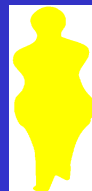


METABOLICKY ZDRAVÁ OBEZITA

Vojtěch Hainer

Endokrinologický ústav v Praze

Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity



OBEZITA A ZDRAVOTNÍ RIZIKA

Obezita, zřejmějmena abdominální typ - stěžejní rizikový faktor pro vznik diabetu 2. typu, dyslipidémie, kardiovaskulárních onemocnění, syndromu spánkové apnoe a některých nádorů. Obezita má za následek zvýšenou mortalitu.

Pischon T et al. N Engl J Med 2008; 359: 2105-2120

Fenotyp obezity nemusí být vždy provázen zvýšenými zdravotními riziky při srovnání s normosteniky:

- **PARADOX OBEZITY**

Hainer V, Aldhoon Hainerová I. Diabetes Care 2013; 36 (Suppl. 2): S276-S281

- **METABOLICKY ZDRAVÁ OBEZITA**

Hainer V DMEV 2015; 18: 16-24

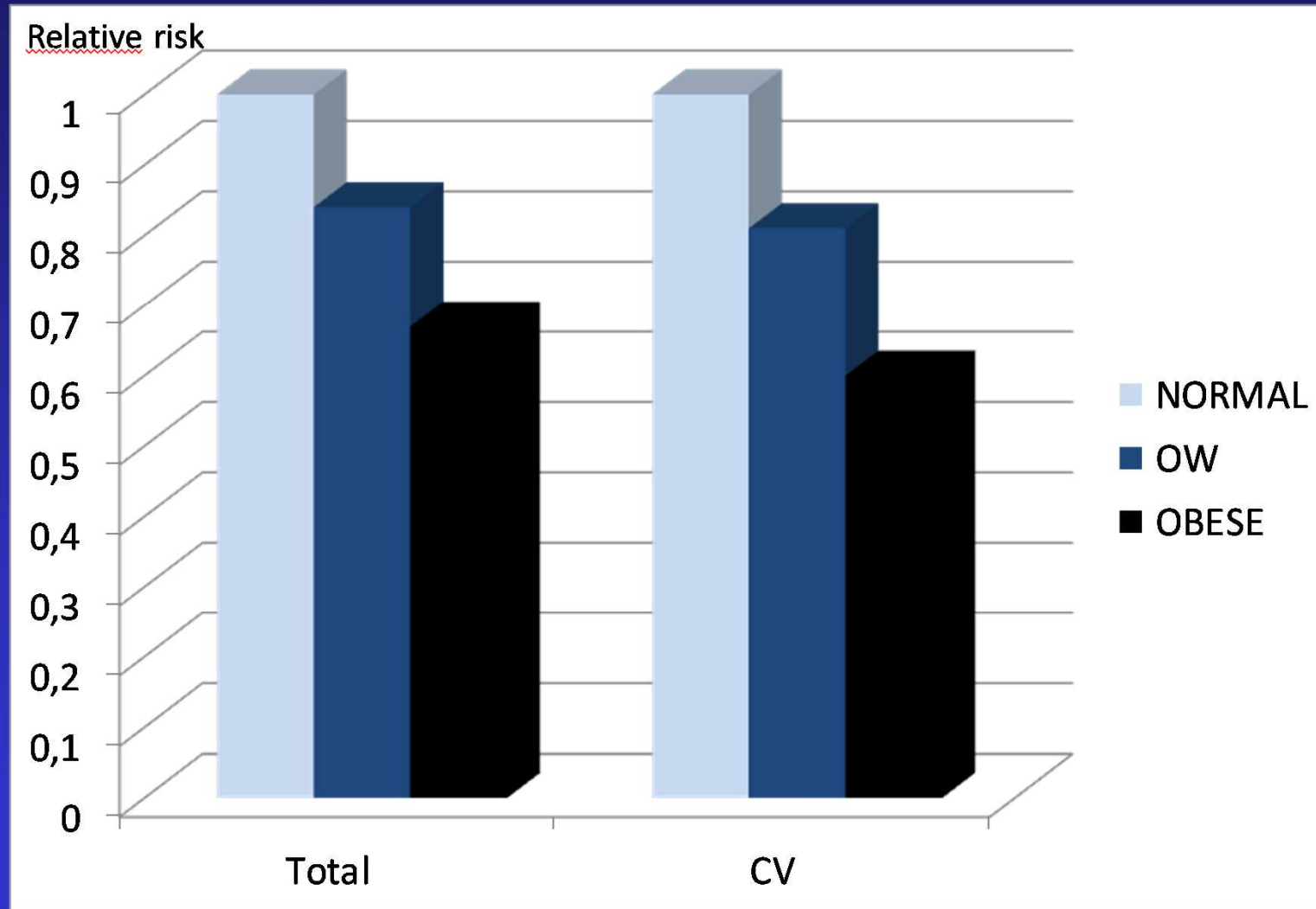
PARADOX OBEZITY BYL POPSÁN ČASTĚJI U STARŠÍCH PACIENTŮ S

- **Kardiovaskulárními chorobami**
 - **Perkutánní koronární intervence u ICHS**
 - **Hypertenze**
 - **Akutní infarkt myokardu**
 - **Akutní a chronické srdeční selhání**
 - **Ischemická choroba končetinových tepen**
 - **Mozková mrtvice**
 - **Tromboembolická choroba**
 - **Pooperativní komplikace po kardiologických operacích**
 - **Komplikace po katetrové ablaci pro fibrilaci síní**
- **Diabetes mellitus 2. typu s kardiovaskulárními komplikacemi**
- **Chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální**
- **Chronickým onemocněním ledvin, renálním selháním / hemodialýzou**
- **Kritickými zdravotními stavy vedoucími k hospitalizaci na JIP**

