewed by the working group and not solely on the relative risk presented in this column. Normal BMI is defined as 18.5 to 24.9.

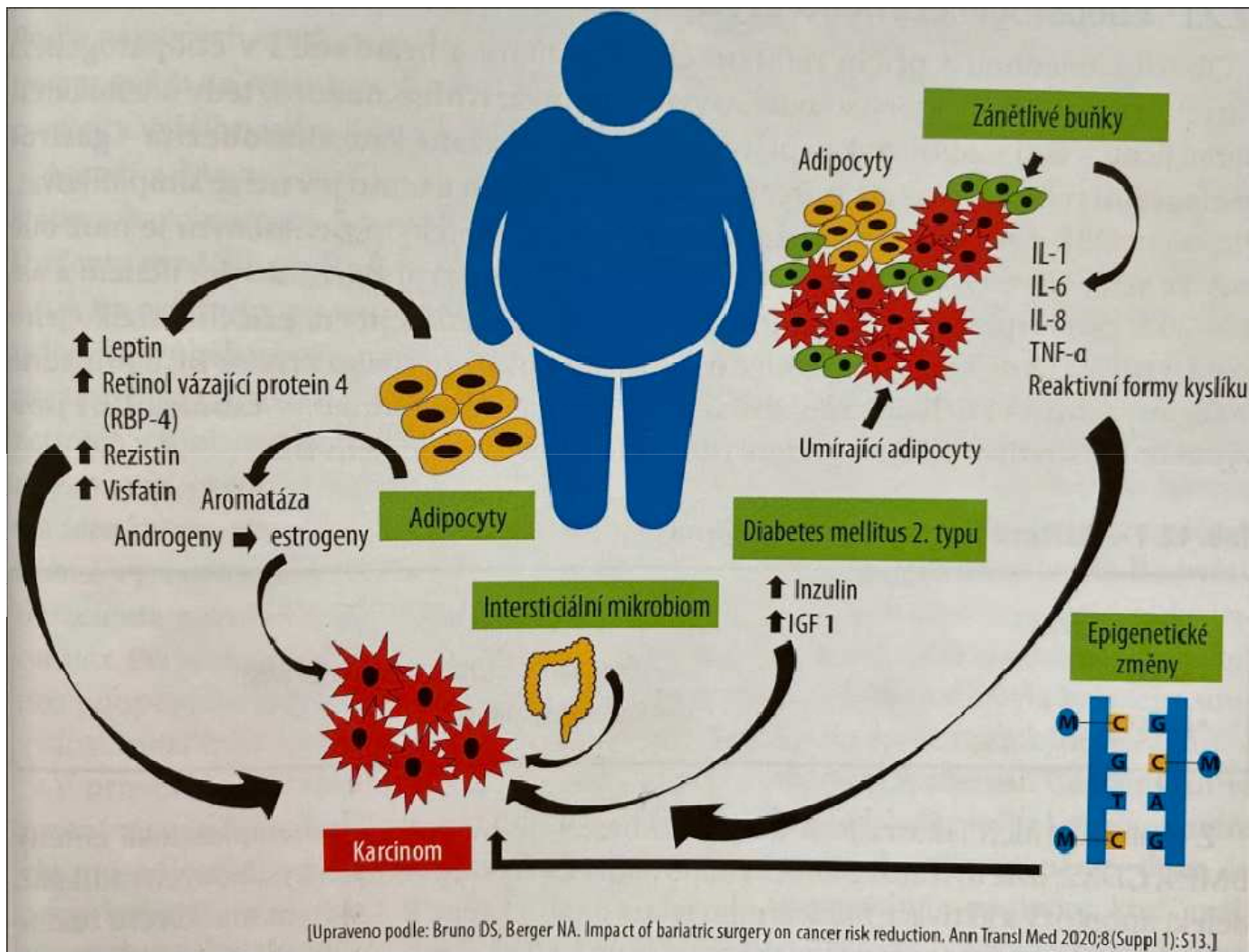
§ Shown is the relative risk per 5 BMI units.

Karcinogeneze při obezitě

- Roli hraje dysfunkční tuková tkáň (jejíž zmnožení se pojí s hyperinzulinemií, inzulinorezistencí a chronickým zánětem)
- potlačení aktivity PPAR- γ (aktivace PPAR- γ působí protinádorově)
- stravovací zvyklosti, fyzická aktivita a přiměřená tělesná hmotnost **v dětství a během dospívání** významně ovlivňuje vznik nádorových onemocnění v dospělosti

Karcinogeneze při obezitě

1. Zvýšení hladiny a biologické dostupnosti **růstových faktorů**, jako jsou inzulin a IGF-1
2. Zvýšení hladiny **pohlavních hormonů**, jako je estrogen, a faktorů ovlivňujících jejich metabolismus
3. Změna hladiny **adipocytokinů**, jako je leptin, adiponektin a visfatin (každý z nich má vliv na energetickou rovnováhu, ale i na růstové a imunitní funkce, a funkce regulující nádorový růst)
4. **Cytokiny** aktivující zánět a oxidační stres, zodpovědné za růst a modulaci imunitního systému
5. **Změna mikrobiomu**



PICHLEROVÁ, Dita. *Léčba obezity přehledně a prakticky*. Mlečice: Axonite s.r.o., nakladatelství lékařské literatury, 2021. Asclepius (Axonite CZ). ISBN 978-80-88046-24-0.

Karcinogeneze při obezitě

- hyperinzulinemie může prostřednictvím systému IGF ovlivňovat buněčnou proliferaci
- u řady nádorů se vyskytuje zvýšená exprese receptoru pro IGF-1
- inzulin i IGF-1 působí **mitogenně a antiapoptoticky**, což urychluje akumulaci **genetických mutací** → podpora karcinogeneze

Faktory ovlivňující karcinogenezi

- karcinom endometria a prsu
 - zvýšená syntéza estrogenů a androgenů v tukové tkáni (vlivem enzymu aromatázy)
- karcinom kolorekta a prsu
 - zvýšené exprese leptinu v nádorové tkáni
- karcinom jícnu
 - přítomnost gastroezofageálního refluxu (GERD)
 - Významná korelace s BMI
 - obézní pacienti mají až 2x vyšší riziko klinických příznaků GERD
 - stejně jako erozivní gastritida, adenokarcinom jícnu a kardie
 - vyšší nitrobřišní tlak u obézních

Protinádorová terapie a její vztah ke vzniku obezity

- vede k navození stavu chronického zánětu – spojen se vznikem:
 - MS
 - KVO
 - sekundární nádory
- **kardiovaskulární toxicita** je jednou z příčin excesivní mortality i morbidity u vyléčených dětských onkologických pacientů
 - ve srovnání s běžnou populací mají tito pacienti 15x vyšší riziko rozvoje městnavého srdečního selhání a 7x vyšší riziko předčasného úmrtí z kardiální příčiny

Protinádorová terapie a její vztah ke vzniku obezity

- Adipokiny
 - rozvoj chronického zánětu a patogeneze metabolického syndromu u vyléčených pacientů
- **akutní lymfoblastická leukemie** - nejrizikovější
- intervenci ohledně životního stylu –zahájit **bezprostředně** po ukončení léčby

Faktory ovlivňující riziko vzniku obezity po protinádorové léčbě

- změny ve fungování metabolismu
- změna chuťových preferencí
- omezení v pohybu
- psychosociální aspekty