

***Prevalence obezity, její
příčiny v Brně a možnosti
léčby***

Robert Prosecký

Etiologie a patogeneze

- ✘ Hlavní příčinou vzniku obezity je pozitivní energetická bilance (nepoměr mezi energetickým příjmem a výdejem)
- ✘ Dědičné faktory
- ✘ Endokrinopatie (Cushingův sy, hypothyreóza, hypopituitarismus,..)
- ✘ Psychosociální faktory
- ✘ Léky (PAD, insulin, thyreostatika, glukokortikoidy, estrogeny, antidepressiva, ..)

Porucha výživy ze zvýšeného příjmu potravy v důsledku nevhodných návyků při jídle

- Jednorázová konzumace větších kvant potravy
- Vynechávání snídaně
- Nibbling („uždibování“ nevědomá konzumace např. při sledování TV)
- Příjem potravy při stresu (na uklidnění)
- Syndrom nočního přejídání
- Zvýšená rychlost konzumace potravy



Klinický obraz a diagnostika

- Vyjádření stupně nadváhy pomocí indexu tělesné hmotnosti BMI – Body Mass Index

$$\rightarrow \text{váha (kg)} \div \text{výška}^2 \text{ (m)} = \text{BMI}$$

- dle BMI můžeme určit zdravotní rizika spojená s obezitou:

BMI	Kategorie dle WHO	Zdravotní rizika
18,5 – 24,9	normální	minimální
25,0 – 29,9 < 26,9 > 27	nadváha	nízká lehce zvýšená
30,0 – 34,9	obezita I. stupně	vysoká
35,0 – 39,9	obezita II. stupně	vysoká
> 40	obezita III. stupně	velmi vysoká

Diagnostická kritéria - % tuku

	Men	Women
Normal	< 20	< 30
Overweight	20 - 25	30 - 35
Obesity	> 25	> 35

Oliveros E, Somers V, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F: The concept of normal weight obesity. Progress in cardiovascular diseases, 2014, 56, 426-433

Biospace: Standard body fat percent is 15 % (range 10 - 20) for men and 23 % (range 18 - 28) for women

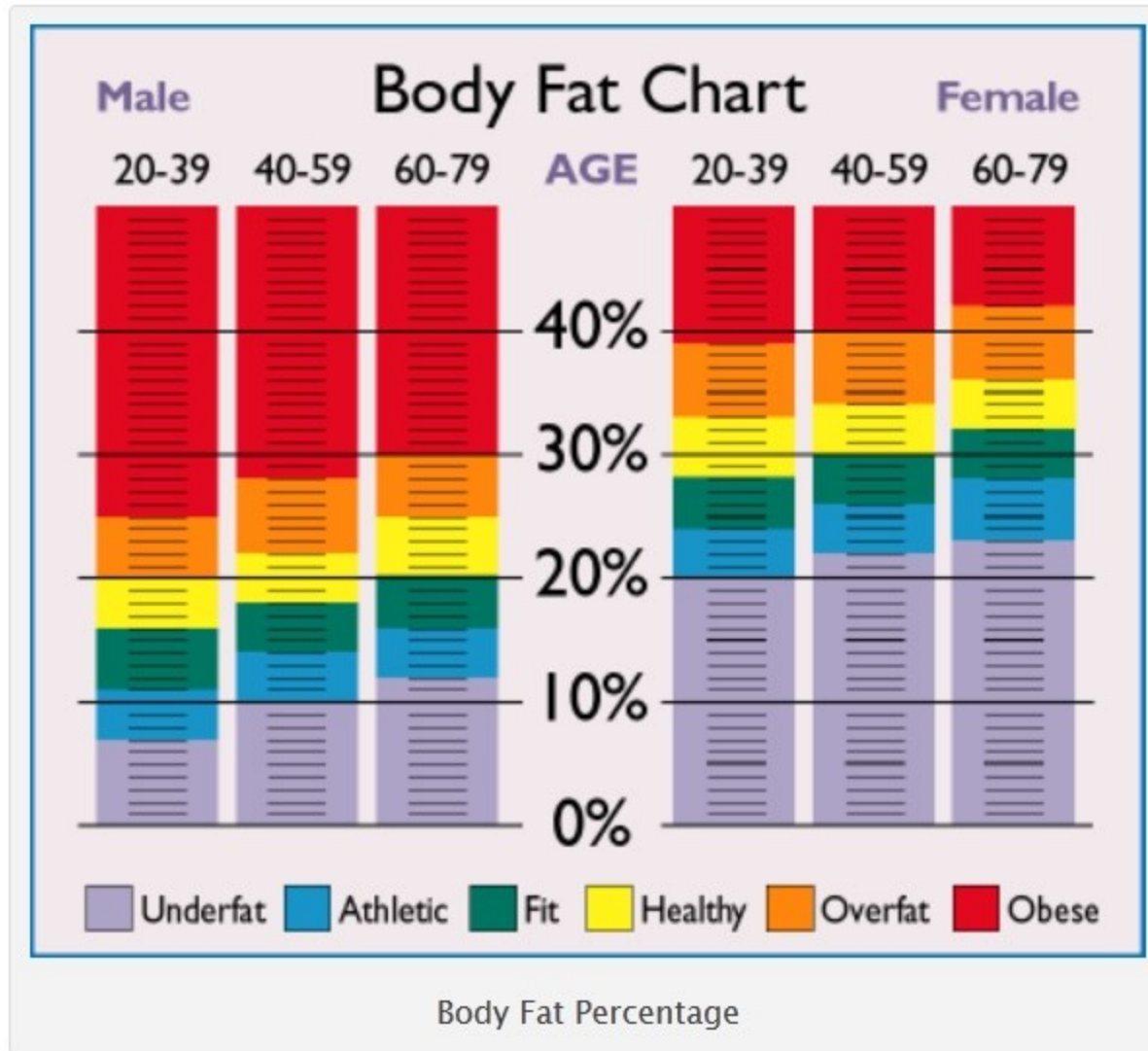
Human Kinetics: <http://www.humankinetics.com/excerpts/excerpts/normal-ranges-of-body-weight-and-body-fat>
This is an excerpt from Sport Nutrition, Second Edition, by Asker Jeukendrup, PhD, and Michael Gleeson, PhD

Table 13.1 Body fat percentages for males and females and their classification

Males	Females	Rating
5-10	8-15	Athletic
11-14	16-23	Good
15-20	24-30	Acceptable
21-24	31-36	Overweight
>24	>37	Obese

Table 13.2A Body fat percentage for the average population

Age	Up to 30	30-50	50+
Females	14-21%	15-23%	16-25%
Males	9-15%	11-17%	12-19%



The above image shows what classification most western countries give to varying levels of body fat percentage. These classifications are:

Diagnostická kritéria – obvod břicha

	Normální	Nadváha	Obezita
Muži	< 94	94 - 102	> 102
Ženy	< 80	80 - 88	> 88

WHO- Riziko metabolických komplikací:

	OK	Increased	Substantially increased
Men	≤ 94	94.1 - 102	> 102
women	≤ 80	80.1 - 88	> 88

Diagnostická kritéria – WHR

	Low risk	Moderate risk	High risk
Men	< 0.95	0.95 - 1.00	> 1.00
Women	< 0.80	0.81 - 0.85	> 0.85

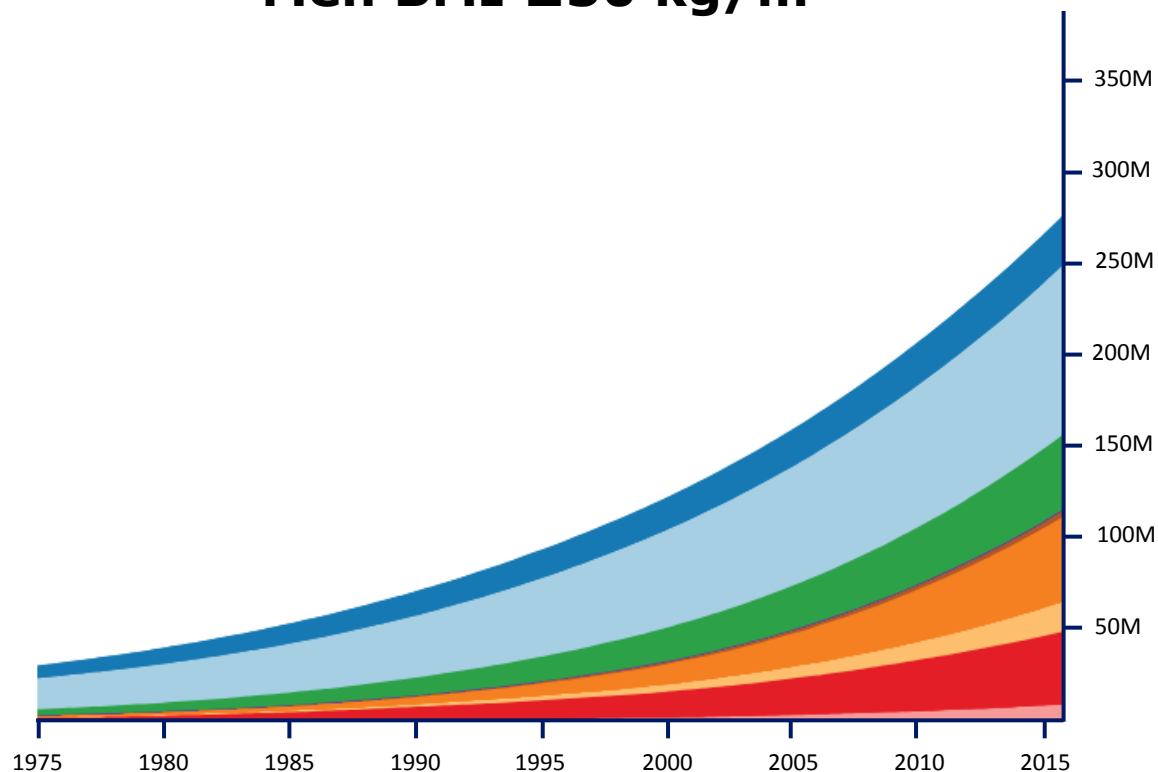
Ideál (zdraví a plodnost): Muži 0.9, Ženy 0.7