Lainsack M et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2012; 3: 1-4

NIŽŠÍ CELKOVÁ (Total) A KARDIOVASKULÁRNÍ (CV) MORTALITA U PACIENTŮ S NADVÁHOU (OW) A OBEZITOU PŘI KARDIÁLNÍ INSUFICIENCI

METAANALÝZA 9 STUDIÍ, n = 28.209 PACIENTŮ, PRŮMĚRNÁ DOBA SLEDOVÁNÍ: 2.7 ROKU



METABOLICKY ZDRAVÁ OBEZITA (MZO)

- **Nižší kardiometabolická rizika:**
 - Normální inzulinová senzitivita
 - Normální lipidový profil
 - Normální krevní tlak
 - Snížená zánětlivá aktivita
 - Chybění ektopického tuku ve svalech a játrech
- **Nižší výskyt akutních kardiovaskulárních příhod**
- **Nižší mortalita v důsledku kardiovaskulárních onemocnění a diabetu 2. typu**

Karelis AD Lancet 2008; 372: 1281-1283

ZDRAVOTNÍ RIZIKA U MZO

- Degenerativní onemocnění kloubů a páteře
- Syndrom spánkové apnoe
- Poruchy fertility
- Nádory
- Cholecystopatie
- Kožní infekce a ekzém
- Psychosociální poruchy (deprese, kognitivní dysfunkce)

DEFINICE MZO SE ZNAČNĚ LIŠÍ

	Aguilar-Salinas 2008	Karelis 2004	Meigs 2006	Meigs 2006	Wildman 2008	NCEP ATPIII 2001
TK mmHg	<140/<90 bez terapie	-	<130/<85 bez terapie	-	<130/<85 bez terapie	<130/<85
TG mmol/l	-	≤ 1.7	<1.7	-	<1.7	<1.7
HDL-C mmol/l	≥ 1.04	≥ 1.3 bez terapie	≥ 1.04 (M) ≥ 1.30 (Ž)	-	≥ 1.04 (M) ≥ 1.30 (Ž)	≥ 1.03 (M) ≥ 1.29 (Ž)
LDL-C mmol/l	-	≤ 2.6 bez terapie	-	-	-	-
Total-C mmol/l	-	≤ 5.2	-	-	-	-
FPG mmol/l	<7.00 bez terapie	-	<5.6 bez terapie	-	<5.55 bet terapie	<5.6
HOMA-IR*	-	≤1.95	-	<75th percentil	<90th percentil	-
Jiné	-	-	obvod pasu ≤ 102 cm (M) ≤ 88 cm (Ž)	-	CRP ≤ 90 percentile	obvod pasu ≤ 102 cm (M) ≤ 88 cm (Ž)

* Homeostatic model assessment of insulin resistance

Phillips CM 2013

PREVALENCE MZO

- **Značné rozdíly v prevalenci (3,3 – 44,0% u dospělých)**
- **U českých obézních adolescentů (věk: 13-18 let, n = 710):**
 - 53,1% u dívek, 41,9% u chlapců (absence komponent MS)**
- **Důsledek:**
 - **rozdílných definic (nepřítomnost komponent metabolického syndromu, HOMA-index aj.)**
 - **rozdílných věkových kategorií**
 - **různých etnických skupin**
- **Vyšší u žen než u mužů**
- **Vyšší u mladších než u starších jedinců**
- **Změny životního spojené se stárnutím a dalšími chorobami mohou přispívat k manifestaci kardiometabolických rizik u původně MZO**

MZO: MORTALITA CELKOVÁ A MORTALITA PŘI KARDIOVASKULÁRNÍCH (KV) ONEMOCNĚNÍCH

- Analýza 7 relevantních studií (*Roberson et al. 2014*)
 - 5 studií – neprokázalo asociaci MZO s celkovou a KV mortalitou
 - 2 studie – asociace MZO s celkovou mortalitou
 - 1 studie – asociace MZO s KV mortalitou
- Whitehall II studie (*Hinnouho GM et al. 2013*)
 - Sledování 5269 mužů a žen po dobu 18 let:
 - Signifikantně vyšší poměr rizika (RR) celkové i KV mortality nejen u metabolicky rizikových obézních (MRO), ale i u MZO (při použití většiny definic MZO)
 - MZO definovaná indexem inzulinové rezistence HOMA:
 - RR celkové mortality: MZO vs. metabolicky zdraví normostenici: 1.08
 - RR KV mortality: MZO vs. metabolicky zdraví normostenici: 1.04
 - HOMA-IR – lepší ukazatel kardiometabolických rizik u obezity?

MZO A KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKA

- Zvýšené riziko **subklinické koronární aterosklerózy** u MZO oproti metabolicky zdravým normostenikům

Jung CH et al. 2014

- Známky **zánětu v cévní stěně** prokázány u MZO pozitronovou emisní tomografií

Yoo HJ et al. 2015

- Zvýšené riziko vzniku **hypertenze** během 10-letého sledování **u mužů s obezitou a nadváhou bez inzulínové rezistance** oproti normostenikům

Lytsy P et al. 2014

- Zvýšené riziko **hypertenze** během 6-letého sledování **metabolicky zdravých dětí a adolescentů s obezitou a nadváhou** ve srovnání s normosteniky

Ding WQ et al. 2015

MZO A KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKA

- **Obézní muži** s méně než 3 charakteristikami MS ve srovnání s normosteniky **nevykazují vyšší riziko vzniku ICHS** během 13-letého sledování.

St. Pierre AC et al. 2005

- Kardiovaskulární rizika u žen kontinuální klesají se zvyšující se inzulinovou senzitivitou (hyperinzulinémický euglykémický clamp) a s klesající kategorií BMI:

Obézní inzulin rezistentní > MZO (inzulin senzitivní) > zdravé normostenické ženy.

Marini MA et al. 2007

- A 30-leté monitorování **mužů s nadváhou a obezitou** (n=1,700) **bez MS při iniciálním vyšetření** → **zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění**

Arnlov J 2010

MZO A T2DM

- MZO a metabolicky zdraví jedinci s nadváhou ve srovnání s normosteniky bez MS – nesignifikantně vyšší riziko rozvoje T2DM (RR: 2.4; 1.13 resp.)

