

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Preventivní medicína



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Ing. Hana Pejšová

**Vliv lázeňské léčby na změny antropometrických a biochemických parametrů
u obézních pediatrických pacientů**

The effect of spa treatment on changes of anthropometric and biochemical parameters
in obese pediatric patients

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Lukáš Zlatohlávek, PhD.

Praha, 2020

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 1. 9. 2020

Hana Pejšová

Podpis

Identifikační záznam:

PEJŠOVÁ, Hana. *Vliv lázeňské léčby na změny antropometrických a biochemických parametrů u obézních pediatrických pacientů. [The effect of spa treatment on changes in anthropometric and biochemical parameters in obese pediatric patients]*. Praha, 2020. 161 stran. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, 3. interní klinika 1. LF UK. Školitel doc. MUDr. Lukáš Zlatohlávek, PhD.

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli doc. MUDr. Lukáši Zlatohlávkovi, Ph.D. za podporu při realizaci mé disertační práce a zároveň za profesní příležitost, kterou jsem díky němu získala a které si velice vážím. Současně bych chtěla poděkovat 3. interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze za přijetí na toto pracoviště, za možnost postgraduálního studia a za možnost realizace mé práce. Děkuji všem laborantkám a zdravotním sestřám kliniky, které spolupracovaly na výzkumu, účastnily se společně se mnou měření dětí v lázních a podílely se na zpracování naměřených dat a vzorků. Zde připojuji poděkování i lékařkám a zdravotním sestřám z lázní Dr. L. Filipa v Poděbradech, za spolupráci na studii, za vstřícnost i preciznost během celého výzkumu.

Dále bych chtěla poděkovat Ing. Jaroslavu Hubáčkovi, CSc., DSc. (IKEM), za ochotu, odborné konzultace a cenné rady v průběhu realizace mé práce a publikování výsledků výzkumu.

Závěrečné poděkování patří mé rodině, manželovi i mým dvěma dcerám, za celkovou podporu během studia a za pomoc při závěrečných úpravách práce. Zde musím zmínit především dceru Káju. Práci bych ráda věnovala právě svojí rodině a zejména svému tchánovi, MUDr. Karlu Pejšovi. Ten se jako pediatr dětem velmi svědomitě, s lidským a vysoce profesionálním přístupem již řadu let věnuje.

ABSTRAKT

Dětská obezita je v současné době považována za závažný pediatrický problém. Hlavní riziko tohoto metabolického onemocnění spočívá v posunu komorbidit spojených s obezitou do stále nižších věkových kategorií. S tím souvisí i zvyšující se celkové kardiometabolické riziko u těchto obézních jedinců. Včasná detekce a léčba dětské obezity je zásadním úkolem pediatrie. Možností nefarmakologické léčby dětské obezity je lázeňská léčba. Ta spočívá v intenzivní redukční terapii, jejíž součástí je nutriční, pohybová a edukační intervence.

Cílem práce bylo sledovat změny antropometrických a biochemických parametrů po měsíční léčbě u pediatrických pacientů. Dále identifikovat a specifikovat vybrané potencionální markery kardiometabolického rizika, které významně korelují s BMI a mohly by být použitelné u dětí i adolescentů. Práce se podrobně zaměřila i na dva adipocytární hormony – leptin a adiponektin, které už v dětské populaci korelují s množstvím tukové tkáně. Tyto hormony by se mohly stát významnými prediktivními parametry metabolického syndromu, subklinické aterosklerózy a jiných komorbidit spojených s obezitou a kardiovaskulárním rizikem již u dětí.

Na základě našich měření můžeme potvrdit celkovou úspěšnost léčby. U všech sledovaných parametrů došlo ke statisticky významným změnám. Sledované markery kardiovaskulárního rizika byly u dětí zvýšeny a byla ověřena jejich pozitivní korelace s redukcí váhy. Lze je považovat za potencionální prediktivní parametry KV rizika u dětí. Koncentrace leptinu a adiponektinu byly u obézních dětí zvýšené/snížené. Jejich vstupní hodnoty korelovaly s poklesem hmotnosti, nejlepší korelace byla potvrzena u poměru L/A a změny BMI. Poměr L/A lze dle naší studie považovat za potencionální parametr predikce úspěšnosti nefarmakologické léčby dětské obezity.

Klíčová slova: dětská obezita, kardiovaskulární onemocnění, rizikové faktory aterosklerózy, lázeňská léčba, adipocytární hormony

ABSTRACT

Childhood obesity is currently considered a serious pediatric problem. The main risk of this metabolic disease lies in the shift of comorbidities associated with obesity to ever younger age categories. This is also related to the increasing overall cardiometabolic risk in these obese individuals. Early detection and treatment of childhood obesity is an essential task of pediatrics. The possibility of non-pharmacological treatment of childhood obesity is spa treatment. It consists of intensive reduction therapy, which includes nutritional, physical and educational interventions.

The aim of the study was to monitor changes in anthropometric and biochemical parameters after monthly treatment in pediatric patients. Furthermore, to identify and specify selected potential markers of cardiometabolic risk that significantly correlate with BMI and could be useful in children and adolescents. The thesis also focused in detail on two adipocyte hormones - leptin and adiponectin, which already correlate with the amount of adipose tissue in the pediatric population. These hormones could become significant predictive parameters of metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis and other comorbidities associated with obesity and cardiovascular risk, already in children.

Based on our measurements, we can confirm the overall success of the treatment. There were statistically significant changes in all monitored parameters. The monitored markers of CM risk were increased in children and their positive correlation with weight reduction was verified. They can be considered as potential predictive parameters of CV risk in children. Leptin and adiponectin concentrations were elevated/reduced in obese children. Their input values correlated with weight decrease, the best correlation was confirmed for the L/A ratio and the BMI reduction. According to our study, the L/A ratio can be considered as a potential parameter for predicting the success of non-pharmacological treatment of childhood obesity.

Key words: childhood obesity, cardiovascular disease, atherosclerosis risk factors, spa treatment, adipocyte hormones

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AIP	aterogenní index plazmy
apo (a)	apolipoprotein a
apo A1	apolipoprotein A1
apo B	apolipoprotein B
BAT	hnědá tuková tkáň
BMI	body mass index
CAV	celostátní antropologický výzkum
CM	kardiometabolický
CMR	kardiometabolické riziko
CRP	C-reaktivní protein
DM2T	diabetes mellitus 2. typu
DTK	diastolický tlak krve
FH	familiární hypercholesterolémie
HbA1c	glykovaný hemoglobin
HBSC	The Health Behavior in School-aged Children (studie)
HDL - C	high-density lipoproteins
HOMA - IR	homeostatic model assessment for insulin resistance
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein (vysoce senzitivní CRP)
IGF – I	insulin - like growth factor I
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL	interleukin
IM	infarkt myokardu
IR	inzulinová rezistence
KBT	kognitivně behaviorální terapie
KV	kardiovaskulární
KVO	kardiovaskulární onemocnění
L/A	poměr leptin/adiponektin
LDL-C	low-density lipoproteins

Lp(a)	lipoprotein (a)
Lp-PLA2	fosfolipáza A2
MM	mateřské mléko
MS	metabolický syndrom
MUFA	mononenasyčené mastné kyseliny
NAFLD	nealkoholická steatóza jater
POPs	persistentní organické polutanty
PCB	polychlorované bifenyly
PLDD	praktický lékař pro děti a dorost
PUFA	polynenasycené mastné kyseliny
RF	rizikový faktor
RF KVO	rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění
SAT	subkutánní abdominální tuková tkáň
SFA	nasycené mastné kyseliny
STK	systolický tlak krve
SZÚ	Státní zdravotní ústav
TC	celkový cholesterol
TFA	trans mastné kyseliny
TG	triglyceridy
TK	krevní tlak
TSH	tyreotropin
TNF-alfa	tumor necrosis factor alfa
UCP-1	uncoupling protein 1 (termogenin)
VAT	viscerální tuková tkáň
VLDL	very low density lipoproteins
VLED	velmi přísná nízkoenergetická dieta
WAT	bílá tuková tkáň
WHR	waist-hip ratio – poměr obvodu pasu a boků
WHtR	waist to height ratio – poměr obvodu pasu a tělesné výšky