Definice abdominální obezity

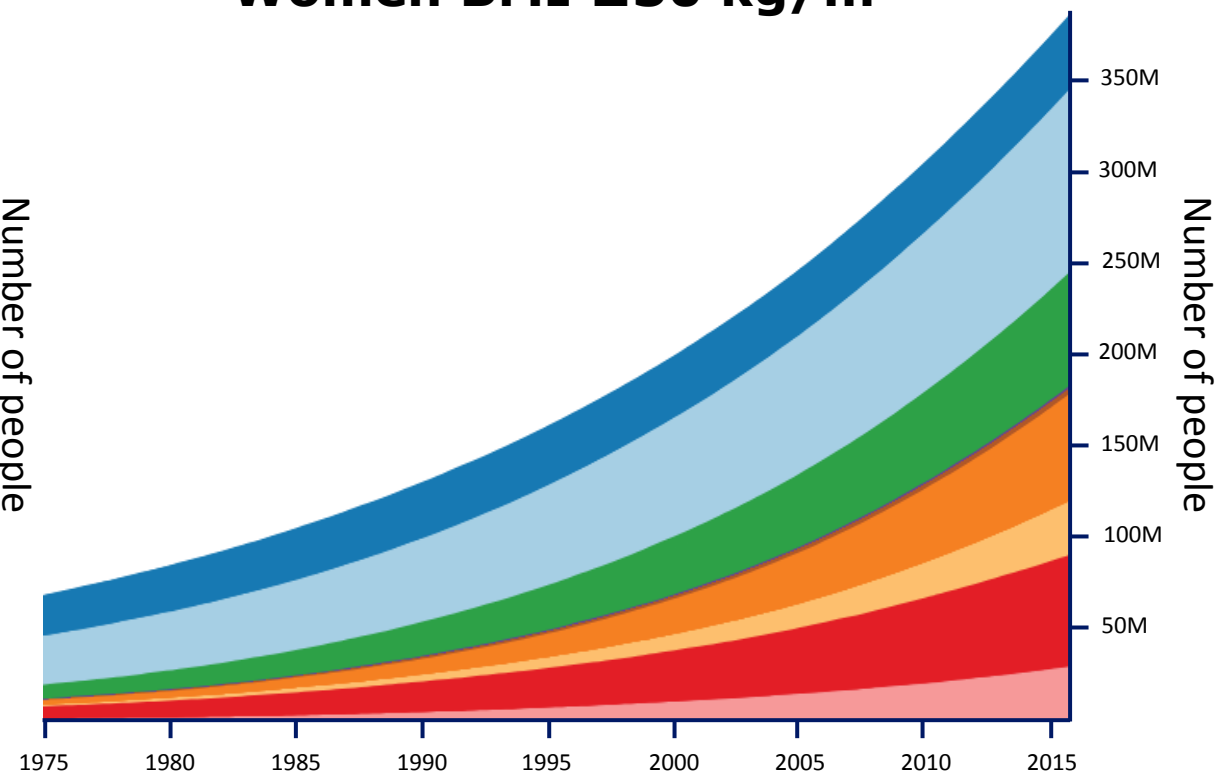
	WHO steps	NIDK	WHO – publ.894	Lean	USDA (in Lear)	Sochor
Muži	> 0.90	> 1.00	> 1.00	> 0.95	> 0.95	> 0.90
Ženy	> 0.86	> 0.80	> 0.85	> 0.80	> 0.80	> 0.85

Míra obesity celosvětově roste

Men BMI ≥ 30 kg/m²



Women BMI ≥ 30 kg/m²



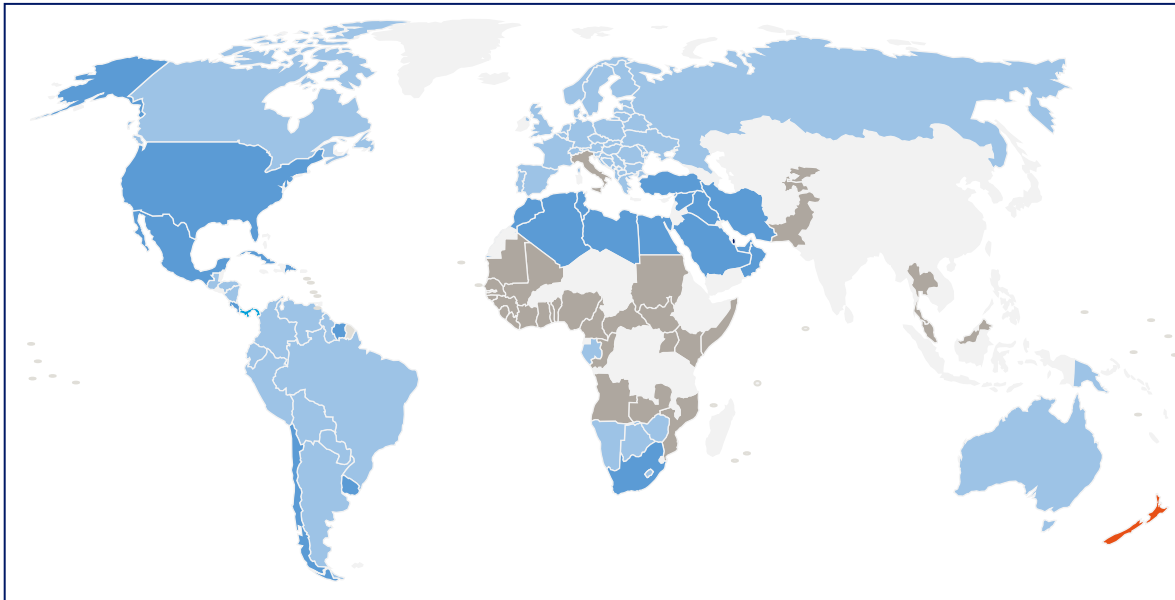
M, million

- Sub-Saharan Africa
- Central Asia, Middle East and North Africa
- South Asia
- East and South East Asia
- High-income Asia Pacific
- Oceania
- Latin America and Caribbean
- High-income English speaking countries and Western Europe
- Central and Eastern Europe

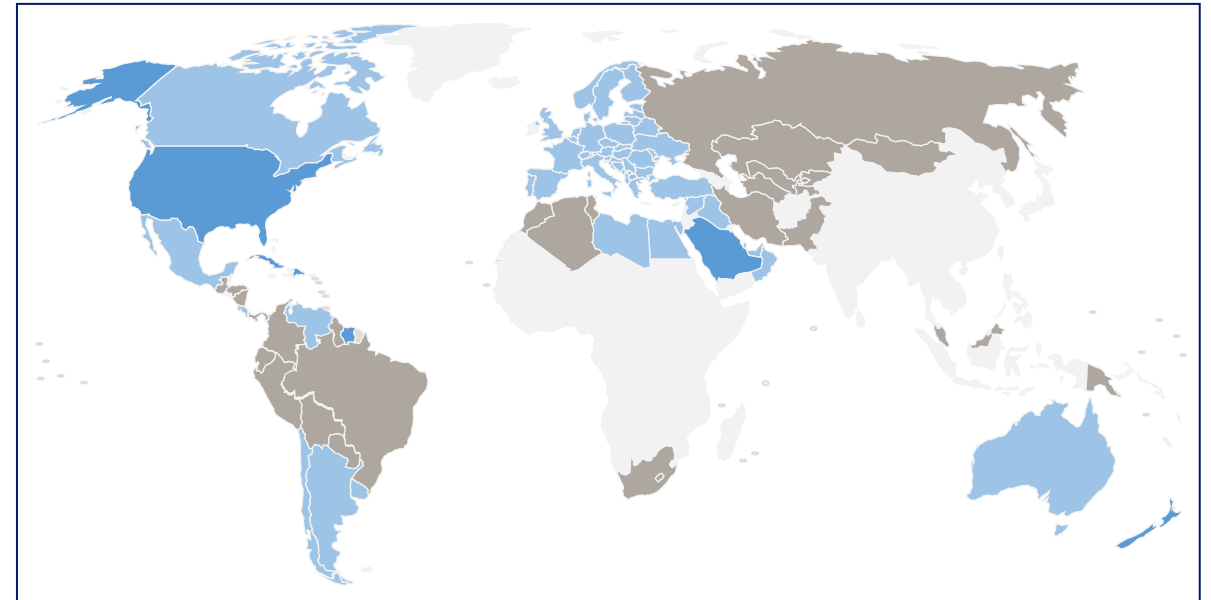
Globalní prevalence obezity: 2016

Age-standardised adjusted estimates for adults with BMI ≥ 30 kg/m²

Prevalence of obesity, >18 years – Female¹



Prevalence of obesity, >18 years – Male²



Prevalence (%)

■ ≥ 30

■ 20 – 29.9

■ 10.0 – 19.9

■ <10.0 or no data available

BMI, body mass index

1. World Health Organisation, Prevalence of obesity in ages 18+ females , 2016. Available at: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Obesity_2016_Female.png (Last accessed: February 2019);

2. World Health Organisation, Prevalence of obesity in ages 18+ males, 2016. Available at: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Obesity_2016_Male.png (Last accessed: February 2019).

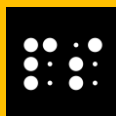
Kardiovize Brno 2030



Jde o náhodný vzorek brněnské populace ve věku 25-64 let.



Účastníci studie byli osloveni na základě databází zdravotních pojišťoven



celkem bylo zařazeno 1975 osob v letech 2012-2015



metodika použita jako u post-MONICA studie

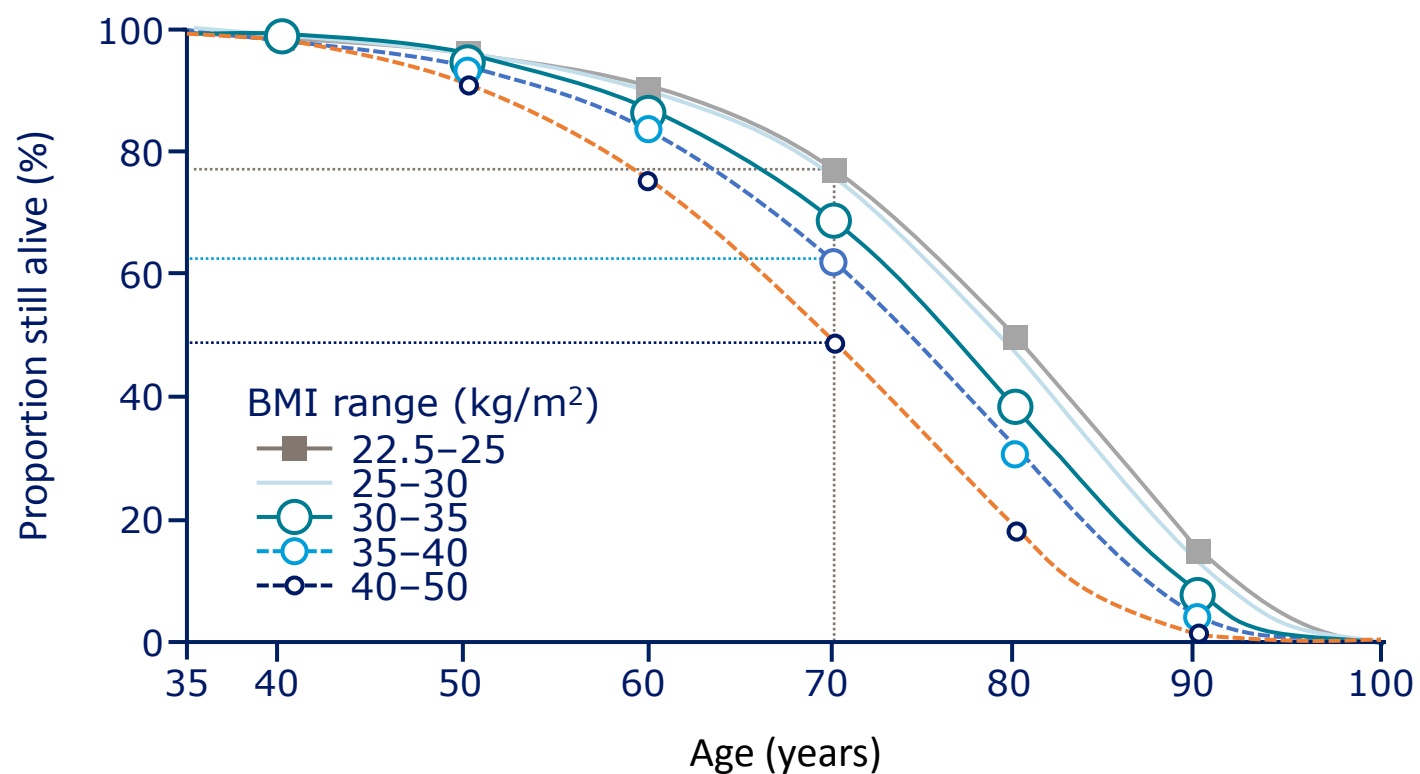


bylo stanoveno procento tělesného tuku bioimpedanční metodou přístrojem InBody 370