Meigs JB 2006

MZO – TRANZITORNÍ STAV

ZMĚNY RIZIKA (RR = RISK RATIO) VZNIKU T2DM

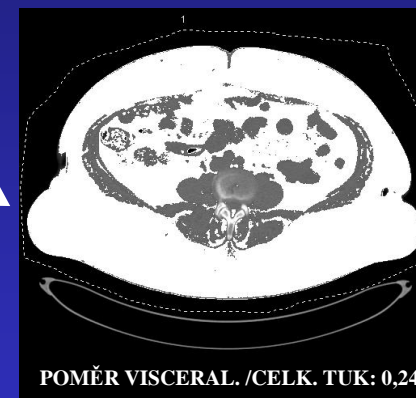
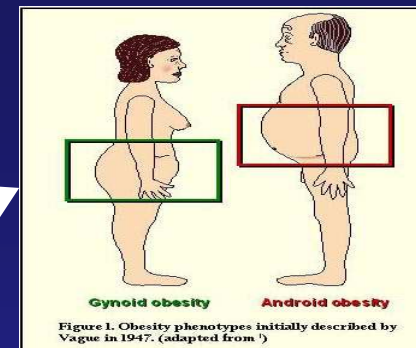
6-LETÉ SLEDOVÁNÍ 27.478 NEDIABETIKŮ

- MZO → MZO RR: 2.59
- MZO → MRO RR: ↑7.09
- MZO → MZ normostenici RR: ↓1.30
- MZ normostenici → MZO RR: ↑1.96

Heianza Y 2014

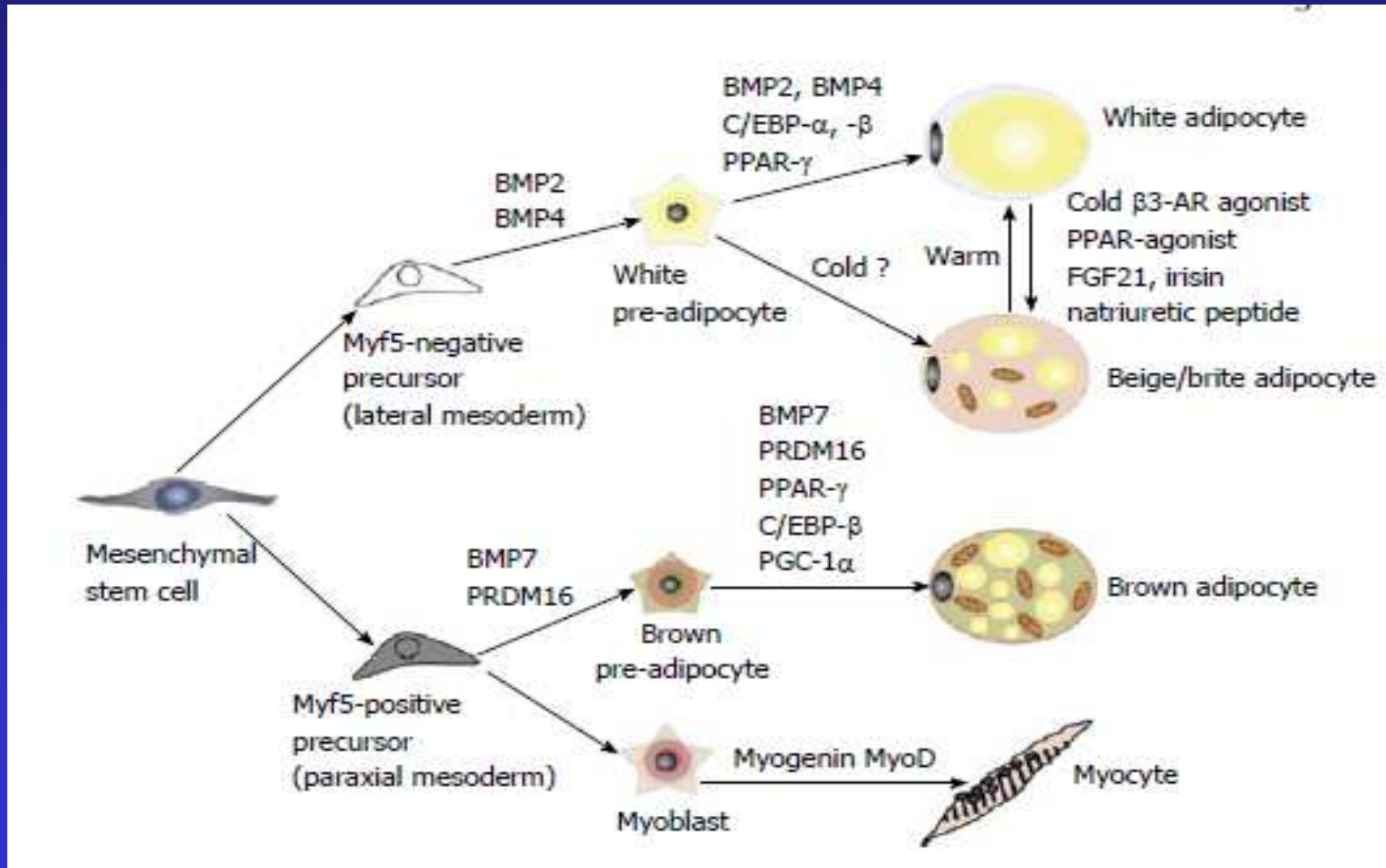
FAKTORY URČUJÍCÍ FENOTYP MZO

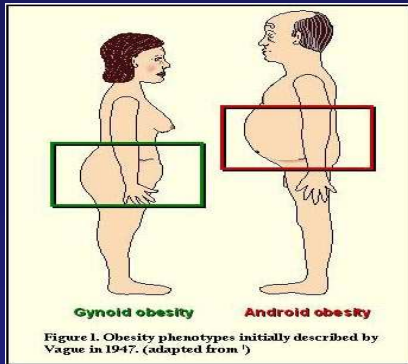
- GENETICKÉ – absence genů spojených s MS
- CYTOLOGICKÉ - malé adipocyty
- ANTROPOMETRICKÉ – gynoidní obezita (dolního typu), distribuce tuku především v podkoží
- HORMONÁLNÍ
- PSYCHOBEHAVIORÁLNÍ
- ŽIVOTNÍ STYL
 - Dietní faktory
 - Fyzická aktivita, kardiorespirační zdatnost fitness (“Fat and fit“) & svalová síla
- INFEKCE
 - Adenovirus 36 (E4orf1 protein)
 - Intestinální mikrobiom