OBSAH

ABSTRAKT

ABSTRACT

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ÚVOD

1	LITERÁRNÍ PŘEHLED	12
1.1	Ateroskleróza a kardiovaskulární onemocnění	12
1.1.1	Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění	12
1.1.2	Etiopatogeneze aterosklerózy	13
1.1.3	Rizikové faktory aterosklerózy	15
1.2	Obezita	20
1.2.1	Epidemiologie a etiologie obezity	20
1.2.2	Diagnostika a léčba obezity	21
1.3	Dětská obezita	23
1.3.1	Prevalence dětské obezity	23
1.3.2	Etiopatogenetické faktory dětské obezity	25
1.3.3	Diagnostika dětské obezity	28
1.3.4	Léčba dětské obezity	32
1.3.5	Komplikace dětské obezity	38
1.4	Obezita a kardiovaskulární riziko	39
1.4.1	Tuková tkáň	39
1.4.2	Hormony tukové tkáně	44
1.4.3	Vliv obezity na metabolismus	54
2	VLASTNÍ PRÁCE	68
2.1	Cíl práce	68
2.2	Metodika studie	70
2.3	Soubor	76
2.4	Výsledky	77
2.4.1	Antropometrické a biochemické parametry	77
2.4.2	Leptin, adiponektin, CRP	81
2.5	Diskuse	91
2.5.1	Antropometrické a biochemické parametry	91

2.5.2	Leptin a adiponektin	99
2.5.3	Kardiometabolické parametry.....	105
2.6	Shrnutí výsledků lázeňské léčby	111
2.6.1	Pohybová aktivita v lázeňské terapii	112
2.6.2	Dietní intervence v lázeňské terapii.....	114
2.6.3	Psychosociální aspekty lázeňské terapie.....	116
2.6.4	Úspěšnost lázeňské léčby v dlouhodobém horizontu	117
2.7	Závěr	119
3	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	121
4	PUBLIKAČNÍ ČINNOST AUTORKY	142

SEZNAM GRAFŮ

SEZNAM TABULEK

SEZNAM OBRÁZKŮ

ÚVOD

Obsahem disertační práce je problematika dětské obezity, zejména význam a účinnost její léčby ve vztahu ke snížení kardiovaskulárního rizika v dospělosti.

Dětská obezita se stala v posledních letech poměrně závažným pediatrickým tématem. Je to nejen díky zvyšující se prevalenci a posunu této prevalence do stále nižších věkových kategorií, ale také díky nárůstu komplikací, které jsou s obezitou spojeny. Tyto komplikace se většinou projeví až v dospělém věku, ale k manifestaci může dojít mnohem dříve. Mezi nejzávažnější komplikace dětské obezity se řadí následky spojené s metabolickými změnami podmiňujícími rozvoj aterosklerózy, kardiovaskulárních onemocnění s hypertenzí a poruchy lipidového a glukózového metabolismu. Obezita je dnes tedy považována za závažné metabolické onemocnění, s nutností včasné prevence, nejlépe již od perinatálního a perinatálního období.

V dětské populaci se z etiologického hlediska jedná v 99 % o polygenně vázanou obezitu, která je doprovázena brzkým nástupem komplexních metabolických změn. Charakteristické pro běžnou obezitu je, že z ní děti nevyrůstají. Dětská obezita produkuje v 70 % chronicky obézní dospělé jedince se závažnými zdravotními a psychosociálními komplikacemi, které vedou k vyšší morbiditě a následně k předčasnému úmrtí (Daniels et al., 2005). Časná detekce a léčba dětské obezity i přidružených komorbidit je významnou klinickou výzvou v předcházení rozvoje závažných zdravotních i psychosociálních komplikací. Základem léčby je odborná edukace pediatrických pacientů a jejich rodičů na úrovni ambulantní, nebo prostřednictvím lázeňských léčebných pobytů. Měsíční komplexní lázeňská léčba má pozitivní vliv na zdravotní stav, na svalový aparát, na tělesnou výkonnost i psychický stav obézních dětí (Macáková a Burianová, 2007). Významně se podílí na celkové pozitivní změně biochemických i antropometrických parametrů. Děti je zapotřebí sledovat i po ukončení léčby, s aktivním zapojením rodičů i pediatrů.

Hlavním cílem předkládané disertační práce je sledování změn antropometrických a biochemických parametrů po měsíční lázeňské režimové intervenci u pediatrických obézních pacientů. Zaměřuje se na sledování změn rizikových faktorů aterosklerózy a na jejich význam při stanovování kardiometabolického rizika. Část práce je zaměřena na úlohu adipocytárních hormonů – leptinu a adiponektinu, jako možných prediktivních faktorů úspěšnosti léčby.

1 LITERÁRNÍ PŘEHLED

1.1 Ateroskleróza a kardiovaskulární onemocnění

1.1.1 Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění představují hlavní příčinu mortality ve většině vyspělých zemí, včetně České republiky. Významně se podílí na celkové mortalitě i morbiditě a jsou závažným socioekonomickým problémem (Mathers, Loncar, 2006). Přestože jsou trendy v mortalitě na KVO od roku 1990 v ČR sestupné, ČR je stále zemí s vysokou KVO mortalitou. V roce 2018 se KVO podílely v celkové standardizované úmrtnosti v ČR na 43,5 % úmrtí, u mužů to bylo 40 %, u žen 47 % (ÚZIS ČR, 2019). Vývojové trendy mortality jsou v EU regionálně odlišné. Dlouhodobý pokles je patrný v zemích jižní, severní a západní Evropy (včetně ČR), naopak v zemích střední a východní Evropy je KVO mortalita nejvyšší, s dlouhodobým vzestupným vývojem. I zde však dochází v posledních letech k pozitivním změnám. Jak vyplývá z nedávno prováděných studií, pokles mortality na KVO je z větší části podmíněn příznivým ovlivněním KV rizikových faktorů, zejména plazmatické koncentrace cholesterolu, hypertenze a kouření (Ford et al., 2007). Zde se uplatňují intervence v podobě zavedení režimových opatření, případně farmakologická léčba. Tato opatření se souhrnně podílí na snižování incidence KVO. Na poklesu mortality se podílí i zlepšení lékařské péče u pacientů po již prodělané KV příhodě a také včasná detekce a léčba pacientů se zvýšeným KV rizikem.

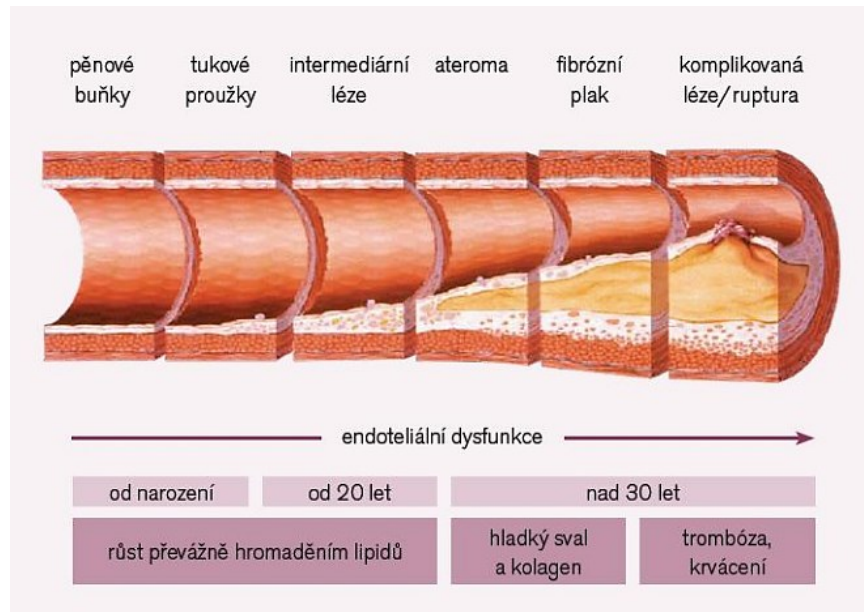
V dětské populaci je nejvýznamnějším modifikovatelným RF KVO obezita, ostatní RF mají jen malou prevalenci. S věkem se však u dětí prevalence některých RF zvyšuje a v adolescenci už nabývá na významu (obezita, hypertenze, dyslipidémie, kouření). Pokud bychom měli najít spojení mezi dětskou populací a KV rizikem v dospělosti, obezita se zde jeví jako nejvýznamnější propojení.

1.1.2 Etiopatogeneze aterosklerózy

Kardiovaskulární onemocnění vznikají na podkladě aterosklerózy. Ateroskleróza je proces, podílející se patofyziologickými mechanismy na vzniku orgánových změn, které se klinicky manifestují závažnými komplikacemi, jako jsou ischemická choroba srdeční, ischemická cévní mozková příhoda nebo ischemická choroba dolních končetin. Ateroskleróza a její orgánové komplikace jsou hlavní příčinou morbidit i mortality ve většině vyspělých zemích (Rader, Daugherty, 2008).