Struktura brněnské populace

- obezita 17.4% dle BMI
 - ha 34.7% dle BMI
 - dohromady 52.1% (WHO pro ČR 63.4%, SR 61.0%)
-
- zmnožená tuková tkáň i při normální hmotnosti normal weight obesity 21.5 % (definice dle Gallagherové)
 - dle obvodu pasu je pak obézních 31.59%.
 - obezita podle tělesného tuku 49.7%

Doba přežití klesá se stoupajícím BMI



Normální BMI =
téměř 80% šance
na dosáhnutí 70 let

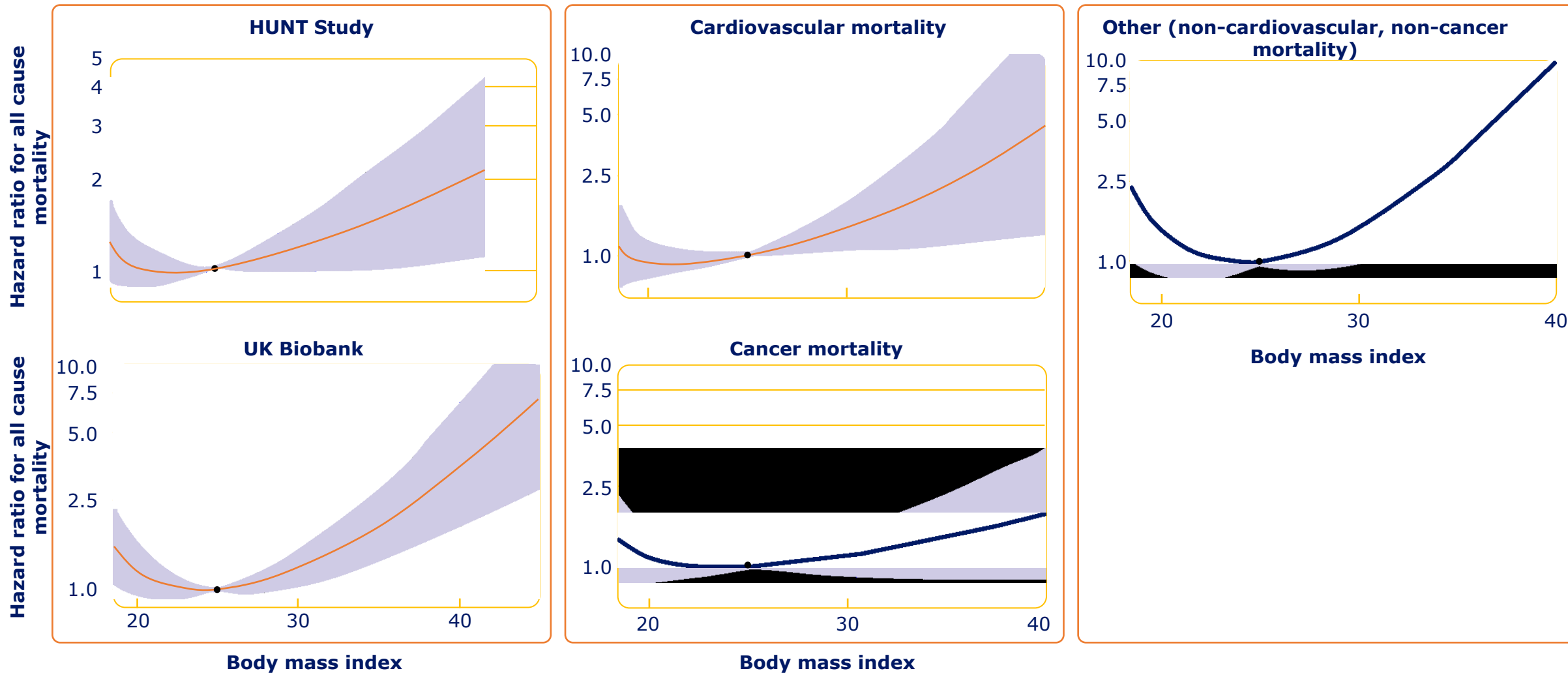
BMI 35–40 =
~60% šance na dosáhnutí 70 let

BMI 40–50 =
~50% šance na dosáhnutí 70 let

Data are based on male subjects; n=541,452

BMI a všechny příčiny úmrtí

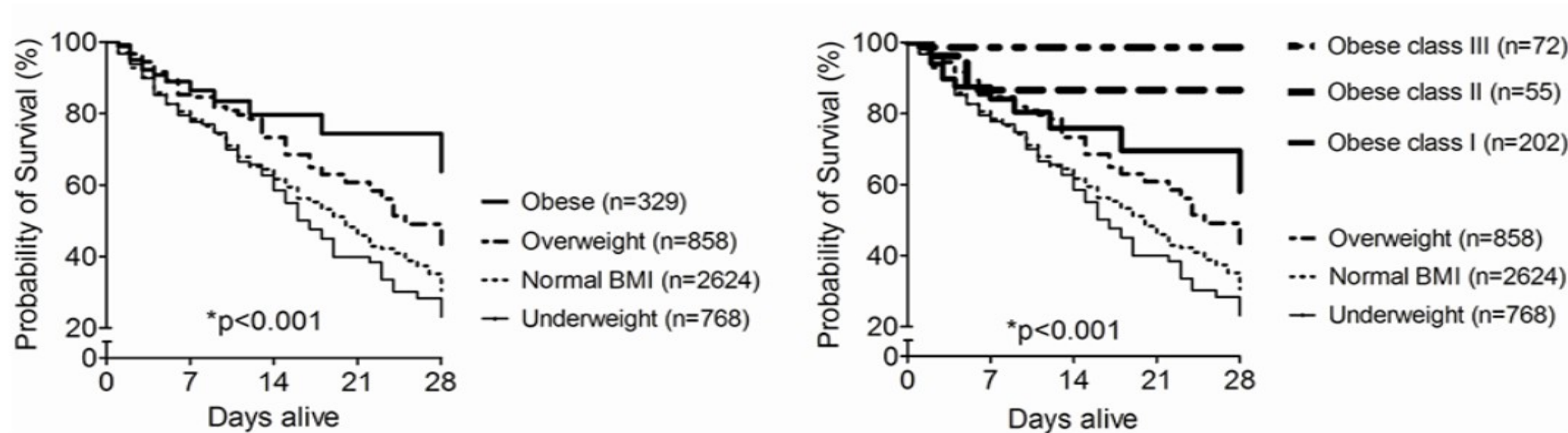
HUNT and UK Biobank studies

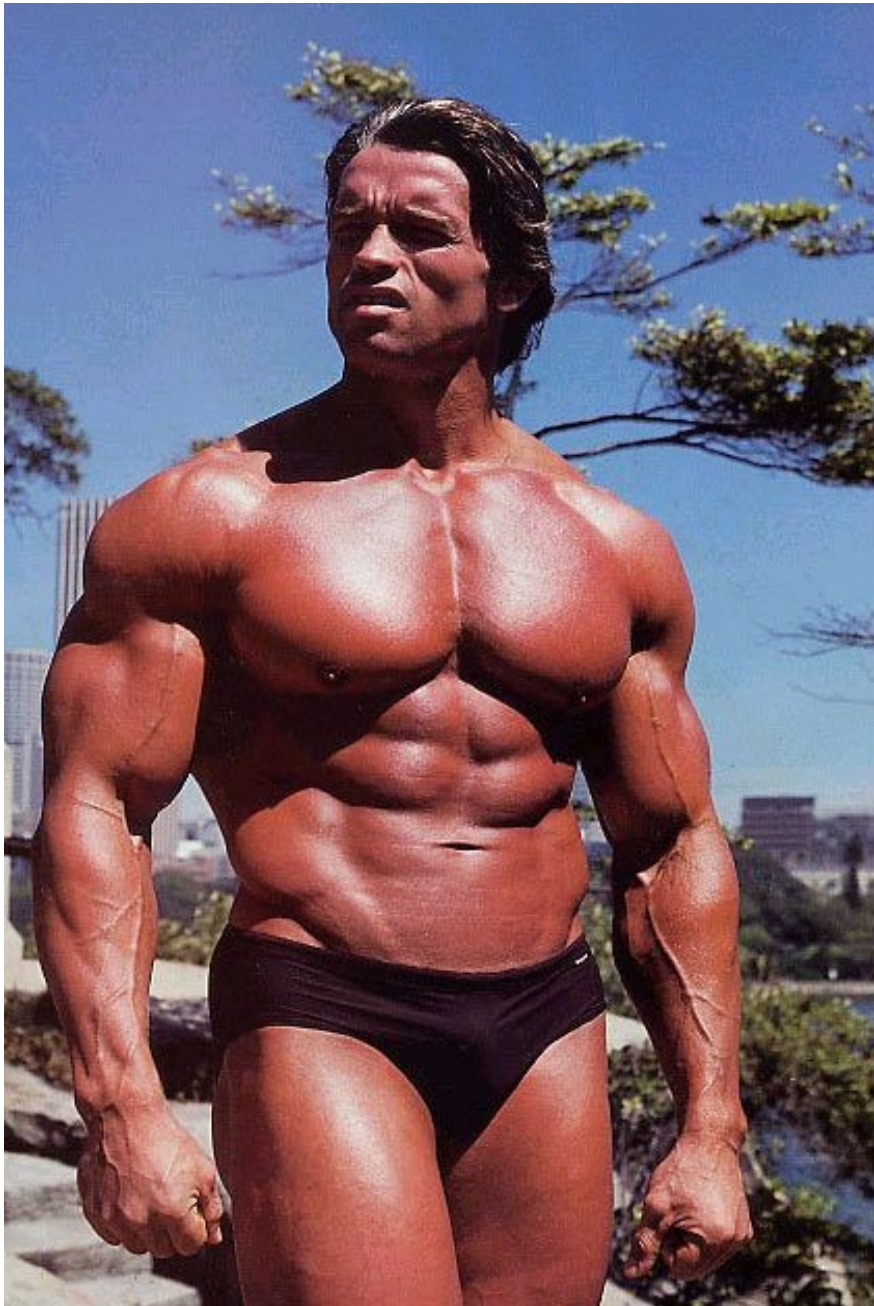


Možná vysvětlení

- Obézní lépe tolerují katabolismus provázející akutní stavy, díky zásobám lépe tolerují pokles váhy („tlustí budou hubení a hubení studení“)
- Obézní se „zdravým“ metabolickým profilem mají nižší kardiovaskulární riziko než hubení s více riziky
- Kouření: obézní nekuřák má lepší profil než hubený kuřák
- Svalová hmota je jinak metabolicky aktivní než tuk
- Chronické onemocnění může vést k poklesu váhy

Přežívání pacientů na chirurgických JIP (Wacharasint et al 2016)