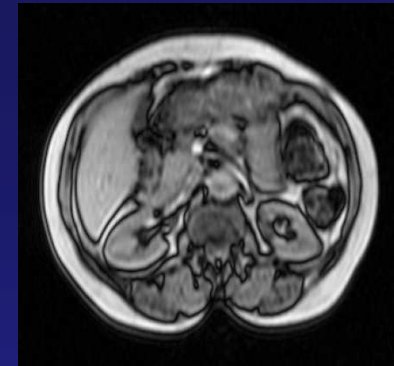
„HEALTHY ADIPOCYTE“

- 1) „Beige /brite adipocyte“ – béžový – v bílé tukové tkáni, zmnožené mitochondrie, v odpověď na termogenní stimulaci exprese UCP1 > ↑ energetického výdeje (EE)
- 2) „Healthy white adipocyte“ (vlivem dietní intervence či farmak) – nezávisle na UCP1 zmnožené mitochondrie, ↑ oxidace intracelulárních triglyceridů a EE, ↑ inzulinová senzitivita





MZO A DISTRIBUCE TĚLESNÉHO TUKU



- **Mortalita u MZO s abdominální obezitou je o 43% vyšší než u MZO s gynoidní obezitou**
van der A et al. 2014
- **CT u MZO prokázala**
 - **zmnožení tukové tkáně v povrchové vrstvě podkožního tuku a v gluteofemorální oblasti**
Messier V et al. 2010
 - **snížené množství viscerálního tuku**
Messier V et al. 2010, Brochu M et al. 2001
- **Větší obvod boků a stehen → nižší incidence T2DM**
Snijder et al. 2003
- **Obezita dolního typu → nižší riziko aterosklerózy koronárních tepen a karotid**
Hara M et al. 2004, Debette S et al. 2008

ŽENA S MZO SLEDOVANÁ PO 18 LET – GYNOIDNÍ OBEZITA SE ZMNOŽENÍM PODKOŽNÍHO TUKU

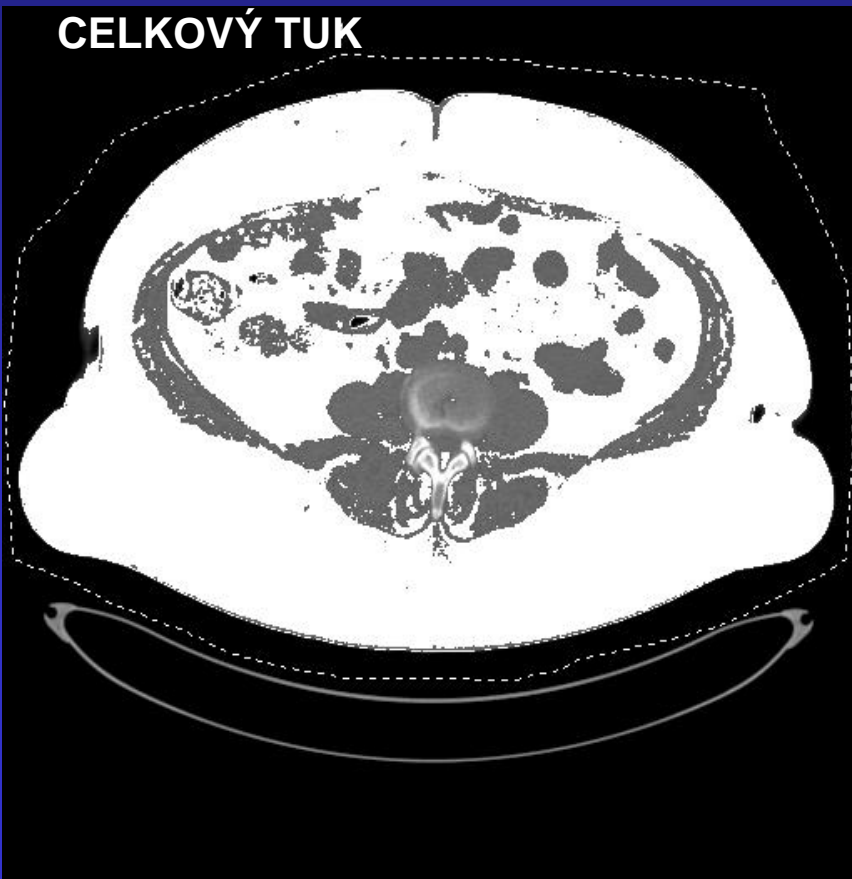
Pacientka MV, 55 let. HMOTNOST: 115.6 kg VÝŠKA: 162 cm BMI: 44,0 kg/m² TUK (Lunar iDEXA): 54.6 %