Jedná se o chronický imunitně zánětlivý proces vznikající v důsledku poškození arteriální intimy spojený s postupným ukládáním lipidů a krevních elementů do poškozené intimy. V dalším vývoji dochází k tvorbě fibrózní tkáně, ke kalcifikaci, nekrotickým změnám a ke změnám v medii arterie. Změny cévních stěn vedou často k tvorbě trombů. Celý tento proces může vést k obstrukci koronárního krevního řečiště. V konečném důsledku tím může být ohrožena činnost myokardu. Z klinického hlediska je důležitá fáze komplikované léze (Stary, 1996; Češka, 2005). V této fázi dochází k akutním komplikacím aterosklerózy, s možnými fatálními následky. Všechny změny arteriální intimy a později i medie jsou výsledkem metabolických a histologických změn cévní stěny a jejich interakce s krevními komponentami a hemodynamickými silami (Bureš, Horáček, 2003).

Klíčovou úlohu v patogenezi aterosklerózy mají zánět arteriální stěny a endoteliální dysfunkce. Chronický zánětlivý proces intimy arterií je odpovědí na hemodynamické poškození cévní stěny. Způsobuje dysfunkci endotelu, která je spojena s tvorbou cytokinů, adhezních molekul a růstových faktorů. Aktivované endotelové buňky přitahují do místa léze krevní komponenty (makrofágy, T-lymfocyty, monocyty) a buňky hladké svaloviny z medie. Současné zvýšení permeability endotelové výstelky umožňuje pronikání lipoproteinových částic do subendoteliálního prostoru, dochází v nich k lipoperoxidaci působením reaktivních forem kyslíku a dusíku a uvolněný cholesterol je pohlcován makrofágy za vzniku pěnových buněk. Stěna arterie se v místě léze ztlušťuje a dostává prokoagulační vlastnosti. Celý proces vyúsťuje do tvorby ateromu (ateromového plátu). Klinické příznaky se projeví formou ruptury obalu ateromového plátu, krvácením do plátu, vznikem trombózy nebo embolu. Proces aterogeneze a vývoj endoteliální dysfunkce je znázorněn na obrázku 1.1.



Obr. 1.1: Aterogeneze (upraveno dle Stary et al., 1995)

Poškození endotelu je dnes vnímáno jako reverzibilní předstupeň aterosklerózy, dle některých autorů již představuje první stádium aterogeneze. Dysfunkční endotel má vyšší permeabilitu pro aterogenní lipidy a makrofágy. Endotelie získávají prokoagulační vlastnosti namísto antikoagulačních, zvyšuje se produkce vazoaktivních molekul, cytokinů, chemokinů a růstových faktorů. Dysfunkce je spojená také s narušením rovnováhy mezi vazoaktivními a hemokoagulačními mechanismy. Na vzniku poškození endotelu se uplatňují faktory hemodynamické – turbulentní proudění krve v místech ohybů a větvení tepen, zvláště u arteriální hypertenze, mechanické – přímé poranění intimy nebo faktory, které jsou součástí krevní plazmy - hypercholesterolemie, endotoxiny, imunokomplexy, virové infekce, chemické součásti tabákového kouře (Povýšil et al., 2007; Vrablík et al., 2011). Jednotlivé fáze aterogeneze do sebe mohou přecházet a může tak docházet k progresi postižení, může ale docházet i k regresi procesu. V etiologii zánětlivého aterosklerotického procesu se intenzivně zkoumají i možné etiologicky významné infekční faktory. Jedná se především o mikroorganismy - *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus a herpes virus simplex, které jsou nalézány v aterosklerotických plátech. Příčinná souvislost nebyla doposud prokázána.

Aterosklerózu nelze považovat za orgánové onemocnění. Jedná se o dlouhodobě progredující proces, který začíná již v dětství. Tukové proužky i fibrózní pláty jsou patrné již u dětí 10-14 let (Urbanová, Šamánek, Češka et al., 1998; Fox, 1999).

K manifestaci aterosklerózy některou formou KVO dochází až v dospělém věku. Při rychlejší progradaci aterosklerózy se může tato manifestace výrazně časově posunout. Posun manifestace aterosklerózy do nižšího věku (asi kolem 30 let) je patologický stav. V tomto ohledu je zapotřebí věnovat pozornost už pediatrickým pacientům s RF KVO, zejména dětem s obezitou, hypertenzí, dyslipidemií nebo jiným metabolickým onemocněním.

1.1.3 Rizikové faktory aterosklerózy

Ateroskleróza a KVO jsou multifaktoriálně podmíněná onemocnění s komplexní etiopatogenezí. Jejich masový výskyt je spojen se současným životním stylem a podílí se na nich zejména exogenní faktory, kterým je značná část dospělé i dětské populace exponována. Odstranění nebo alespoň modifikace rizikových faktorů aterosklerózy má příznivý vliv na snížení celkové mortality i morbidity dospělé populace.

Protože hlavní příčinou KVO je ateroskleróza, rizikové faktory aterosklerózy jsou současně i rizikovými faktory KVO.

Rizikové faktory mají v aterogenezi několik funkcí:

- mohou přispívat ke vzniku aterosklerózy
- podporují ukládání lipidů v cévní stěně
- potencují vznik trombózy
- urychlují manifestaci cévní nestability a insuficience

Obecně lze rizikové faktory dělit na modifikovatelné a nemodifikovatelné. Modifikovatelné RF jsou faktory životního stylu a biochemické a fyziologické charakteristiky. Přehled RF KVO je uveden v tabulce 1.1.

Tab. 1.1: Nejdůležitější RF KVO (upraveno dle Bencko, 2006)

1. Faktory životního stylu
↑ energie, nasycené tuky, TMK, cholesterol, potraviny s vysokým GI
↓ přirozené antioxidanty a chemoprotektivní látky
kouření cigaret a tabáku vůbec
nadměrná spotřeba alkoholu
nízká tělesná aktivita – sedentární způsob života
2. Biochemické a fyziologické charakteristiky
obezita
centralizované uložení tělesného tuku (abdominální obezita)
porucha glukózového metabolismu – inzulínová rezistence
intolerance glukózy, <i>hyperglykémie nalačno</i>
diabetes mellitus (především DM2T) = rizikový ekvivalent ICHS!!!
hyper-dyslipoproteinémie
↑ celkový, LDL cholesterol
↓ HDL cholesterol
↑ triglyceridy
Další lipoproteinové parametry
hypertenze nad 140/90 mmHg
trombogenní faktory – ↑ fibrinogen, faktor VII, PAI-1
zánětlivé faktory– ↑ leukocyty, IL-6, TNFα, CRP
vaskulární faktory– mikroalbuminurie ... (endoteliální dysfunkce/léze)
další faktory– ↑ kyselina močová, homocystein ↓ bilirubin
3. Nemodifikovatelné RF
věk (u mužů > 45 let, u žen postmenopauzálně)
mužské pohlaví, hyperandrogenicita u ženy
rodinná anamnéza - časná ICHS (u mužů ve věku < 55 let, u žen < 65 let) nebo jiné manifestace aterosklerózy u příbuzného 1. stupně (tj. rodiče, sourozenci, děti)
genové varianty, polymorfismy DNA
osobní anamnéza ICHS nebo jiné manifestace aterosklerózy

Z populačního hlediska jsou důležité faktory, které jsou nejvíce rozšířeny v populaci a jsou modifikovatelné. Řada „mírně“ zvýšených hodnot rizikových faktorů u jedince představuje vyšší riziko než výskyt jednoho rizikového faktoru. Manifestace aterosklerózy může být odlišná u pacientů se stejnými rizikovými faktory. U těchto pacientů můžeme pozorovat i rozdílnou odpověď na farmakologickou i nefarmakologickou terapii, v případě léčby obezity i na režimová opatření.

Přestože již byly definovány hlavní rizikové faktory aterosklerózy (Swann, 1999; WHO, 1988; Tunstall-Pedoe et al., 1999; Vartiainen et al., 1994), hypoteticky existují doposud neobjevené rizikové faktory, které akcelerují aterogenezi také.

Identifikace rizikových faktorů je významnou součástí epidemiologie KVO. Mezi významné dlouholeté studie, které identifikovaly RF KVO, se řadí longitudinální kohortová Framinghamská studie (Swann, 1999). Již po šesti letech pečlivého monitoringu Framinghamské populace došlo k identifikaci hlavních rizikových faktorů KVO: vysoký krevní tlak, vysoká hladina cholesterolu, kouření, obezita, diabetes mellitus a fyzická inaktivita. Výsledky Framinghamské studie byly použity pro evropská doporučení pro prevenci ICHS (Pyorala et al., 1994; Wood et al., 1998). Význam Framinghamské studie spočívá mimo jiné v tom, že sledovala více než 50 let obecnou populaci. Jako jedna z mála epidemiologických studií porovnávala výskyt rizikových faktorů KVO a prevalenci, incidenci a prognózu těchto onemocnění u mužů i u žen. Tím pomohla získat řadu poznatků o etiologii aterosklerózy a ICHS, informace o rizikových faktorech tohoto onemocnění a o možnostech prevence (Framingham Heart Study, 2014).