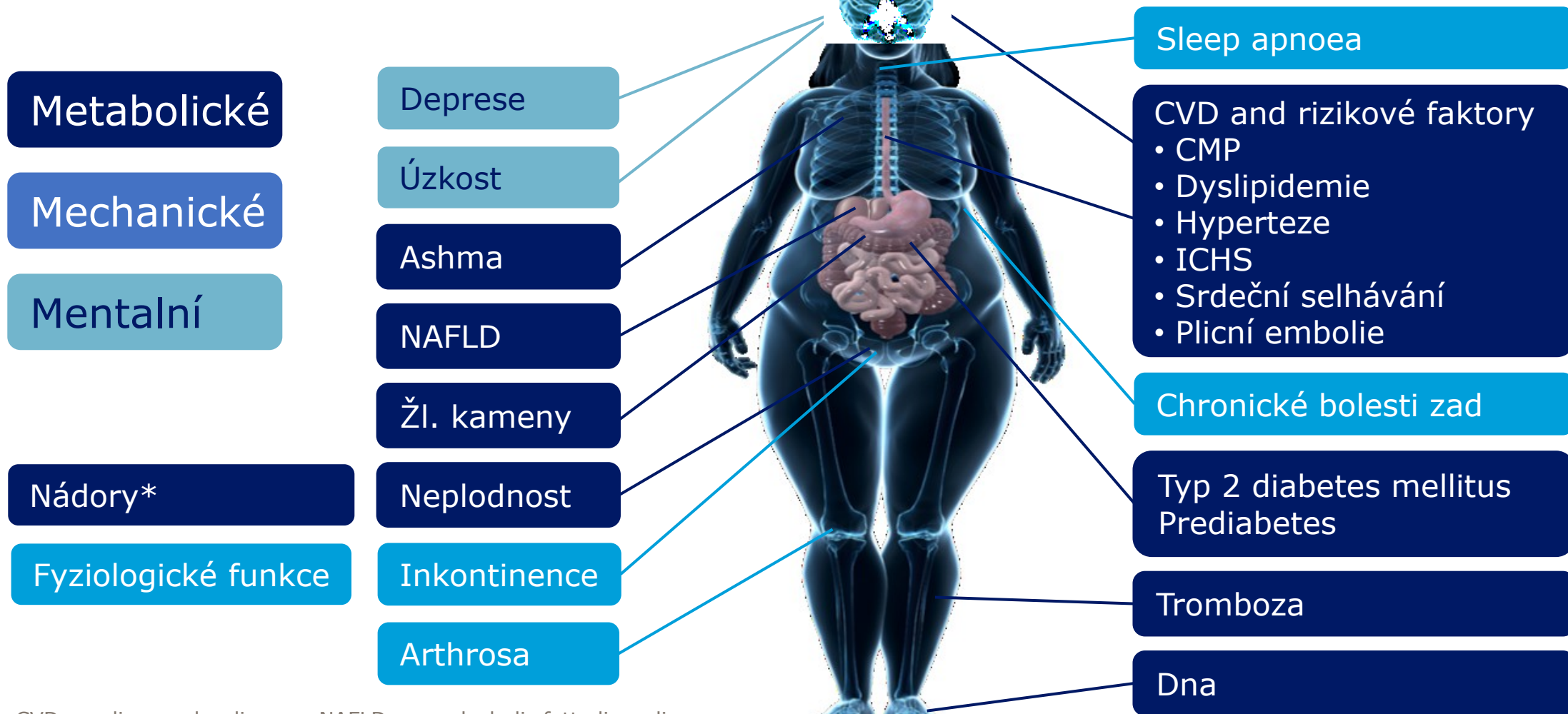




Není BMI jako BMI
(BMI 33kg/m²)

Obezita je asociovaná s mnohočetnými komplikacemi

Metabolickými, mechanickými a mentálními

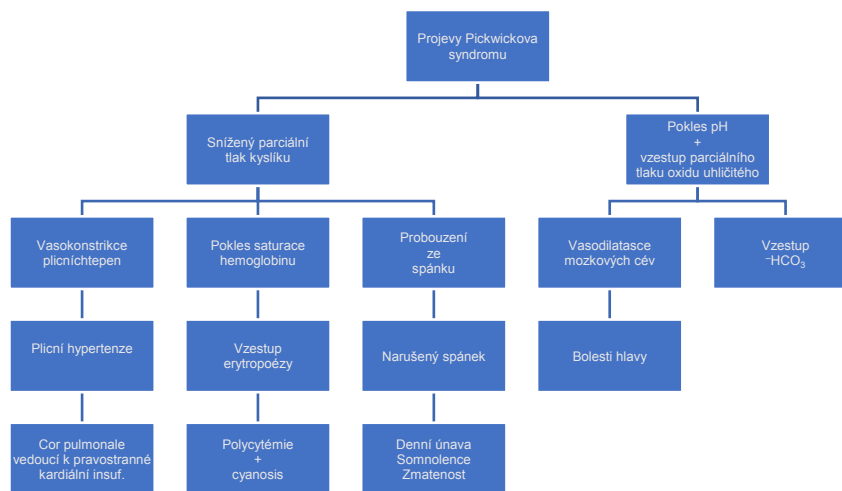


CVD, cardiovascular disease; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease

*Including breast, colorectal, endometrial, esophageal, kidney, ovarian, pancreatic and prostate

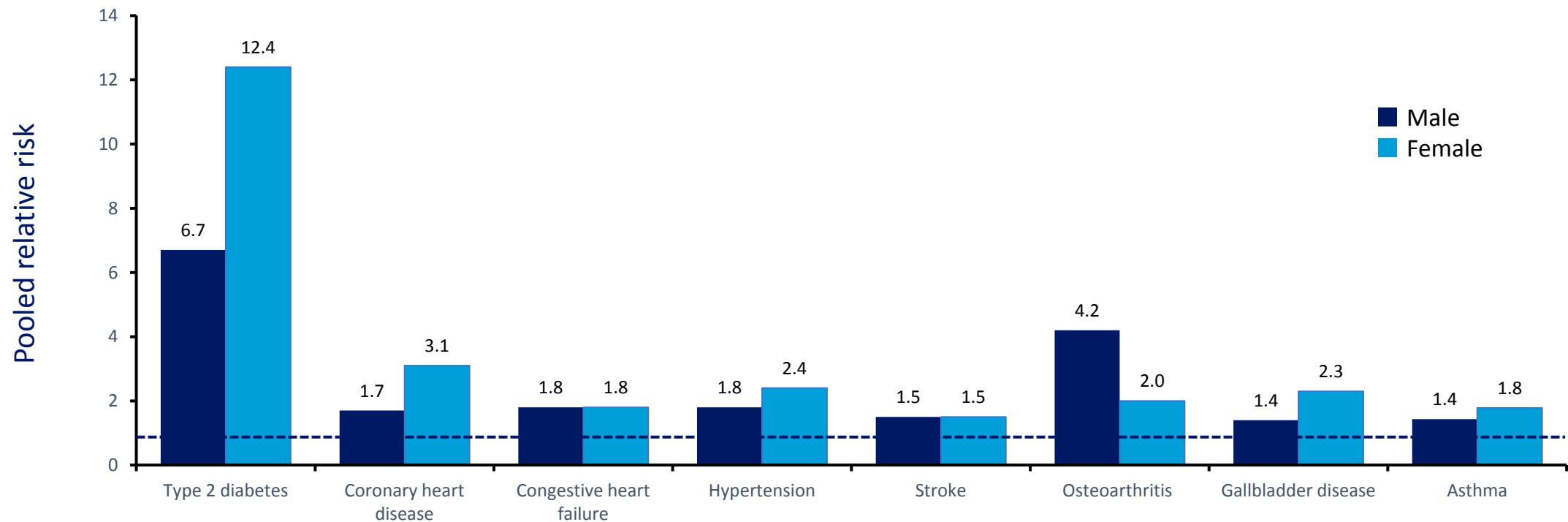
Pickwickův syndrom

- První popis Charles Dickens
- Výrazně obézní pacienti
- Hypoventilace
- Respirační insuficience
- Častá koincidence se syndromem spánkové apnoe



Obezita je asociována s řadou nemocí

Relativní riziko je v porovnání s jedinci s normálním BMI



Study-specific unadjusted relative risks (RRs) on the log scale comparing overweight with normal and obesity with normal were weighted by the inverse of their corresponding variances to obtain a pooled RR with 95% confidence intervals (CI). Dotted line indicates relative risk in the normal population.

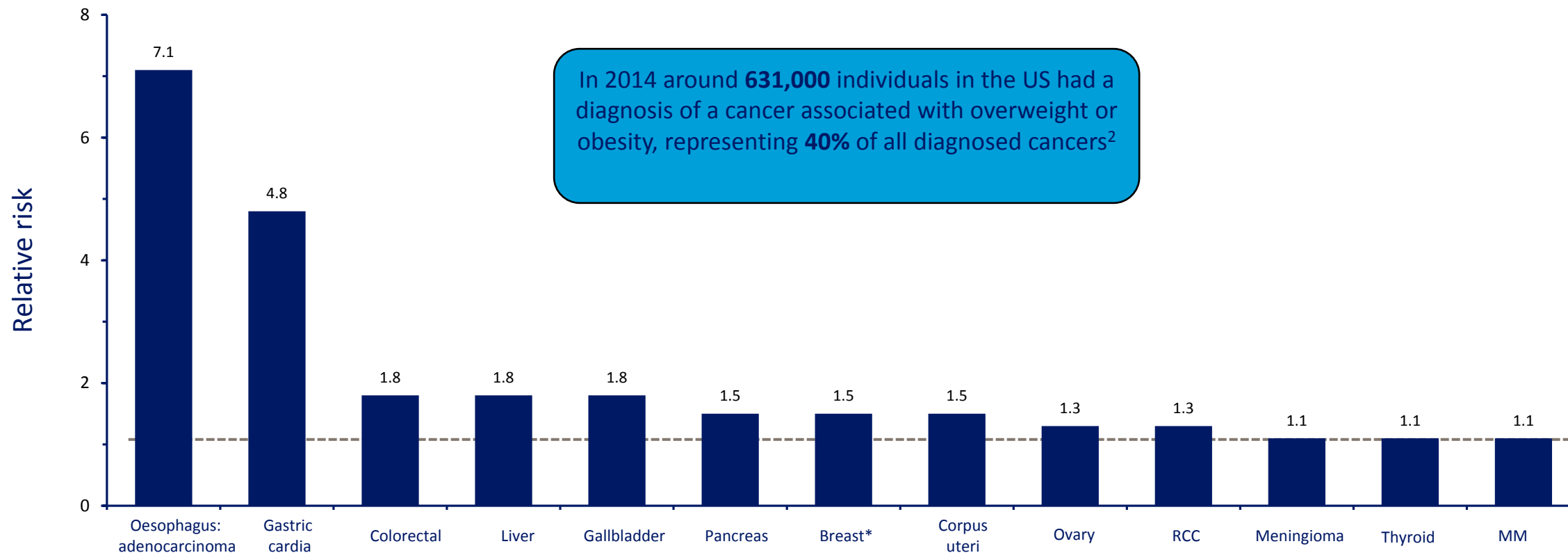
Výsledky věk, BMI a hypertense v Brně

Pacienti s normální váhou mají 2.5× vyšší šanci na hypertenzi než pacienti s podváhou.

Pacienti s nadváhou mají 2.6× vyšší šanci na hypertenzi než pacienti s normální váhou.

Pacienti s obezitou mají 3.2× vyšší šanci na hypertenzi než pacienti s nadváhou.