OBVOD PASU: 116 cm BOKY: 153 cm POMĚR PAS/BOKY (WHR): 0,758

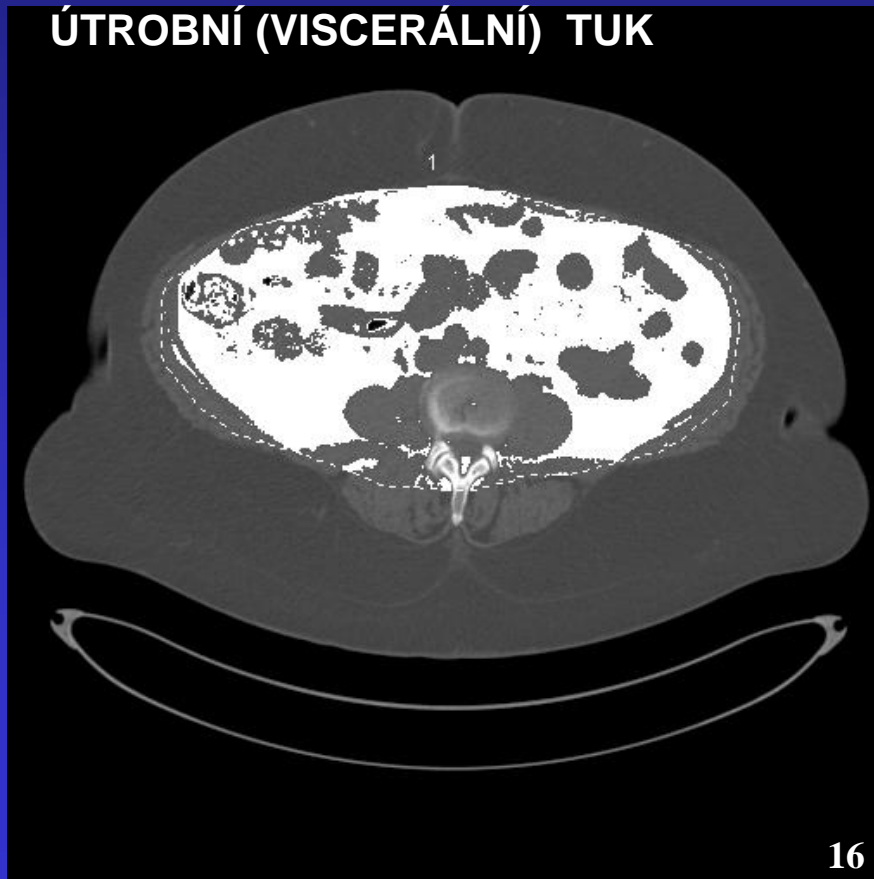
ABDOMINÁLNÍ CT – VOLUMOMETRIE TUKOVÉ TKÁNĚ (L1-L3): Celkový tuk: 10.106 cm³ Útrobní (viscerální) tuk: 2.378 cm³ Podkožní (subkutánní) tuk: 7.728 cm³

Poměr útrobní/celkový tuk: 0.24

CELKOVÝ TUK



ÚTROBNÍ (VISCERÁLNÍ) TUK



HORMONÁLNÍ A METABOLICKÝ PROFIL U GYNOIDNÍ OBEZITY

- Zvýšené estrogeny a nezvýšené androgeny u žen

Palmer BF & Clegg DJ 2015

- Adekvátní sekrece testosteronu u mužů

Palmer BF & Clegg DJ 2015, Escobar-Morreale HF et al 2014

- Snížená mobilizace FFA z podkožní tukové tkáně u gynoidní obezity vs. zvýšená lipolýza ve viscerálním tuku u abdominální obezity → zvýšení FFA v plasmě → inzulinová rezistence

Boden G 2011

- Zvýšená kapacita ukládat tuk v podkožní tukové tkáni brání akumulaci mastných kyselin v ektopickém tuku (játra, kosterní svaly). Orgánová steatóza → inzulinová rezistence

Stefan N et al. 2008

**ANTROPOMETRICKÉ UKAZATELE U MZO A MRO
 KOHORTA OBÉZNÍCH ADOLESCENTNÍCH DÍVEK (n = 392) A
 CHLAPCŮ (n = 310) ROZDĚLENÁ PODLE INZULINOVÉ SENZITIVITY
 MZO (HOMA-IR <25 percentil) vs. MRO (HOMA-IR>75 percentil)
 (Obezita definovaná jako BMI >97 percentil)**

DÍVKY	MZO (n = 95)	MRO (n = 99)	p
Věk (roky)	15.5	15.1	0.1091
BMI (kg/m ²)	29.1	32.0	<0.0001
Obvod pasu (cm)	87.2	89.3	0.0134
Poměr pas/boky (WHR)	0.783	0.824	<0.0001
Poměr pas/výška (WHtR)	0.519	0.562	<0.0001
CHLAPCI	MZO (n = 76)	MRO (n = 78)	p
Věk (roky)	15.2	15.3	0.9326
BMI (kg/m ²)	29.3	32.9	<0.0001
Obvod pasu (cm)	95.2	97.7	0.0030
Poměr pas/boky (WHR)	0.851	0.893	0.0001
Poměr pas/výška (WHtR)	0.530	0.583	<0.0001

ROZDÍLY V HORMONÁLNÍM PROFILU OBÉZNÍCH ADOLESCENTNÍCH DÍVEK PODLE HOMA-IR MZO (HOMA-IR <25 percentil) vs. MRO (HOMA-IR >75 percentil)

HORMON /POMĚR	MHO (n = 95)	MRO (n = 99)	p
Adiponektin (mg/l)	6,64 ↑	5,10	0,0002
Poměr : adiponektin/leptin	161,1 ↑	87,2	<0,0001
DHEA-S (umol/l)	301 ↑	243	0,0095
Estradiol (nmol/l)	91,4 ↑	65,1	0,0035
Progesteron (nmol/l)	1,18 ↑	0,80	0,0131
SHBG (nmol/l)	35,8 ↑	29,5	<i>0,0811</i>
fT4 (pmol/l)	16,5 ↑	15,0	<0,0001
Poměr: fT4/TSH	8,69 ↑	5,24	<0,0001
Leptin (ng/ml)	41,2 ↓	58,5	<0,0001
Inzulin (mIU/l)	7,6 ↓	26,7	<0,0001
C-peptid (nmol/l)	0,63 ↓	1,33	<0,0001
TSH (mIU/l)	1,91 ↓	2,90	<0,0001
fT3 (pmol/l)	5,4 ↓	5,8	0,0007