Další významnou studií v oblasti sledování RF KVO byla studie MONICA (WHO, 1988). Projekt WHO MONICA (MONItoring trends and determinants in Cardiovascular disease) měla za úkol zodpovědět klíčovou otázku poklesu úmrtnosti na KVO. Jednou z částí studie MONICA byl průzkum hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v České republice. Studií byly identifikovány tři významné RF KVO, které korelují s poklesem mortality na ICHS. Jedná se o kouření, krevní tlak a koncentraci celkového cholesterolu. Pokles krevního tlaku, celkového cholesterolu a kouření v populaci s největší pravděpodobností přispěl k významnému poklesu kardiovaskulární mortality (Vartiainen et al., 1994; Cífková et al., 2010).

Globální kanadská case-control studie INTERHEART (Macleod et al., 2005; McKee et al., 2005) identifikovala devět snadno měřitelných rizikových faktorů KVO:

- kouření
- koncentrace lipidů
- abdominální obezita
- hypertenze
- ovoce a zelenina (nedostatek)
- diabetes mellitus
- konzumace alkoholu
- pohybová inaktivita
- psychosociální faktory

Tyto RF jsou z 90 % příčinou vzniku akutního infarktu myokardu (AIM). To znamená, že 90% rizika AIM je preventabilní. Více jak 50 % těchto RF souvisí se stravovacími návyky. Význam abdominální obezity jako RF je dle této studie značně významný (Yusuf et al., 2004). Na základě studie EHES (European Health Examination Survey) z roku 2014 byly získány údaje o prevalenci RF chronických onemocnění v české populaci středního věku (25-64 let). Zjištěné výsledky (Tab. 1.2) ukazují na vysoký výskyt těchto RF a poukazují na nutnost jejich včasné detekce, prevence a léčby, nejlépe již v dětském věku.

Tab. 1.2: Prevalence rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v dospělé populaci (25-64 let) v %, studie EHES (zdroj: Čapková et al., 2016)

Rizikové faktory	Muži	Ženy
Hypertenze	47	26
Dyslipidémie	77	66
DM2T	9	6
Obezita	29	25
Kouření	27	24
Fyzická inaktivita	60	59
Prehypertenze	15	8
Prediabetes	25	25
Nadváha	43	31

Při posuzování vlivu RF na vznik KVO musíme brát v úvahu tu skutečnost, že u pacientů s kombinací různých RF se rizika nesčítají, ale násobí a že některé tyto RF vykazují vzájemný synergický účinek (Bureš, Horáček, 2003). Eliminací jednoho RF je možné jiné rizikové faktory „utlumit“ a tím snížit celkové riziko onemocnění (Vollmer, 2003). Metabolické rizikové faktory mají tendenci agregace a tím mohou u jedince akcelarovat vývoj aterosklerózy (Bencko, 2006). Hlavním spojovacím činitelem agregace RF se jeví inzulinová rezistence (IR). IR může představovat nejčastější populační příčinu chronických onemocnění. S IR jsou spojená onemocnění jako je metabolický syndrom, diabetes mellitus 2. typu i obezita. Obezita je epidemiologicky nejvýznamnější příčinou vzniku inzulinové rezistence.

Léčebné změny životního stylu spolu s intenzivní kombinovanou farmakoterapií směřují k normalizaci hlavních KV rizikových faktorů. Zajistí neutralizaci aterogenních mechanismů, zmírní zánět cévní stěny a výrazně sníží riziko nežádoucích KV příhod i potřebu revaskularizačních zákroků. Vzhledem k tomu, že většinu RF (dyslipidémie, nadváha, diabetes mellitus 2. typu) lze příznivě ovlivnit dietními opatřeními, lze pokládat nutriční intervenci za významnou část v prevenci a léčbě aterosklerózy. Údaje z randomizovaných studií a klinická zkušenost ukazují, že razantní multimodální léčba cílená na ovlivnitelné RF KVO u přiměřeně disciplinovaného pacienta dramaticky snižuje, a podle některých sdělení téměř eliminuje, výskyt kardiovaskulárních příhod (Bell, O'Keefe, Jellinger, 2008).

Obezita se z RF KVO považuje za odstranitelný faktor číslo 1, za ním následuje kouření. Je tedy zřejmé, že její prevence a léčba mají v celkové prevenci KVO, ale i jiných chronických onemocnění, prioritní význam.

1.2 Obezita

1.2.1 Epidemiologie a etiologie obezity

Obezita je multifaktoriálně podmíněné chronické metabolické onemocnění spojené se zmnožením tukové tkáně. Z epidemiologického hlediska se jedná o závažné onemocnění, které má celosvětově vzrůstající trend a rozměrů epidemie dosahuje nejen v rozvinutých, ale i v rozvojových zemích (WHO, 2000). V roce 2016 bylo na světě 1,9 miliardy (39 %) lidí s nadváhou, přičemž 650 miliónů (13 %) z nich bylo obézních. Počet obézních se od roku 1975 téměř ztrojnásobil (WHO, 2020) a je dnes vyšší než počet podvyživených. Obezita má v současnosti vyšší mortalitu než podvýživa. Prevalence obezity v Evropě je u mužů 10–20 % a 15–25 % u žen, přičemž téměř polovina populace trpí celkovou nadměrnou hmotností (obezita a nadváha) (James, Rigby, Leach, 2004). Obezita a nadváha má vzrůstající prevalenci i v dětské populaci a pro pediatry se toto onemocnění stává závažným problémem. Po značném nárůstu obezity koncem minulého století dochází v současné době k mírné stabilizaci, což je jistě velmi pozitivní trend vývoje. Na druhou stranu přibývá případů vyšších stupňů obezity (morbidní obezita), s výrazným zvýšením zdravotních komplikací. To se týká jak dospělé, tak i dětské populace.

Hlavním etiologickým faktorem vzniku primární obezity je pozitivní energetická bilance, tedy nerovnováha mezi příjmem a výdejem energie. V etiologii se uplatňuje působení vnějších i vnitřních (genetických) faktorů. Jedná se tedy o polygenní typ dědičnosti. V současnosti se odhaduje, že se genetické faktory podílejí na rozvoji obezity ze 40–70 % (Mastná, 2000; Hainer, 2011). Geneticky determinované faktory, které se podílí na vzniku a vývoji obezity, můžeme dělit na faktory související se základními živinami, faktory související s energetickým výdejem a faktory hormonální. Genetické faktory mohou determinovat i množství viscerálního tuku, a to až z 50 % (Hainer, 2003). Genetická predispozice k obezitě souvisí zejména k náchylnosti k tomuto onemocnění, nejde o dědičnost nemoci. Exprese genů je často ovlivněna životním stylem, zejména nevhodnou nutricí. Vnější faktory, které se podílejí na vzniku obezity, souvisí se současným životním stylem.

Mezi exogenní faktory se řadí zejména:

- stav výživy – konzumace jídel s vyšší energetickou hodnotou, nevhodně složená strava
- pohybová inaktivita – nedostatek denního pohybu, absence intenzivní fyzické aktivity
- psychosociální faktory
- sociálně-ekonomické faktory

Do kategorie sekundárně podmíněné obezity se řadí obezita navozená léky, obezita endokrinně podmíněná, monogenní obezity, syndromy provázené obezitou a obezita podmíněná jinými patogenními faktory (Hainer, 2011). Sekundární typ obezity se vyskytuje u méně než 10 % obézních pacientů. Při stanovování diagnózy je vždy zapotřebí ověřit a případně vyloučit možnost sekundárního typu obezity.

1.2.2 Diagnostika a léčba obezity

Ke klasifikaci obezity se u dospělých používá nejčastěji index tělesné hmotnosti (Body Mass Index, BMI) a vypočítává se jako poměr hmotnosti v kilogramech a druhé mocniny výšky v metrech (Aldhoon Hainerová, 2009; Svačina, 2010). Pro zpřesnění odhadu zdravotního rizika, spojeného s obezitou, se používají i jiné antropometrické parametry, jako například obvod pasu, poměr pas-výška (WHtR, waist-to-height ratio), nebo poměr pas-boky (WHR, waist-to-hip ratio). Hodnota obvodu pasu dobře koreluje s množstvím abdominálního tuku a odráží míru kardiometabolických rizik. K přesnější diagnostice je nutné stanovit i obsah tuku v těle a určit jeho rozložení v těle. Zde se používají metody měření kožních řas, bioelektrická impedance, referenční metody (hydrodenzitometrie) a různé zobrazovací metody. Další součástí vyšetření obézního pacienta je rodinná a osobní anamnéza, laboratorní vyšetření ve vztahu ke komplikacím obezity, stanovení energetické bilance, případně genetické vyšetření k vyloučení monogenních nebo polygenních příčin obezity (hlavně u monstrózní obezity). Vyšetření v obezitologii se provádí na různých úrovních péče o obézního pacienta. Ambulance praktických lékařů provádí pouze základní antropometrická a laboratorní vyšetření, včetně posouzení anamnestických rizikových faktorů, specializované obezitologické

ambulance a centra se specializují i na další metody analýzy obezity a přidružených komorbidit.