Riziko vzniku některých nádorů roste v nejvyšší BMI kategorii¹



Relative risk of developing cancers with BMI ≥ 40 kg/m² vs. BMI 18.5–24.9 kg/m². *Post-menopausal. MM, multiple myeloma; RCC, renal cell carcinoma

Redukce váhy zlepšuje komorbidity

Benefity 5–10% redukce váhy

Redukce rizika DM
2.typu¹

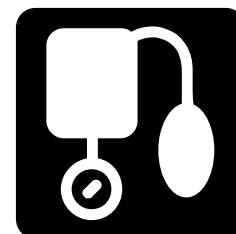
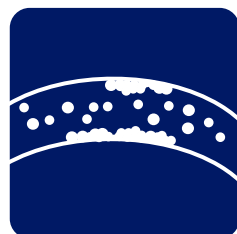
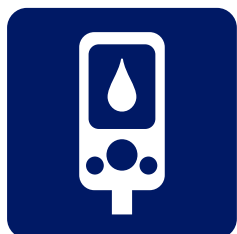
Redukce CV
mortality²

Zlepšení lipidového
profilu³

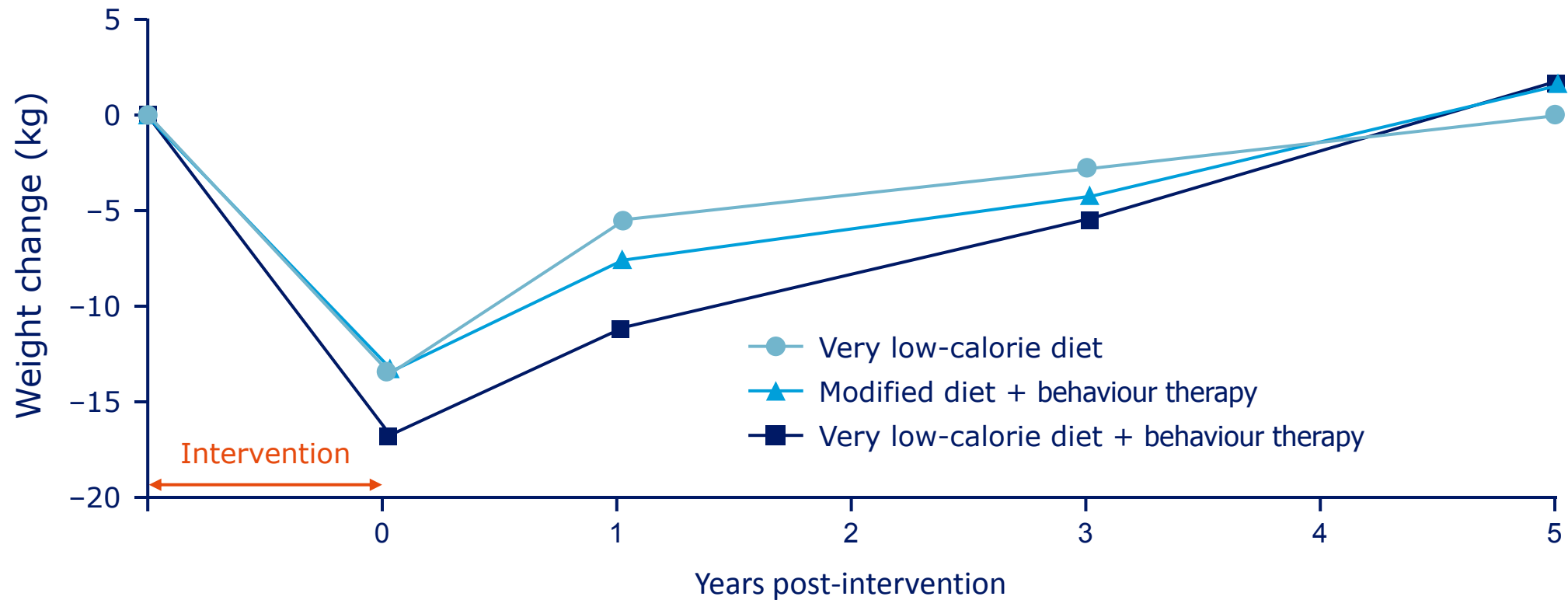
Redukce tlaku krve⁴

Zmírnění tíže
obstrukční
spánkové apnoe^{5,6}

Zlepšení se zdravím
asociované kvality^{7,8}



Intervence vedoucí k redukci hmotnosti jsou často následovány hmotnostním nárůstem



Data are from diet and behavioural interventions

Úspěšné hubnutí ?!?

Analýza složení těla

	Hodnoty	Hmotá bez tuku	Čistá hmotnost	Hmotnost těla	Normální rozmezí
Voda (l) Celková voda v těle	59,9	76,8	81,6	108,6	46,5 ~ 56,9
Proteiny (kg)	16,0				
Mínérály (kg)	5,68	Nekosterní Kosterní 4,75	4,31 ~ 5,27		
Hmotnost tuku v těle (kg)	27,0		9,9 ~ 19,8		

► Přesný odhad minérálů

Analýza svalů a tuků

	Pod	Normální	Přes	Normální rozmezí
Hmotnost těla (kg)	55 70 85 100 115 130 145 160 175 190 205			70,4 ~ 95,2
Svaly (kg) Množství kosterního svalstva	70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170			35,8 ~ 43,8
Hmotnost tuku v těle (kg)	40 60 80 100 160 220 280 340 400 460 520			9,9 ~ 19,8

Diagnóza obezity

	Pod	Normální	Přes	Normální rozmezí
BMI (kg/m ²) Index tělesné hmotnosti	10 15 18,5 22 25 30 35 40 45 50 55			18,5 ~ 25,0
% tuku (%) Procento tuku v těle	0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50			10,0 ~ 20,0
WHR Břišní obezita	0,70 0,75 0,80 0,85 0,90 0,95 1,00 1,05 1,10 1,15 1,20			0,80 ~ 0,90

Analýza složení těla

	Hodnoty	Hmotá bez tuku	Čistá hmotnost	Hmotnost těla	Normální rozmezí
Voda (l) Celková voda v těle	52,4	67,2	71,5	100,4	46,5 ~ 56,9
Proteiny (kg)	14,1				
Mínérály (kg)	5,05	Nekosterní Kosterní 4,26	4,31 ~ 5,27		
Hmotnost tuku v těle (kg)	28,9		9,9 ~ 19,8		

► Přesný odhad minérálů

Analýza svalů a tuků

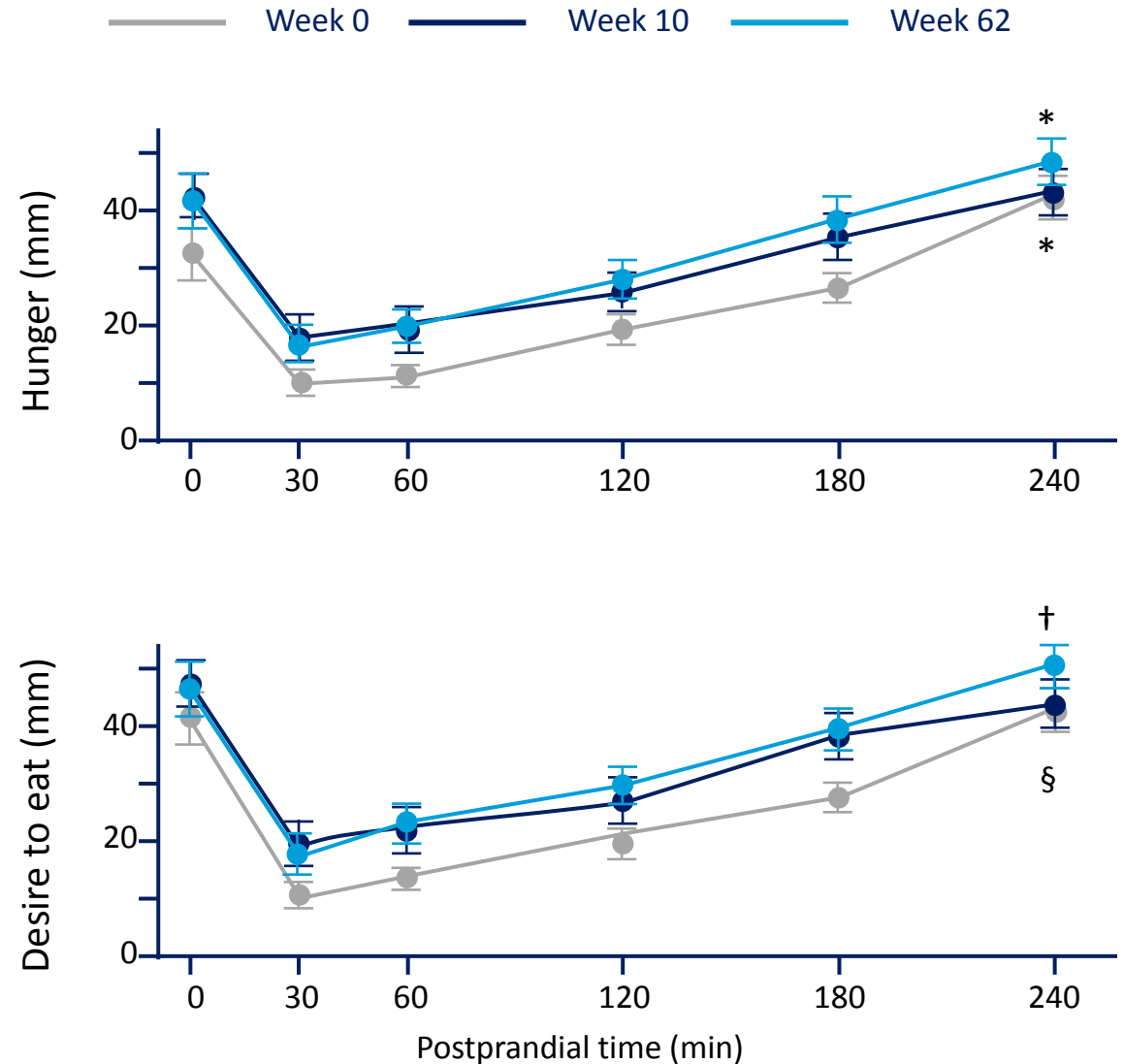
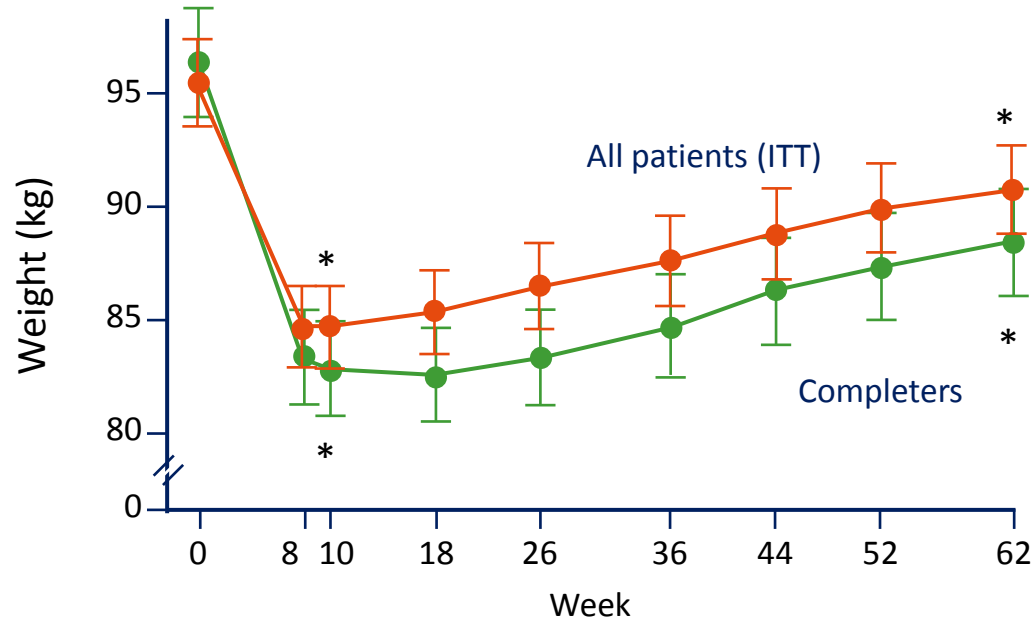
	Pod	Normální	Přes	Normální rozmezí
Hmotnost těla (kg)	55 70 85 100 115 130 145 160 175 190 205			70,4 ~ 95,2
Svaly (kg) Množství kosterního svalstva	70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170			35,8 ~ 43,8
Hmotnost tuku v těle (kg)	40 60 80 100 160 220 280 340 400 460 520			9,9 ~ 19,8