ROZDÍLY V HORMONÁLNÍM PROFILU OBÉZNÍCH ADOLESCENTNÍCH CHLAPCŮ PODLE HOMA-IR

MZO (HOMA-IR <25 percentil) vs. MRO (HOMA-IR >75 percentil)

HORMON /POMĚR	MZO (n = 76)	MRO (n = 78)	p
Adiponektin (mg/l)	4,9 ↑	4,00	0,0256
Poměr: adiponektin/leptin	212,7 ↑	139,4	0,0017
Testosteron (nmol/l)	3,47 ↑	2,42	0,0011
Estradiol (nmol/l)	42,4 ↑	37,0	0,0246
SHBG (nmol/l)	26,0 ↑	19,0	0,0003
fT4 (pmol/l)	16,5 ↑	14,8	<0,0001
Poměr: fT4/TSH	7,69 ↑	5,76	0,0022
Leptin (ng/ml)	22,9 ↓	28,7	0,0152
Visfatin (pg/ml)	821 ↓	992	0,0069
Inzulin (mIU/l)	8,3 ↓	32,1	<0,0001
C-peptid (nmol/l)	0,68 ↓	1,39	<0,0001
Prolaktin (ng/ml)	8,2 ↓	9,8	0,0470
TSH (mIU/l)	2,2 ↓	2,6	<0,0001
fT3 (pmol/l)	6,3 ↓	6,6	0,0539

MZO A NEALKOHOLICKÁ HEPATOPATIE (NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE = NAFLD): VZTAH KE VZNIKU T2DM

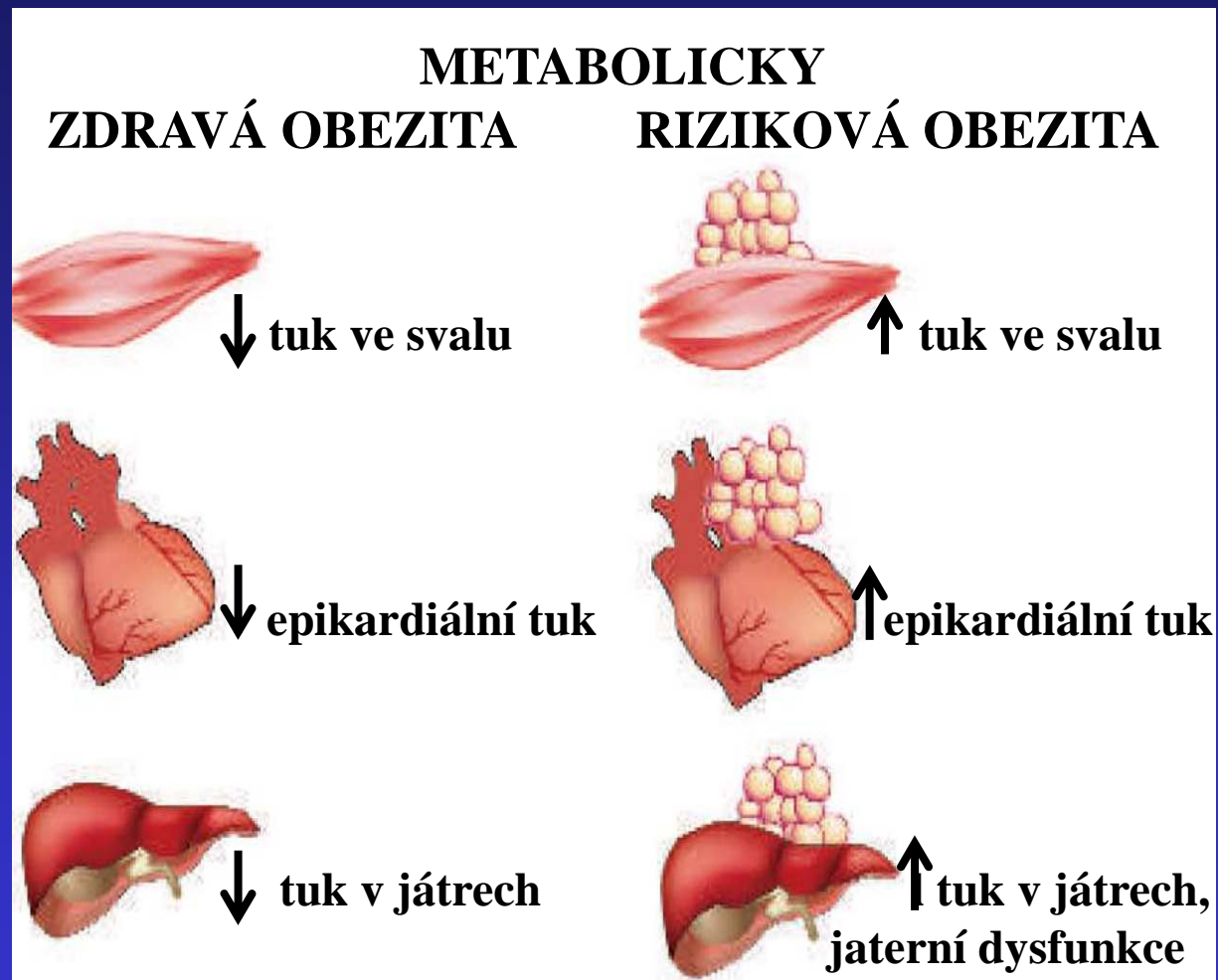
- Ektopický tuk je detekován v játrech jedinců, kteří nevykazují žádná metabolická rizika při vyšetření standardními klinickými a laboratorními postupy. **Ztukovatění jater bylo prokázáno u 47.8% Japonců s MZO!**
- **5-letá incidence T2DM závisí na přítomnosti ultrasonografických známek jaterní steatózy:**