Léčba obezity je indikována v závislosti na věku, stupni a formě obezity, na přidružených komorbiditách, zdravotním a psychickém stavu pacienta. Jejím účelem je kromě redukce hmotnosti také snížení zdravotních, především metabolických rizik, které jsou s obezitou spojeny. Už snížení hmotnosti o 5-10 % znamená významné snížení rizik, zejména pozdějších metabolických komplikací (Fried, Svačina 2018). Součástí každé léčby obezity jsou intervence v podobě dietních a režimových opatření, včetně preskripce adekvátní pohybové aktivity. Další možností léčby jsou farmakoterapie a bariatrická léčba. Ty jsou indikovány jen za určitých podmínek, které musí pacient splňovat. Farmakoterapie – BMI \geq 30, ev. BMI \geq 27, pokud jsou zároveň přítomny nemoci spojené s obezitou (např. dyslipidémie, hypertenze, diabetes mellitus 2. typu), bariatrická léčba – BMI \geq 40 nebo s BMI \geq 35, pokud jsou přítomny ještě další přidružené choroby (např. diabetes mellitus 2. typu, hypertenze, ischemická choroba srdeční apod.).

Významnou součástí léčby je i kognitivně-behaviorální terapie (KBT). KBT terapie je krátkodobá, strukturovaná psychoterapie. Zaměřuje se na řešení konkrétních problémů a potíží, se kterými klient přichází za terapeutem, dále na dosahování specifických, předem stanovených cílů pomocí řady psychologických metod. Klient se těmito metodám za podpory terapeuta aktivně učí, aby byl po skončení terapie schopen tyto metody používat samostatně. KBT má v dietoterapii význam především ke dlouhodobému zvýšení úspěšnosti léčby. Měla by být praktikována zvláště při všech skupinových terapiích, v lázních a sanatoriích. KBT v pediatrii by měla být koncipována pro dětského pacienta i jeho rodinu současně.

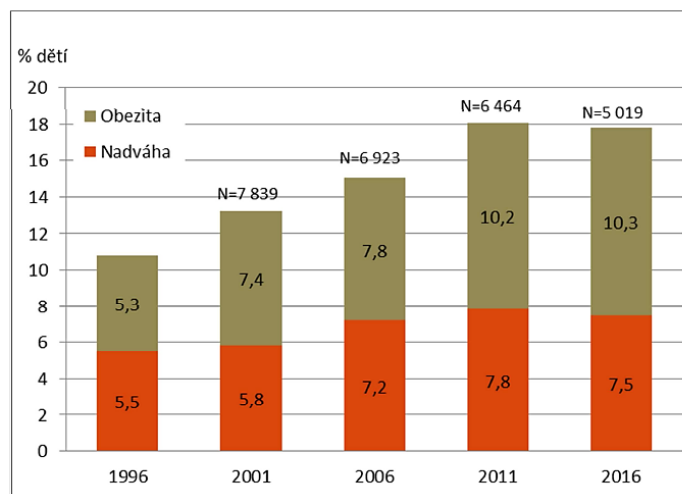
1.3 Dětská obezita

1.3.1 Prevalence dětské obezity

Epidemie obezity významně zasáhla i dětskou populaci. Jedná se o kategorie předškolních, školních i adolescentních dětí. Prevalence nadváhy a obezity se liší mezi jednotlivými regiony světa. Nárůst prevalence dětské obezity je zaznamenán ve většině průmyslově vyspělých zemích, ale posouvá se i do zemí s nižším ekonomickým příjmem, jako je například Afrika a Asie (Wang, Lobstein, 2006).

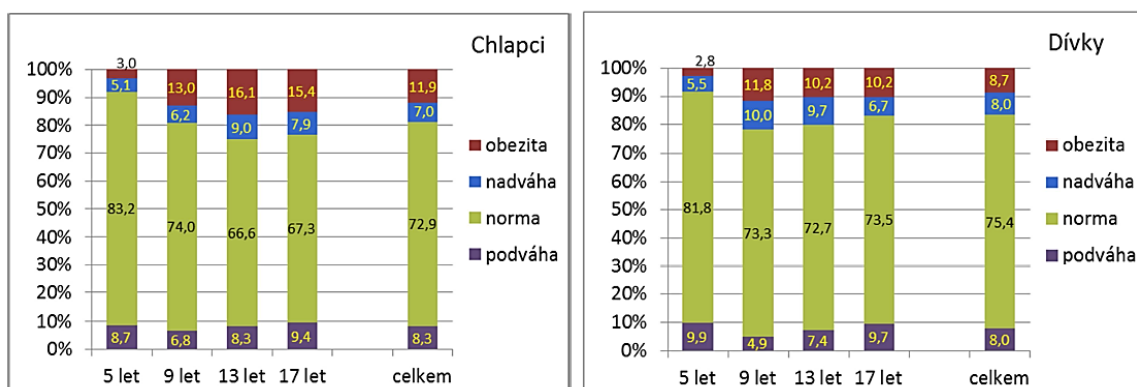
Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO, 2020) mělo v roce 2019 nadváhu nebo obezitu 38 milionů dětí mladších 5 let, v roce 2016 mělo nadváhu nebo obezitu více než 340 milionů dětí a dospívajících ve věku 5–19 let. Prevalence nadváhy a obezity u dětí a dospívajících ve věku 5-19 let dramaticky vzrostla z pouhých 4 % v roce 1975 na 18 % v roce 2016. Zatímco v roce 1975 bylo obézních méně než 1 % dětí a dospívajících ve věku 5-19 let, v roce 2016 bylo obézních dětí a adolescentů více než 124 milionů (6 % dívek a 8 % chlapců). Nárůst obézních dětí v Evropě již v roce 2004 přesáhl pesimistický předpoklad pro rok 2010 stanovený v osmdesátých letech minulého století (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001). Dle výzkumů trpí v ČR nadváhou každé čtvrté dítě, obezitou každé sedmé dítě a zastoupení extrémní obezity v dětské populaci je 4,7 % (Marinov, 2014). WHO uvádí prevalenci dětské obezity v ČR 9,7 %, prevalenci nadváhy 27,5 % (WHO, 2020).

Nárůst hmotnosti u dětí je spojen především s obdobím od 5 let do adolescence. Základ obezity už ale vzniká v kojeneckém a batolecím věku. K rozvoji pak dochází v růstovém urychlení (1 rok, 2-3 roky, 4-5 let, 11 let). V rámci monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí byla provedena studie „Zdraví dětí 2016“. Vývoj prevalence nadváhy a obezity byl sledován ve věkových kategoriích 5, 9, 13 a 17 let, mezi roky 1996-2016. K významnému nárůstu prevalence obezity došlo v letech 2006-2011. Mezi roky 2011 a 2016 již k nárůstu nedošlo a lze v tomto případě mluvit o stabilizaci vývoje. Stabilizace vývoje se týká především nadváhy. V případě obezity a zejména monstrózní obezity o stabilizaci hovořit nelze, protože případů zde stále přibývá, i když pomaleji. Vývoj prevalence nadváhy a obezity u dětí je znázorněn v grafu 1.1. Hodnoty BMI dle věku a pohlaví znázorňuje graf 1.2.



Graf 1.1: Vývoj prevalence nadváhy a obezity u dětí (věkové skupiny 5, 9, 13 a 17 let) mezi lety 1996 až 2016 (upraveno dle: Zdraví dětí, 2016)

V celém souboru bylo 8,1 % dětí s nízkou hmotností, normální hmotnost mělo 74,1 % dětí, nadváhu 7,5 % a obezitu 10,3 %. Vyšší než normální hmotnost měli častěji chlapci než dívky. Procento dětí se zvýšenou hmotností (tj. nadváha + obezita) nejvíce narostlo mezi 5. a 9. rokem.



Graf 1.2: Hodnoty BMI u chlapců a dívek dle věku (upraveno dle Zdraví dětí, 2016)

Podle nejnovější studie HBSC z roku 2019, kterou uvedlo MZd ČR, opět dochází k pomalému nárůstu dětí s nadměrnou hmotností. Jejich statistiky ukazují, že nadváhou trpí 15 % a obezitou 6 % dospívajících dětí ve věku 11-15 let. Nadváhou a obezitou častěji trpí chlapci než dívky. Třetina dětí si svou nadměrnou hmotnost nepřipouští (chlapci 41 %, dívky 29 %). V této věkové kategorii došlo ke zlepšení stravovacích návyků, zároveň pohybová aktivita je u těchto dětí nízká (Kalman, 2019; Kalman, 2011).