Diagnóza obezity

	Pod	Normální	Přes	Normální rozmezí
BMI (kg/m ²) Index tělesné hmotnosti	10 15 18,5 22 25 30 35 40 45 50 55			18,5 ~ 25,0
% tuku (%) Procento tuku v těle	0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50			10,0 ~ 20,0
WHR Břišní obezita	0,70 0,75 0,80 0,85 0,90 0,95 1,00 1,05 1,10 1,15 1,20			0,80 ~ 0,90

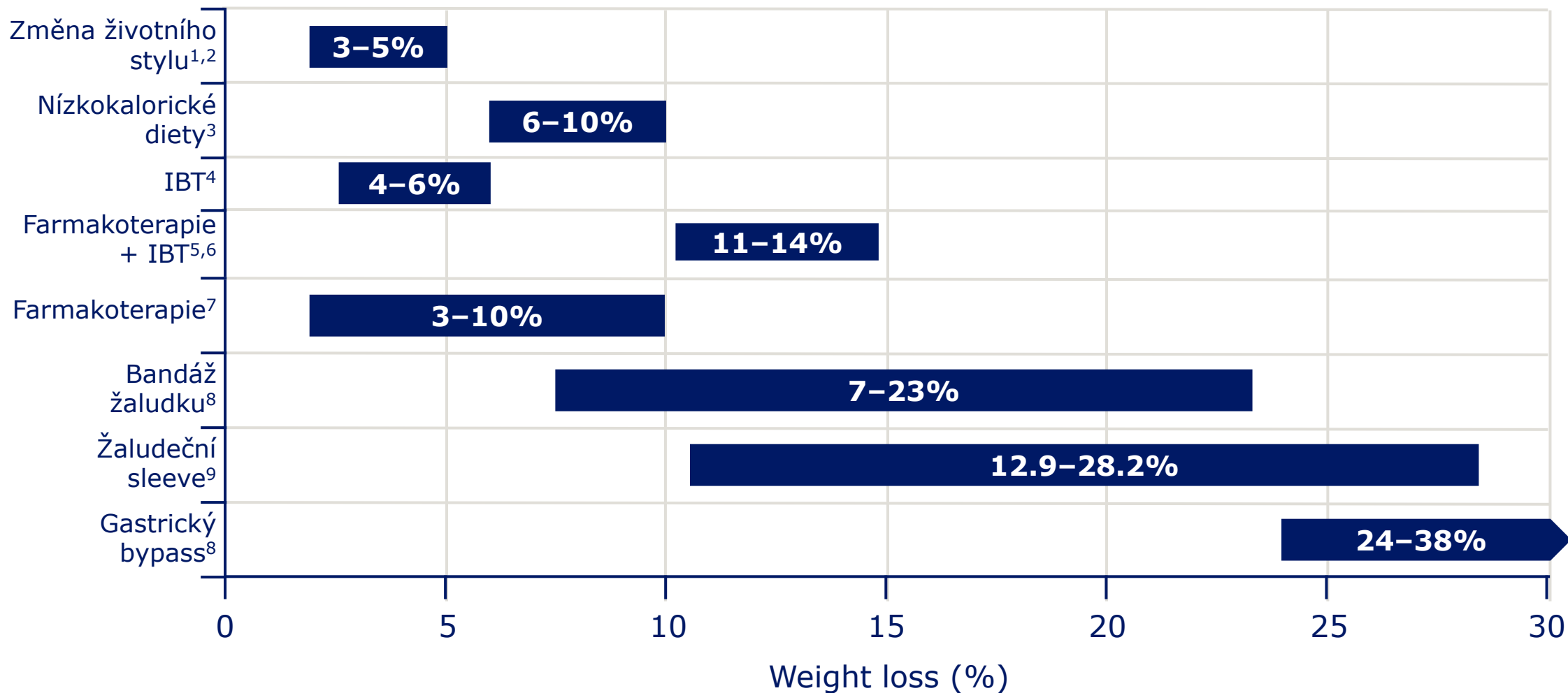
Hlad roste v závislosti na redukci váhy

- 50 individuals with overweight/obesity lost weight on a 10-week VLCD
- Appetite was measured using VAS scores at 0, 10 and 62 weeks



* $p < 0.001$, § $p = 0.008$, † $p = 0.09$ vs mean at baseline (week 0)

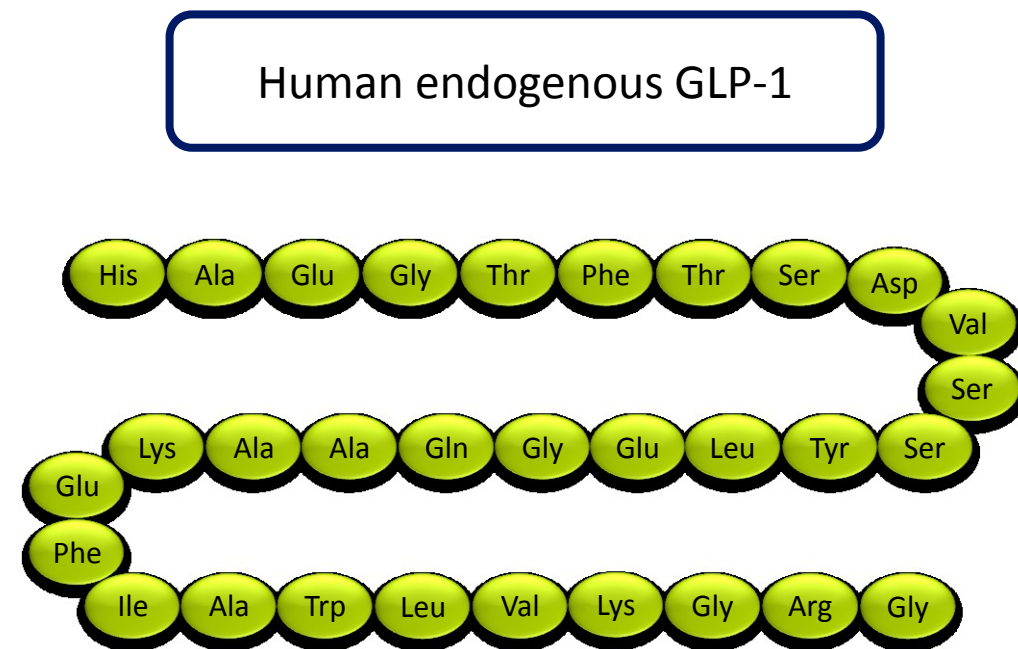
Efektivita existujících intervencí redukce váhy



1. Look AHEAD. Arch Intern Med 2010;170:1566–75; 2. Wing RR et al. Diabetes Care 2011;34:1481–6; 3. Tsai & Wadden. Obesity 2006;14:1283–1293; 4. Wadden et al. Obesity (Silver Spring) 2019;27:75-86; 5. Wadden et al. N Engl J Med 2005;353:2111–20; 6. Wadden et al. Obesity (Silver Spring) 2019; 27(1): 75-86 7. Wadden et al. Int J Obes (Lond) 2013;37:1443–51 8. Courcoulas et al. JAMA 2013;310:2416–25; 9. Berry et al. Obes Surg 2018;28:649–655

Co je GLP-1?

- GLP-1 je peptid složený z 31 aminokyselin
- Patří do inkretinové rodiny
- Vylučován je hlavně z L-buněk ve střevě, ale také v mozku (nucleus tractus solitarius)

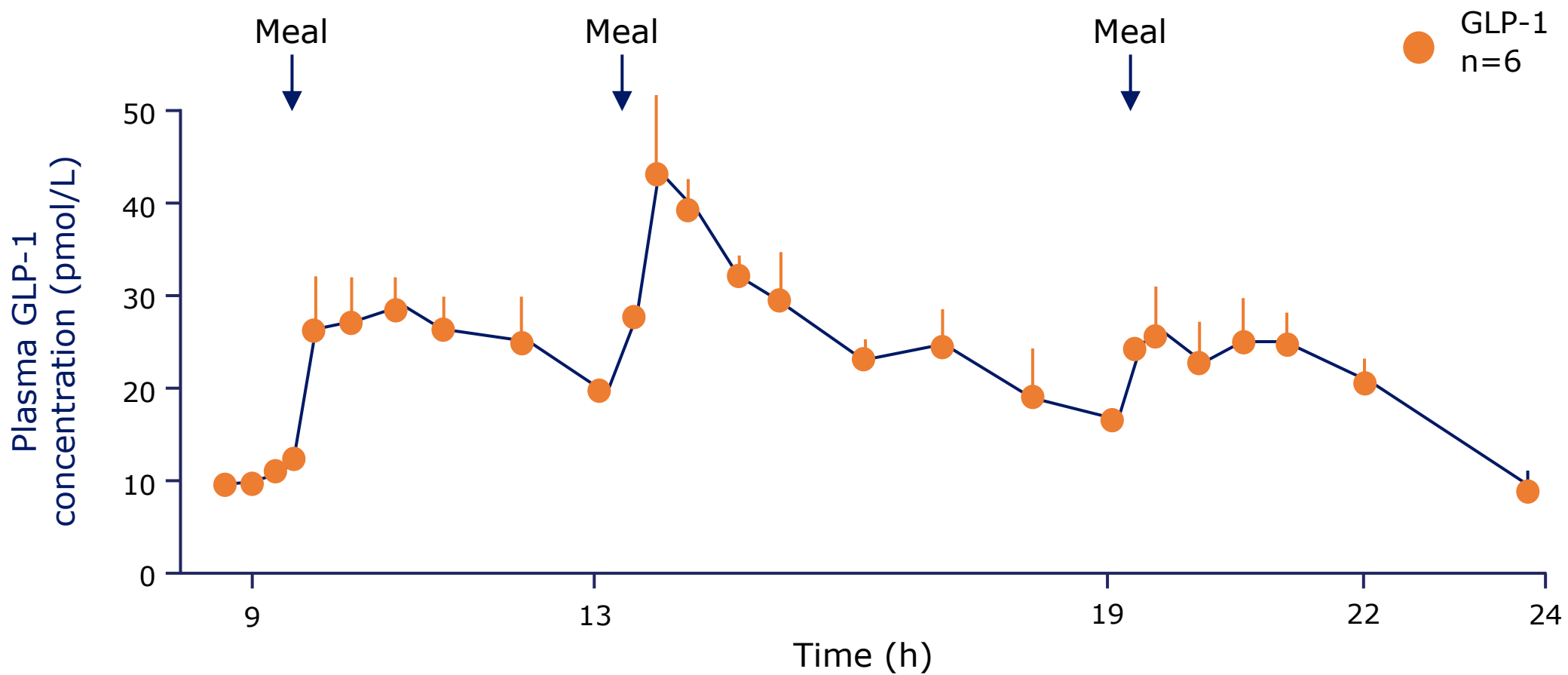


Enzymatic degradation by DPP-4

$t_{1/2} = 1.5-2$ min

DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; $t_{1/2}$, half-life

GLP-1 je vylučován při příjmu potravy



GLP-1

GLP-1 je vylučován:

Neurony v zadním mozku



L-buňky v



GLP-1R is expressed in:



Mozek



Plíce



Srdce (AV uzel)



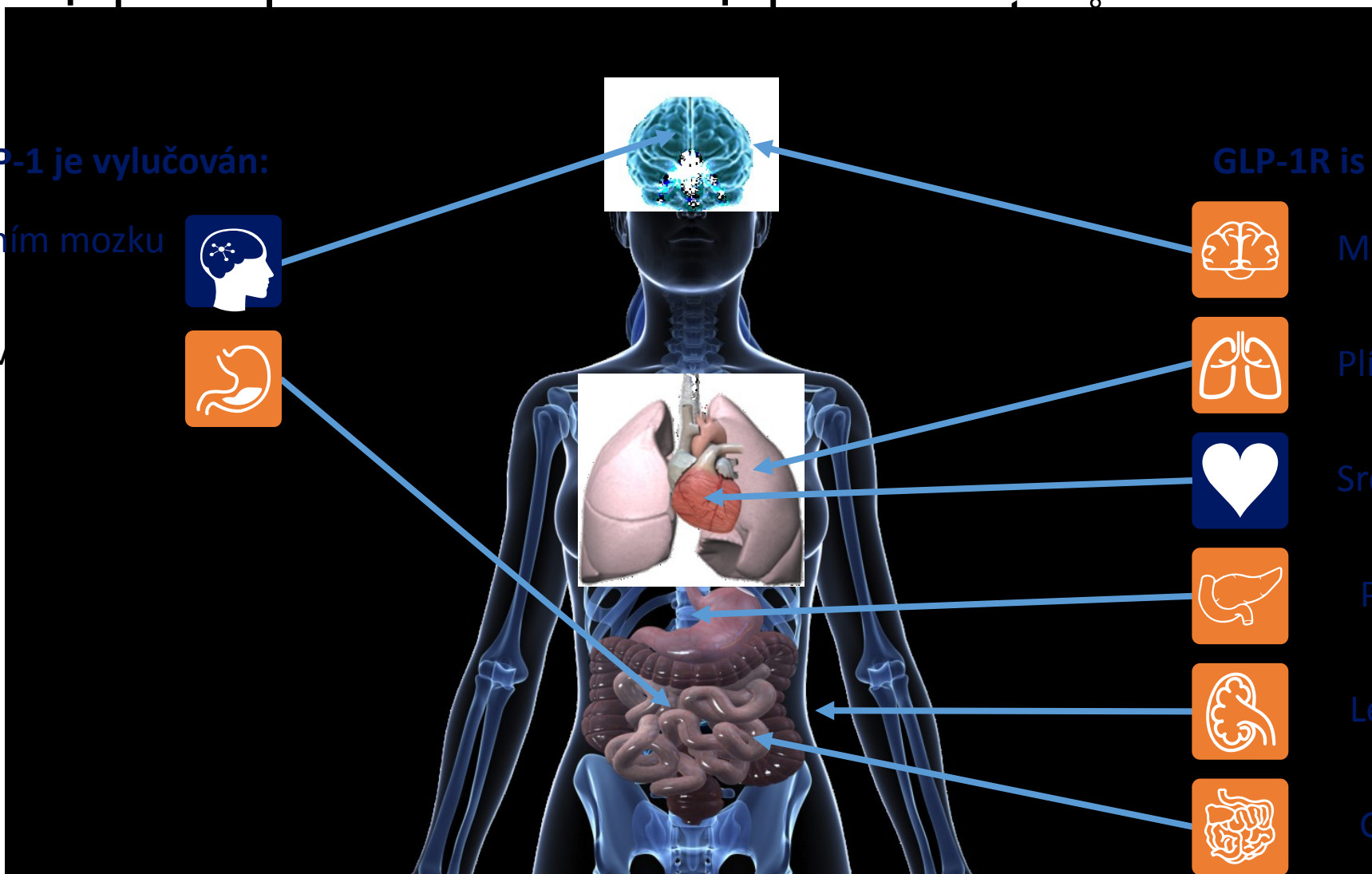
Pancreas



Ledviny



GI trakt



AV, atrioventricular; GI, gastrointestinal; GLP-1R, glucagon-like peptide-1 receptor

Merchenthaler *et al. J Comp Neurol* 1999;403:261–80; Baggio, Drucker. *Gastroenterology* 2007;132:2131–57; Ban *et al. Circulation* 2008;117:2340–50;

Vrang *et al. Prog Neurobiol* 2010;92:442–62; Pyke *et al. Endocrinology* 2014;155:1280–90

GLP-1 mají multifaktoriální efekt

Pancreas

- ↑ Beta-cell function¹
- ↓ Beta-cell apoptosis¹
- ↑ Insulin biosynthesis¹
- ↑ Glucose-dependent insulin secretion¹
- ↓ Glucose-dependent glucagon secretion¹

Brain

- ↓ Body weight⁵
- ↓ Food intake⁶
- ↑ Satiety^{7,8}

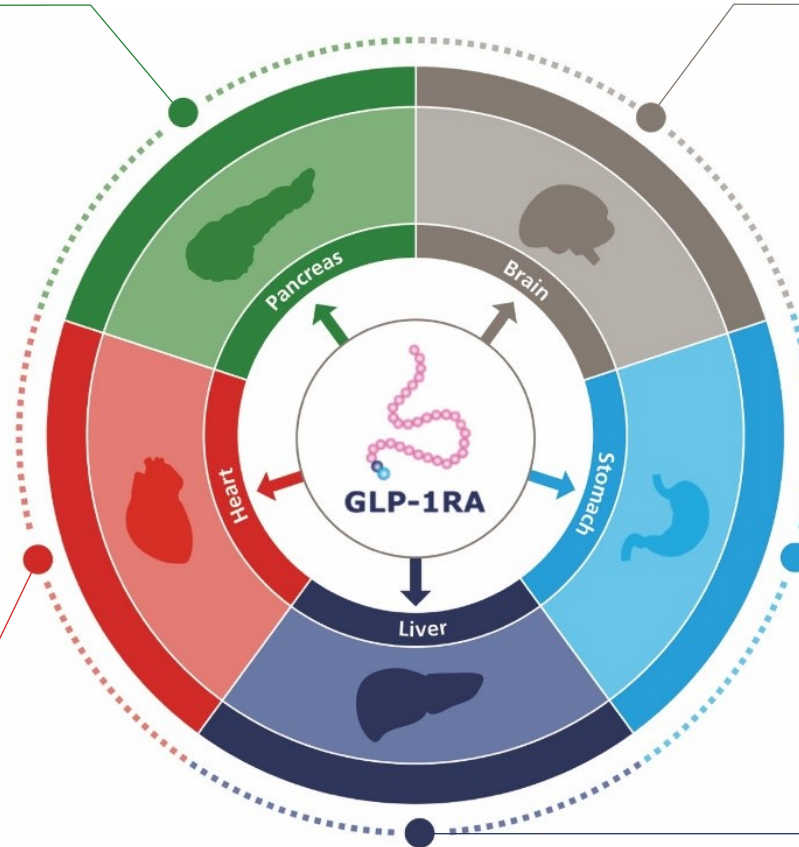
Stomach

- ↓ Gastric emptying⁹
- ↓ Endogenous glucose production¹⁰
- ↑ Hepatic insulin sensitivity¹⁰
- ↓ *De novo* lipogenesis¹⁰
- ↓ Lipotoxicity¹⁰
- ↓ Steatosis¹¹

Liver

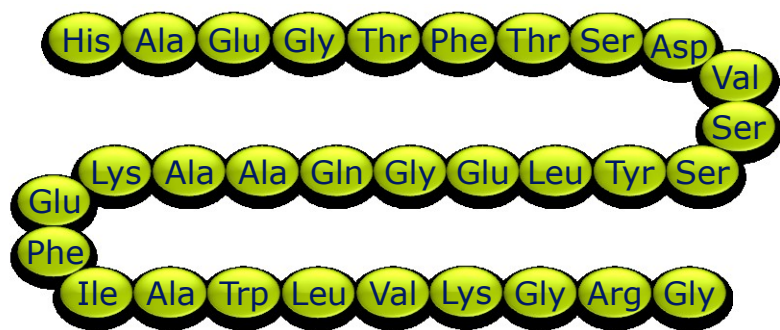
- ↓ Cardiovascular risk²
- ↓ Fatty acid metabolism³
- ↑ Cardiac function³
- ↓ Systolic blood pressure³
- ↓ Inflammation⁴

Heart



GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist

Liraglutide je jednodenní, lidský GLP-1 analog



Lidský endogenní GLP-1

$T_{1/2} = \sim 2$ mins

**C-16 fatty acid
(palmitoyl)**



Liraglutide

97% aminokyselin stejných jako humánní GLP-1;
na molekulu je albumin vázaný acylací; jako heptamer

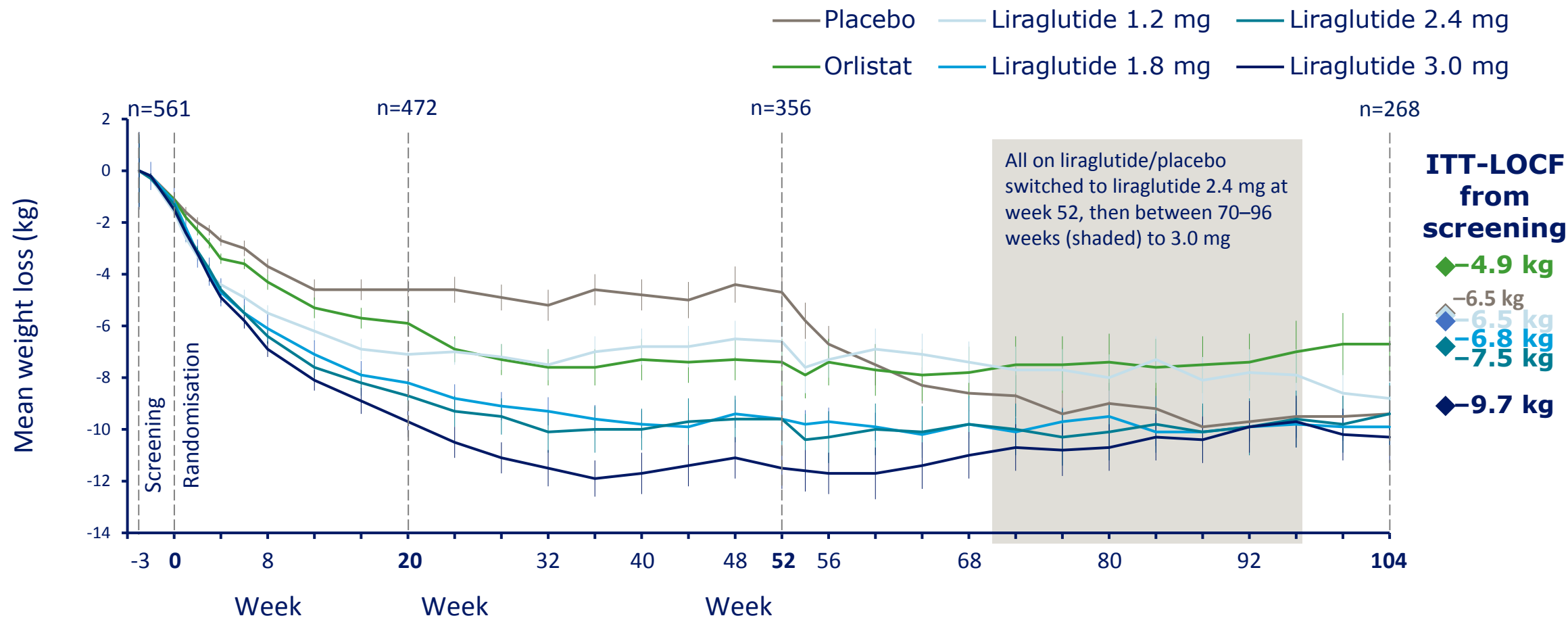


Je pomalu absorbován z podkoží
Resistenní k DPP-4
Long plasma half-life
($T_{1/2} = 13$ h)

DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; PK, pharmacokinetics; $T_{1/2}$, plasma half-life

Změny v tělesné váze

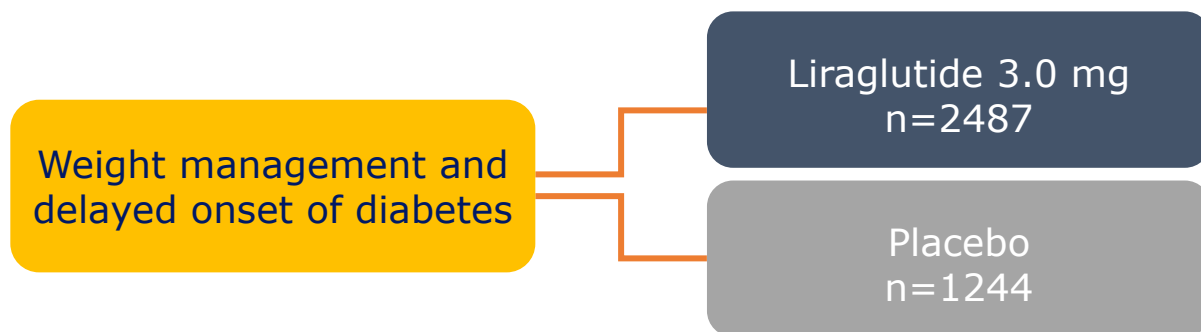
Screening 104 týdnů



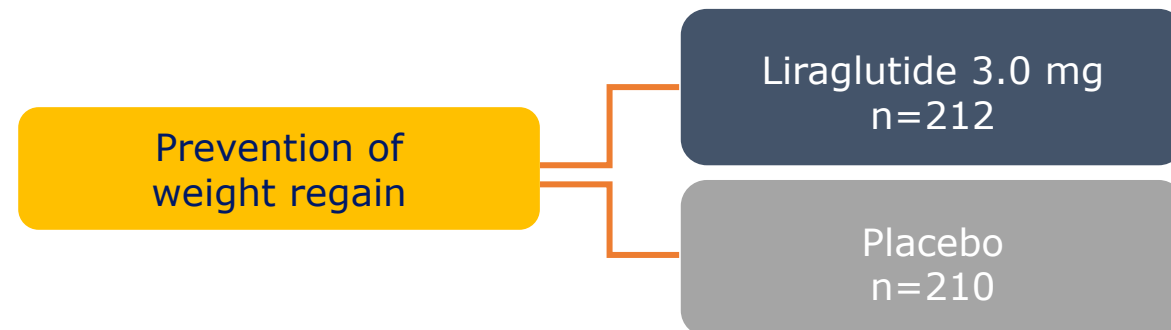
Mean (\pm SE). Observed means with no imputation for individuals completing each scheduled visit. ITT, intention to treat; LOCF, last observation carried forward; SE, standard error

SCALE fáze 3a klinická zkoušení

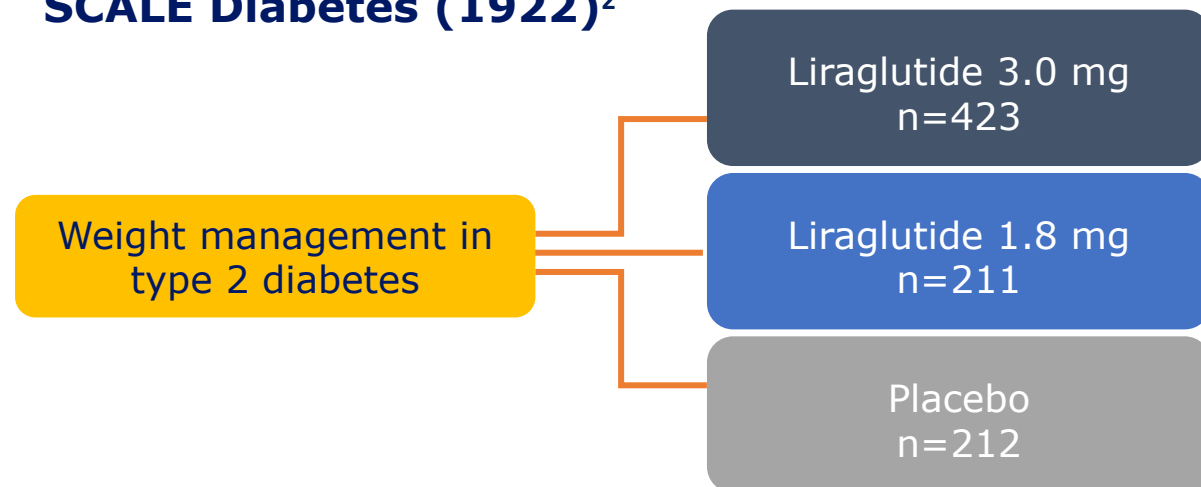
SCALE Obezita a Prediabetes (1839)¹



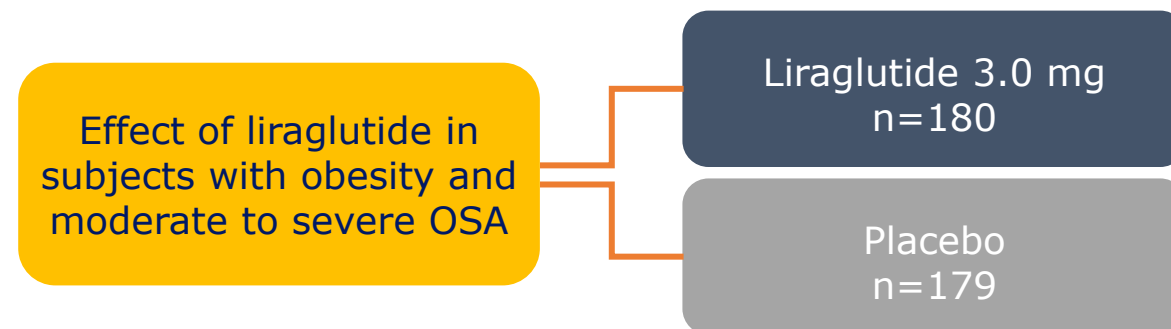
SCALE Maintenance (1923)³



SCALE Diabetes (1922)²



SCALE Sleep Apnoea (3970)⁴



*SCALE, Sleep apnoea 3970 trial BMI ≥ 30 kg/m² plus co-morbidities;

BMI, body mass index; OSA, obstructive sleep apnoea; SCALE, Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes

1. Pi-Sunyer et al. *N Engl J Med* 2015;373:11–22; 2. Davies et al. *JAMA* 2015;314:687–99; 3. Wadden et al. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443–51;

4. Blackman et al. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40:1310–9

SCALE souhrn - efektivita

Efektivita liraglutide 3.0 mg



SCALE Obesity and
Prediabetes^{1,2}

-8.0%

Redukce váhy
po 1 roce

80%

Reduce rizika
DM 2.typu po 3 letech



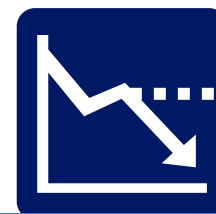
SCALE
Diabetes³

-6.0%

Redukce váhy
po 56 týdnech

-1.3%

pokles HbA_{1c}
proti baselině



SCALE Maintenance⁴

81%

Udržení ≥5% redukce váhy
po 1 roce

6.2%

Další pokles váhy
s liraglutidem 3.0 mg*



SCALE Sleep Apnoea⁵

-12.2

apnoe p/h
vs. 6.1 s placebem

-5.7%

Váhové redukce
po 32 weeks

*Following lifestyle intervention induced weight loss of ≥5% over a 12 week run in period

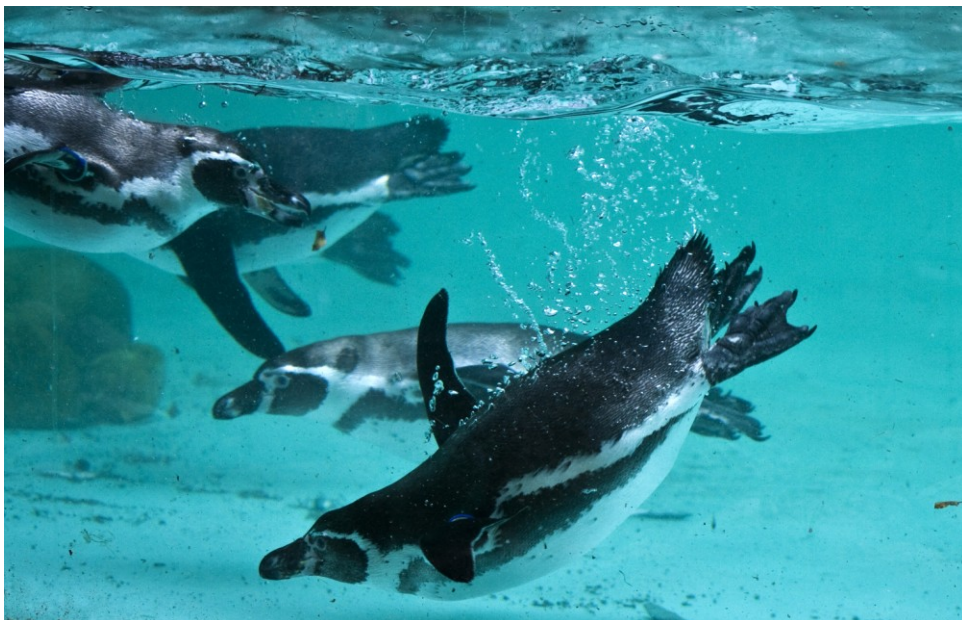
1. Pi-Sunyer *et al. N Engl J Med* 2015;373:11–22; 2. le Roux *et al. Lancet* 2017;389:1399–409; 3. Davies *et al. JAMA* 2015;314:687–99;

4. Wadden *et al. Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443–51; 5. Blackman *et al. Int J Obes (Lond)* 2016;40:1310–19

Závěry

- Obezita patří k rizikovým faktorům kardiovaskulárních onemocnění
- Terapie je nutná stejně jako u hypertenze nebo dyslipidémie
- Efektivitu režimových opatření výrazně zvyšuje farmakoterapie liraglutidem
- Stanovení procenta tělesného tuku nebo vahy tukové hmoty by mělo patřit k standardní vyšetření pacientů s kardiovaskulárním onemocněním





**Děkuji za
pozornost.**

Kontakt:

robert.prosecky@gmail.com

Nemocnice Milosrdných bratří

Interní oddělení

Polní 3

Brno

+

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

I.interní kardiologická klinika

Mezinárodní centrum klinického výzkumu

Kardiovize Brno 2030

Pekařská 53

Brno