Zdraví normostenici bez steatózy:	0.9%
Zdraví normostenici se steatózou:	3.5%
Nezdraví normostenici bez steatózy:	4.8%
Nezdraví normostenici se steatózou:	8.5%
MZO bez steatózy:	1.1%
MZO se steatózou:	4.7%
Nezdraví obézní bez steatózy:	4.6%
Nezdraví obézní se steatózou:	12.6%

Heianza Y et al. 2014

EKTOPICKÝ TUK

MHO vs. MRO



**NAFLD - nové kritérium
definující metabolický syndrom?**

Tarantino G & Finelli C 2013

GENETICKÉ FAKTORY A FENOTYP MZO

- Absence genových polymorfismů asociovaných s MS a zánětem

Kraja AT et al. 2014

- Celogenomové asociační studie (GWAS) – analýza genových klastrů: Nižší skóre genetického rizika: ↑ BMI & ↑ podkožní tuk → příznivý profil kardiometabolických rizik

Loos RJF 2014

- Intaktní gen a aktivita laktázy – 50% redukce MS

Friedrich DC et al. 2014

- Vzácná monogenní mutace genu PTEN (tumor-supresor phosphatase and tensin homologue) - ↑ inzulínová senzitivita, ↑ obsah tělesného tuku, ↑ incidence tumorů, ↓ riziko T2DM (mechanismus: ↑ fosfatidylinositol 3-kináza)

Pal A et al. 2012

- MZO u experimentálních zvířat: ↓ exprese prozánětlivých genů (TNF-alfa, interleukin-6), ↑ exprese genu adiponektinu, potlačení genu Brd2 (bromodomain containing 2 gene)

Belkina AC & Denis GV 2010, Wang ZQ et al. 2008

DIETA A FENOTYP MZO: NEJEDNOZNAČNÉ VÝSLEDKY

- Prevalence MS se snižuje při zvýšené konzumaci ovoce, zeleniny, celozrnného pečiva, mléka, mléčných výrobků, mléčné syrovátky, vápníku, vitamínu D, mononenasycených mastných kyselin a n-3 mastných kyselin.

Calton EK et al. 2014

- Riziko MS a T2DM klesá se sníženou konzumací slazených nápojů.

Malik VS et al. 2010

- MZO a MRO - nesignifikantní rozdíly v celkovém energetickém příjmu a v konzumaci esenciálních živin.

Phillips CM et al. 2013, Shin MJ et al. 2006

- MZO konzumují méně slazených nápojů a více ovoce a nízkotučných mléčných výrobků než MRO. Tyto rozdíly mizí po adjustaci na antropometrické, nutriční, behaviorální a psychosociální faktory.

Kimkoti RW et al. 2014

- U amerických adolescentů (NHANES 2007/8, 2009/10) „Healthy Eating Index“: MZO > MRO.

Camhi SM et al. 2015

VÝZNAMNÉ ROZDÍLY V PŘÍJMU ENERGIE A ZÁKLADNÍCH ŽIVIN MEZI MZO A MRO ADOLESCENTY NEBYLY PROKÁZÁNY*

MZO (HOMA-IR <25 percentil) vs. MRO (HOMA-IR>75 percentil)

CHLAPCI	MZO (n = 76)	MRO (n = 78)	p
Energetický příjem (kJ/den)	9380	9390	NS
Sacharidy (g/den)	285	288	NS
Bílkoviny (g/den)	83	83	NS
Tuky (g/den)	82	84	NS

DÍVKY	MZO (n = 95)	MRO (n = 99)	p
Energetický příjem (kJ/den)	7450	7420	NS
Sacharidy (g/den)	223	232	NS
Bílkoviny (g/den)	65	66	NS
Tuky (g/den)	70	65	NS

* Vyhodnocení 3-denního jídelníčku programem NutriMaster

FYZICKÁ AKTIVITA A MZO: NEJEDNOZNAČNÉ VÝSLEDKY

- Dospělí, avšak **ne adolescenti s MZO** - ↑ úroveň **habituální fyzické aktivity** při srovnání s MRO

Camhi SM et al. 2013

- Čas strávený u obrazovky – žádný rozdíl mezi MZO a MRO

Camhi SM et al. 2013

- **Volnočasová fyzická aktivita** predikuje MZO (NHANES 1999-2004)

Wildman RP et al. 2008

- **Asociace fyzické aktivity s MZO – pouze když MZO definována indexem HOMA-IR**