1.3.2 Etiopatogenetické faktory dětské obezity

Stejně jako u dospělých, je většina případů dětské obezity etiologicky primárního typu (prostá, primární obezita), tedy polygenně podmíněná. Pouze méně než 2 % případů obezity v dětském věku vzniká z jiných příčin, jako jsou endokrinopatie, v rámci genetických syndromů nebo v důsledku farmakoterapie (Marinov et al., 2012). Sekundární typ obezity se u dětí projevuje již od malička a při diagnostice je vždy zapotřebí tento typ obezity případně vyloučit. Rozvoj dětské obezity bývá pozvolný. Nárůst hmotnosti u dětí je podmíněn přítomností tří faktorů: obezitogenní genom, obezitogenní prostředí a pozitivní energetická bilance (Marinov et al., 2012).

Prostá obezita je determinována zejména životním stylem jedince, u dětí je významný vliv životního stylu rodiny. Genetická predispozice předurčuje danému jedinci vyšší náchylnost k obezitogenním faktorům vnějšího (obezitogenního) prostředí. V dětské populaci je tento genetický vliv 30-50 %, podíl exogenních vlivů je 50-60 %. Pokud se tedy dítě vyskytuje v rodině dvou obézních rodičů, na rozvoji obezity se podílí kromě jeho genetické výbavy zejména domácí prostředí, výživové a pohybové zvyklosti rodiny (rodičů), obliba různých typů potravin apod. Je tedy vysoká pravděpodobnost, že dítě, pocházející z této rodiny, bude také obézní. V některých případech je náročné léčit děti, které z těchto obezitogenních prostředí pocházejí. Řada z nich se účastní i lázeňské léčby, která je ve většině případech krátkodobě velmi úspěšná. Dlouhodobě však pro část pediatrických pacientů udržitelná není. Primární dětská obezita je podmíněna těmito faktory:

- genetická predispozice, BMI rodičů, etnikum
- životní styl dítěte (výživa a pohybová aktivita)
- vliv rodiny
- prenatální a perinatální vlivy
- psychosociální faktory
- sociálně-ekonomické faktory
- pestrý sortiment a dostupnost potravin
- expozice obrazkových médií
- reklama na nezdravé potraviny
- nedostatek spánku
- stres

Z těchto rizikových faktorů mají značný význam období prenatálního a perinatálního vývojového stádia dítěte. Tato období nebyla v dřívější době považována za významný faktor, který by se mohl podílet na rozvoji dětské obezity. Dnes už se jim věnuje podstatně větší pozornost, protože obezita se u dětí přesouvá již i do věku kojenců a batolat. V prenatálním období dochází k epigenetickým změnám, které mohou přispívat k rozvoji obezity dítěte. Klíčovým faktorem, který navozuje tyto změny, je stav výživy matky, ale i jiné faktory. Po narození si děti hlavní stravovací návyky osvojují zejména do věku 5 let, první tři roky jsou významné i pro správnou funkci metabolismu. Stravovací návyky jsou v tomto období ovlivňovány výhradně nebo zejména matkou, později může dojít ke zvýšené adipozitě i v důsledku nevhodného stravování již samostatnějšího dítěte (tzv. období „adiposity rebound“) (Prokopec, Bellisle, 1993; Dietz, 1997). Předčasný „Adiposity rebound“ vykazují obézní děti ve věku 5 let, oproti štíhlým jedincům ve věku 7-8 let. Nástup období adiposity rebound se posouvá v dětské populaci k nižšímu věku i s časem. Podobné změny jsou u dětí zaznamenány oproti minulému století i v celkové tělesné konstrukci, zejména výšce a také v otázce dřívějšího nástupu pubertálních změn.

Z prenatálních a perinatálních rizikových faktorů lze uvést následující:

- rizikové těhotenství
- zdravotní stav matky – výskyt DM2T, výskyt gestačního diabetes
- dlouhodobý stres v těhotenství
- kouření v těhotenství
- výživa matky v těhotenství
- hmotnost matky před otěhotněním a v těhotenství
- délka těhotenství
- porodní váha dítěte (oba extrémny)
- délka a intenzita kojení
- socio-ekonomické zázemí matky
- vzdělání matky

Závěry přehledu řady studií, sledujících vliv kouření matek v těhotenství na hmotnost jejich dětí, našly 1,5krát vyšší riziko nadváhy (Oken et al., 2008), riziko se zvyšuje i s počtem vykouřených cigaret (Kries et al., 2002). Kojení je naopak považováno za ochranný faktor rozvoje obezity v dětství (Arenz et al., 2004), ačkoli

důkazy jsou stále kontroverzní a mechanismy nejasné (Marseglia et al., 2015). Pozitivní přínos dostatečného kojení spočívá mimo jiné v dostatečném přívodu polynenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem. Ty se podílejí na časně diferenciaci CNS, inhibují tvorbu prozánětlivých cytokinů a indukují v CNS tvorbu receptorů pro dopamin a inzulin. Kojení se z těchto důvodů považuje za ochranný faktor, který snižuje riziko vývoje systémového zánětu a následně dalších onemocnění progredujících s věkem.

Už ve fázi kojeneckého věku může docházet k vytváření špatných stravovacích návyků kojence. K tomu dochází, pokud je dítě překrmováno jak mateřským mlékem (MM), tak i později kombinací mateřského mléka a příkrmů. Ve výživě kojenců a batolat se na nárůstu hmotnosti podílejí také náhradní kojenecké výživy a ovocné přesnídávky, které některé matky upřednostňují před domácí přípravou stravy. Tyto potraviny jsou pro děti celkově chuťově atraktivní, mohou obsahovat vyšší podíl cukrů, bílkovin i energie a děti si na nich mohou již v tomto věku budovat závislost. Běžnou stravu s nižším obsahem cukrů a méně chuťově atraktivní tak mohou v budoucnu odmítat. Dalšími rizikovými faktory ve výživě této věkové kategorie jsou slazené nápoje a sladidla obecně, nadměrná konzumace pečiva, rýžových cereálií aj. U dětí je v současné době považován vysoký příjem cukrů prostřednictvím různých druhů potravin a slazených nápojů za nejzávažnější nutriční a zdravotní riziko. Už v předškolním období mohou mít děti nedostatek pohybové aktivity a mohou být celkově negativně ovlivňováni rodiči v otázce životního stylu.

Výživa a životní styl dětí školního věku jsou ovlivněny dalšími zevními faktory, které se mohou podílet na rozvoji obezity. Těmi jsou snadná dostupnost potravin a nápojů (nutričně nevyvážených), sledování obrazovkových médií (televize, PC a jiná technická zařízení), nedostatek přirozeného denního pohybu (nedostatek běžné chůze a sportovních aktivit), nedodržování pravidelného režimu stravování (absence snídaně, oběda) a v neposlední řadě vliv reklamy. Problematika reklamy na nezdravé potraviny a nápoje, cílené na dětskou populaci, by měla být na úrovni výživové politiky a zejména v oblasti prevence dětské obezity řešena prioritně. U dětí ještě nelze opominout faktory psychosociální. Stres, pocity osamocení, nevšimavost okolí, nízké projevy uznání a zájmu ze strany rodičů, nedostatek koníčků a zájmů, introvertní chování či posměch spolužáků – těchto faktorů je celá řada a rozhodně je, jako možné determinanty rozvoje obezity, nelze opomíjet.

1.3.3 Diagnostika dětské obezity

Základním diagnostickým parametrem obezity u dospělých je výpočet BMI. Hodnocení samotného BMI u dětí použít nelze, neboť BMI se výrazně mění s věkem. Sledování hodnot základních tělesných charakteristik dětí a adolescentů je nejjednodušším způsobem posuzování jejich zdravotního a výživového stavu. Rychlé a názorné zobrazení tělesného vývoje dítěte během sledovaného období umožňují percentilové grafy. V praxi jsou užívány především grafy ukazující vztah konkrétního rozměru (výšky, délky, hmotnosti, obvodu hlavy aj.) nebo indexu (např. BMI) k věku. U dětí do pěti let lze použít grafy poměru hmotnosti k tělesné výšce, u starších dětí percentilové grafy BMI.

K nejdůležitějším růstovým grafům patří percentilové grafy BMI dle Bláhy a Vignerové (Bláha, 2002). Jsou výsledkem antropologických výzkumů v dětské populaci, prováděných Státním zdravotním ústavem ve spolupráci s Univerzitou Karlovou. Tyto celostátní výzkumy se provádí od roku 1951 v desetiletých intervalech, naposledy v roce 2001. Na základě 6. CAV (Celostátní antropologický výzkum) 2001 byly aktualizovány veškeré publikované růstové grafy, kromě grafů související s hmotností (hmotnost k tělesné výšce, hmotnost k věku, BMI k věku). Ty jsou konstruovány na základě 5. CAV 1991 (Bláha et al., 1993; Bláha et al., 2003). Důvodem je narůstající výskyt nadváhy v dětské a dospívající populaci. Aktualizace těchto grafů by znamenala posun kritických hodnot pro určení nadváhy a obezity k vyšším hodnotám.

Růstové grafy umožňují porovnat růst dítěte s hodnotami běžnými v celé populaci. Hodnota 50. percentilu ukazuje přibližně průměrnou hodnotu. Jedinci, jejichž hodnoty se pohybují v rozmezí 75. až 90. percentilu, jsou jedinci se zvýšenou hmotností, hodnoty těsně pod 90. a nad 90. percentilem znamenají nadměrnou hmotnost hraničící s obezitou, hodnoty nad 97. percentilem znamenají obezitu. U adolescentních chlapců je nutno přihlížet i k rozvoji svalové hmoty. Vyšší hodnoty BMI nemusí v těchto případech vždy znamenat zvyšující se podíl tělesného tuku. Při hodnotách BMI vyšších než 85 je zapotřebí provést další vyšetření, zejména na obsah a rozložení tělesného tuku.

Růstové grafy základních tělesných rozměrů jsou důležitou pomůckou v pediatrické praxi. Jsou využívány i v klinické praxi, zejména v diagnostice obezity, při léčbě růstových, endokrinologických a jiných poruch.

V době, kdy se zvyšuje procento obézních dětí v populaci, pomáhá jednoduché sledování základních tělesných parametrů včas odhalit chybné výživové návyky vedoucí k nadváze, obezitě nebo naopak k nízké hmotnosti. Hodnocení percentilových pásem je zobrazeno v tabulce 1.3.

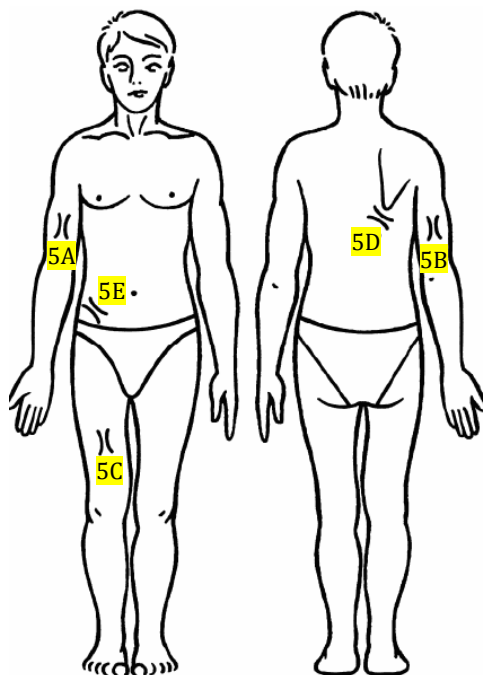
Tab. 1.3: Hodnocení dětské obezity dle percentilových pásem

Percentilové pásmo	Hodnocení dítěte
97 <	obézní
90-97	nadměrná hmotnost
75-90	robustní
25-75	proporcionální
10-25	štíhlé
< 10	hubené

Z dalších antropometrických metod se provádí měření obvodu pasu, boků, poměr pas/výška (WHtR), případně obvod paže nebo stehna. Nejvýznamnější je z těchto měření obvod pasu, související s abdominální obezitou a také poměr pas/výška. Při hodnocení BMI podle národních referenčních hodnot CAV (Vignerova a kol., 2006) byla nalezena poměrně velká skupina dětí, které byly z hlediska BMI v normě, ale měly rizikové rozložení tukové tkáně při hodnocení poměrem pas/výška ($WHtR > 0,5$). Jednalo se téměř o 25 % dětí. Prevalence nadváhy a obezity u dětí už téměř deset let stagnuje, to je významný posun. Důležitý rizikový parametr, zvýšený obvod pasu s výskytem 25 %, rozhodně stojí za pozornost. Měření obvodu pasu a výpočet WHtR může napomoci odhalit děti se zvýšenými zdravotními riziky.

Další metodou v rámci antropometrických vyšetření je měření kožních řas. Toto měření umožňuje stanovit podíl tukové složky, sledovat rozložení tuku v těle a zjištěné hodnoty kožních řas jsou také důležitým ukazatelem při hodnocení redukčního procesu. Tloušťka kožních řas se měří kalibrovaným přístrojem kaliper. U nás se používají dva typy kaliperů – typ Best a typ Harpenden. Pro obézní subpopulaci se používá typ Best pro širší rozpětí branží. Byla vypracována řada metod, kdy je pomocí regresních rovnic vypočítáno procento tuku. Jednotlivé metody se kromě samotného výpočtu liší i množstvím řas měřených na definovaných místech. V dětské antropometrii se u nás nejvíce používají regresní tabulky a rovnice podle Pařízkové (Pařízková, 1997).

Počet měřených kožních řas dle Pařízkové je 10, obvykle se měří 3-5 kožních řas. Růstové grafy kožních řas včetně metodiky jejich měření byly publikovány v roce 2001 (Vignerová, Bláha, 2001). Měření kožních řas se provádí dle této základní metodiky na pravé straně těla, na pěti místech (Obr. 1.2). Z naměřených hodnot se vypočítává součet čtyř kožních řas (biceps + triceps + subscapulare + suprailiacale) a odhad podílu tukové složky dle regresních rovnic (Vignerová, Bláha, 2001).



Obr. 1.2: Měření kožních řas u dětí; 5A kožní řasa nad bicipsem, 5B kožní řasa nad tricipsem, 5C kožní řasa na stehně, 5D kožní řasa subscapulare, 5E kožní řasa suprailiacale; (upraveno dle Vignerová, Bláha, 2001)

Měření kožních řas může být ovlivněno hydratací organismu a není vhodné u jedinců s vyšším stupněm obezity. Jde sice o nenákladnou a neinvazivní metodu, zároveň však toto měření vyžaduje zkušeného a zodpovědného vyšetřujícího, aby výsledky byly co nejpřesnější (Svačina, 2010; Hainer, 2003).

Součástí vyšetření pediatrického pacienta je podrobná rodinná a osobní anamnéza, se zaměřením na další rizikové faktory aterosklerózy či endokrinologické poruchy. V osobní anamnéze se mimo prodělaná onemocnění posoudí růstový graf dítěte a zjistí se jeho stravovací návyky v rodině i ve škole. V anamnéze se dále prověřuje možnost přidruženého onemocnění, prenatální a postnatální faktory, celkový stav výživy, případný výskyt poruch příjmu potravy, psychický stav, vývoj hmotnosti

v čase a náhled rodiče na hmotnost dítěte. Při vyšetření obézního dítěte je zapotřebí předem diagnostikovat, případně vyloučit sekundární příčiny obezity, včetně genetických syndromů, u kterých se přistupuje k odlišné léčbě a mají zároveň jinou prognózu (Baker et al., 2010). Děti se sekundárním typem obezity jsou malého vzrůstu a často mají opožděný nebo normální kostní věk. Naproti tomu děti s primární obezitou jsou vyšší a často mají zrychlený růst ve spojení s pokročilejším kostním věkem.

Vyšetření dětí s obezitou by se mělo také soustředit na onemocnění spojená s obezitou, jakými jsou diabetes mellitus 2. typu, hypertenze, hyperlipidémie, spánková apnoe, ortopedické a respirační komplikace a psychiatrické poruchy. U každého dítěte s nadváhou či obezitou je zapotřebí vyšetřit markery lipidového metabolismu (HDL-C, LDL-C, TG) a inzulinové rezistence. Vyšetření lipidového metabolismu je součástí prevence a včasné léčby dyslipidémie. V rodinné anamnéze se často vyskytuje infarkt myokardu (IM), obezita, hypertenze, ateroskleróza nebo CMP (Kytarová, Hainerová, Zamrazilová, 2013). Pro průkaz existence inzulinové rezistence se vyšetřuje hladina glykémie nalačno, inzulinémie, případně glykovaný hemoglobin - HbA1c. Z dalších laboratorních testů se stanovují endokrinní ukazatele a jaterní testy (Kytarová, Hainerová, Zamrazilová, 2013). Někteří odborníci doporučují provést základní soubor vyšetření (tj. glykémii nalačno, koncentraci inzulinu a lipidogram) u dětí s BMI vyšším než 85. nebo 95. percentil ke zhodnocení, zda nejsou přítomny běžné komorbidity. Koncentrace glukózy nalačno $> 5,55$ mmol/l je považována za ukazatele porušené glukózové tolerance a koncentrace > 7 mmol/l znamená diagnózu diabetu. Vyšetření glykémie nalačno je doporučováno při BMI nad 85. percentilem a výskytu dvou z těchto rizikových faktorů: rodinná anamnéza DM2T u příbuzných, jiný než bělošský původ, známky IR (například hypertenze, dyslipidémie a syndrom polycystických ovarií). To se týká dětí starších deseti let. Koncentrace TG nalačno je u obezity často zvýšená a považuje se za časnou známku metabolického syndromu. Děti s koncentrací TG $> 2,26$ mmol/l by měly být sledovány a měly by u nich být provedeny jaterní testy, protože nealkoholická steatóza jater je typicky asymptomatická. Z dalších laboratorních parametrů se stanovuje kyselina močová, z hormonů hladina volného T4 a TSH k vyloučení hypotyreózy. Při podezření na hyperkortikalismus je nutný sběr moči za 24 hodin ke stanovení volného kortizolu a provedení dexametazonového supresivního testu. Jen malá část dětí s nadváhou potřebuje laboratorní vyšetření k vyloučení sekundární příčiny obezity. Genetická vyšetření a zobrazovací metody se používají pouze v indikovaných případech.