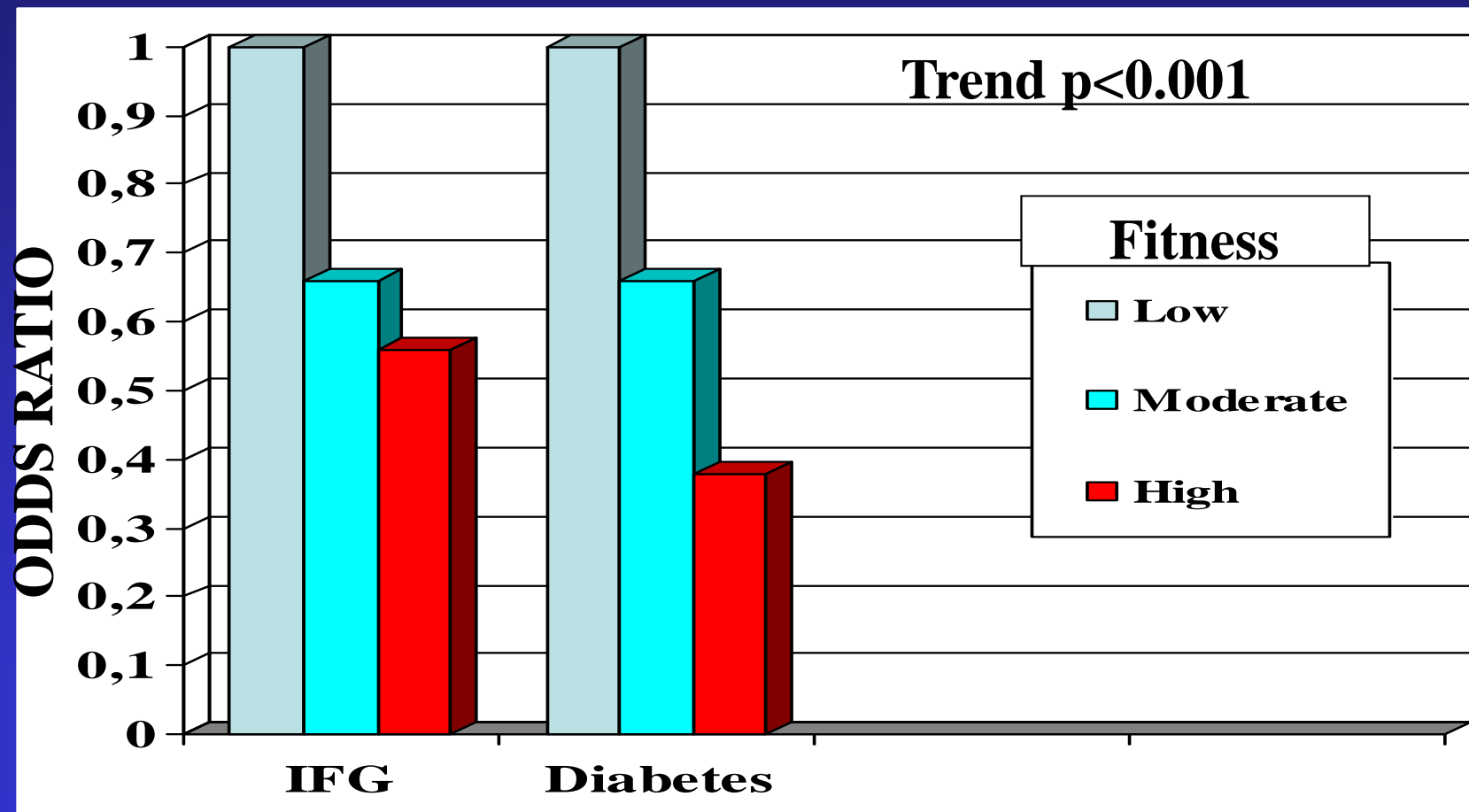
Phillips CM et al. 2013

- ↑ kardiorepirační zdatnost → ↓ kardiometabolická rizika

Hainer et al. 2009

KARDIORESPIRAČNÍ ZDATNOST (FITNESS) BRÁNÍ ROZVOJI PORUŠENÉ GLYKÉMIE NA LAČNO (IFG) A DIABETU BĚHEM 6-LETÉHO SLEDOVÁNÍ

ADJUSTED ODDS RATIOS FOR INCIDENCE OF IMPAIRED FASTING GLUCOSE(IFG) AND DIABETES BY CARDIORESPIRATORY FITNESS LEVEL



Wei et al: Ann Intern Med 130: 89-96, 1999

MZO: LÉČIT ČI NELÉČIT?

- **NE:** Redukce hmotnosti je u MZO spojena s nižší inzulínovou senzitivitou *Karelis A et al. 2008*
- **NE:** MZO vykazuje lepší metabolický profil než normostenici s MS *Pajunen P et al. 2011*
- **ANO:** Metabolické poruchy se během 7-letého sledování manifestují častěji u MZO než u metabolicky zdravých normosteniků *Chang Y et al. 2012*
- **ANO:** Redukce hmotnosti u MZO příznivě ovlivní
 - zdravotní rizika spojená s MZO
 - inzulínovou senzitivitu *Janiszewski PM et al. 2010*
- **ANO:** Intervence životního stylu bez nutnosti zdůrazňovat primárně redukci hmotnosti *Brown RE & Kuk JL 2015*
- **ANO:** Jestliže je redukce hmotnosti zdůvodněná přítomností komplikací, avšak nutno zachovat “healthy fat“ *Hainer V et al. 2015*

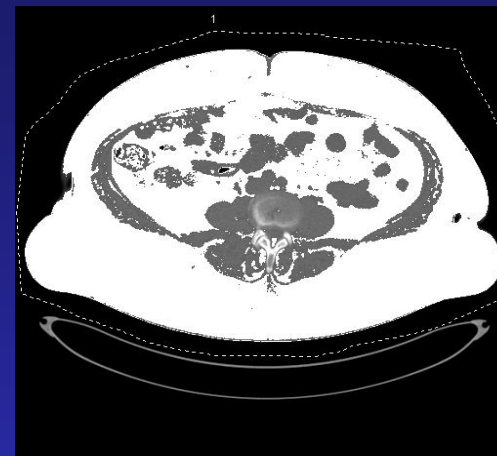
ZÁVĚRY: MZO EXISTUJE

- **Prevalence MZO se značně liší v závislosti na použité definici, věku, pohlaví a etnicitě**
- **Současná klinická praxe neposkytuje dostatečně účinné a citlivé prostředky k přesné identifikaci individuálního „metabolického zdraví“**
- **Fenotyp MZO: interakce genů a prostředí**
- **Rozporuplné výsledky ohledně úlohy faktorů životního stylu u MZO**
- **Hormonální profil může přispívat k fenotypu MZO**
- **MZO a MRO – tranzitorní stavy**
- **Léčba MZO by měla být individuálně zvažována**

DĚKUJI SPOLUPRACOVNÍKŮM Z ENDOKRINOLOGICKÉHO ÚSTAVU



*Haně Zamrazilové
Barboře Sedláčkové
Martinu Hillovi
Marii Kunešové
Lence Dušátkové
Ireně Aldhoon-Hainerové*



VÁM DĚKUJI ZA POZORNOST!



„Pane doktore, prý mám
zdravou obezitu a nemusím
hubnout“