Za kritický věk pro vznik obezity se považuje 5. rok života a adolescence. V tomto období je zapotřebí sledovat pediatrem BMI důkladněji a na nebezpečí vzniku obezity upozornit již při BMI nad 75. percentil (Barlow, 2007).

1.3.4 Léčba dětské obezity

Léčba zdravotních následků dětské obezity je dlouhodobý a obtížný proces, nicméně se předpokládá, že následky způsobené dětskou obezitou mohou být ve značné míře reverzibilní. Cílem terapie by mělo být přiblížení se 75. percentilu na vývojové věkové křivce BMI. Za úspěch však můžeme považovat i pomalý trvalý pokles hmotnosti o 10 % (Urbanová, 2008). Tento pokles podstatně snižuje všechny rizikové faktory předčasné aterosklerózy i kardiovaskulárního onemocnění v dospělosti, jak vyplývá ze studií. Nadměrná energetická restrikce a výrazný váhový úbytek je u dětí nežádoucí, protože v tomto období u nich probíhá růst a vývoj. U dětí mladších sedmi let, bez zdravotních komplikací, je cílem léčby obezity spíše udržení stávající hmotnosti. K úpravě BMI dojde postupně s narůstající výškou. Hmotnostní úbytek je doporučen až u dětí starších sedmi let, a to 0,5-1 kg/měsíc (dospívající 1-2 kg/měsíc).

S léčbou dětské obezity je nutné začít vždy co nejdříve, ještě před obdobím adolescence. Léčebný postup se volí dle stupně obezity, věku dítěte, případně dle přidružených komorbidit. Příznivý účinek léčby je především u programů, které používají v léčbě obézních dětí komplexní intervence zacílené na změnu chování. U dětí se vždy upřednostňuje nefarmakologická intervence v podobě zavedení režimových opatření, případně včetně psychiatrické intervence. Intervence spočívá ve změně životního stylu, zejména z hlediska výživy a stupně fyzické aktivity.

Dětská obezita se léčí ambulantně prostřednictvím pediatrů. U závažnějších případů může pediatr předat dítě do péče obezitologů, lze zvolit i lázeňskou léčbu, případně jiná zařízení typu sanatorií. Děti mohou společně s rodiči navštěvovat i různé kurzy zaměřené na redukci hmotnosti. Lázeňská léčba je navržena pediatrem a posuzována revizním lékařem příslušné zdravotní pojišťovny. Je určena dětem 3-18 let, mladší děti s možností doprovodu rodičů. Délka pobytu je obvykle 4-6 týdnů. Během pobytu si děti osvojují správné stravovací návyky, věnují se celodenně pohybovým aktivitám, součástí je i školní vyučování. Některá lázeňská zařízení mají zahrnuté v programu i KBT pod vedením odborníků. V lázeňských zařízeních jsou

obézní děti edukovány kvalifikovaným personálem. Během pobytu by si měly osvojit nové stravovací návyky, ochutnat nové druhy potravin a naučit se jíst jinak než v domácím prostředí, které jim zčásti obezitu navodilo. Podobně je tomu i se zaváděním pohybové aktivity do denního režimu lázní. Lázeňská léčba, jak je patrné z výsledků práce, je úspěšná a vede k redukci hmotnosti u dětí. Děti si většinou dokonce „nový typ stravování“ a pravidelnou pohybovou aktivitu oblíbí. Problematický je však návrat dětí do rodinného prostředí. Jen části těchto pacientů se podaří udržet dosaženou hmotnost. V lázních by měli být ideálně přítomni i rodiče (podle věku dítěte), aby byli edukováni i oni a aby mohli v dodržování režimu následně spolu s dětmi pokračovat doma (Matoulek, 2014). Při propuštění dětí je zapotřebí tyto pacienty dostatečně edukovat a poskytnout jim i jejich rodičům dostatek edukačních materiálů. Udržení redukce hmotnosti docílené v lázních je třeba podpořit adekvátní následnou obezitologickou péčí v místě bydliště dítěte a za nezbytné spolupráce rodičů (Machová, Kubátová, 2015).

V indikovaných případech dětské obezity se přistupuje k léčbě farmakologické a bariatrické (McGovern et al., 2008). V dětském věku je tato léčba zcela výjimečná, u adolescentů by ji měl indikovat dětský obezitolog. Podávání antiobezitik je u nás doporučováno od 18 let věku. V zemích, kde je povoleno jejich podávání i dospívajícím, mají pouze doplňovat intervenci založenou na režimových opatřeních, nikoliv je zcela nahradit. Jiná situace je u pediatrických obézních pacientů s přítomnou komorbiditou. Zde se k farmakoterapii příslušnými léčivy v indikovaných případech přistupuje. Týká se to především léčby hypertenze a dyslipidémie, syndromu polycystických ovárií a dále všech endokrinních a metabolických onemocnění. Chirurgická léčba představuje nejefektivnější způsob redukce tělesné hmotnosti. U dětí a dospívajících se téměř nepoužívá. Na druhou stranu, v současné době přibývá případů morbidní obezity u dětí, takže je pravděpodobné, že se tento druh léčby v pediatrii bude více uplatňovat. Chirurgická léčba je indikována pouze u adolescentů s $BMI \geq 40$ s vážnými komorbiditami.

Kognitivně behaviorální terapie (KBT) byla vyvinuta psychology jako účinná redukční terapie u dospělých jedinců. Pozitivních výsledků terapie je dosahováno i u dětí a adolescentů. K hlavním cílům KBT patří vytváření systematického pozitivního postoje k vlastnímu tělu. KBT se provádí jak individuálně, tak skupinově. Osvědčená je i metoda smíšené skupiny, tedy skupina tvořená dětmi s nadváhou společně s dětmi s normální hmotností, ale s jinými zdravotními problémy. Skupinové terapie lze

praktikovat hlavně v lázeňských a léčebných zařízeních, z ekonomického hlediska to není v každém zařízení možné. Některá zařízení však pracují s psychoterapeuty běžně.

V souvislosti s dětskou obezitou je nutno zdůraznit, že prevence je podstatně účinnější než samotná léčba tohoto onemocnění. Obezita je jedno z mála onemocnění, v jehož terapii je úloha lékaře pouze nápomocná a pokud nezískáme ke spolupráci především dítě, ale i celou rodinu, stává se její léčba neúspěšnou a představuje do budoucna vysokou ekonomickou zátěž. Spolupráce rodičů je u dětských pacientů nezbytností, bohužel se jeví jako nejvíce problematickou oblastí léčby. Rodiče by měli více dbát na zásady zdravé výživy při přípravě jídel a zároveň by měli mít povědomí o celodenním příjmu potravin svých dětí. Důležitý je i aktivní podíl rodičů na organizování volného času dětí, včetně zajištění dostatečné fyzické zátěže na úkor sedavých aktivit, včetně limitování času stráveného u televize a jiných médií.

Dietní opatření při léčbě dětské obezity

Dietní intervence jsou nedílnou součástí preventivních opatření i léčby většiny onemocnění, tedy včetně obezity a přidružených komorbidit. Jednou z příčin souběžných epidemií obezity a DM2T je vysokoenergetická, nutričně nevyvážená strava s vysokým obsahem průmyslově zpracovaných potravin, polotovarů a pochutin. Strava s vysokým obsahem jednoduchých sacharidů (cukrů) a nasycených (SFA) a trans tuků (TFA) způsobí bezprostřední nárůsty koncentrací glukózy, triglyceridů, chylomikronů a zbytkových lipoproteinů, což je provázeno odpovídajícími vzestupy intenzity oxidačního stresu a zánětu v organismu. Uvedený stav, označovaný jako postprandiální dysmetabolismus, je nezávislým prediktorem budoucího výskytu KV příhod a bývá běžně spojen s inzulinovou rezistencí, s metabolickým syndromem a s obezitou (O'Keefe et al., 2008). Pro děti jsou v rámci prevence a léčby obezity i různých metabolických onemocnění dietní doporučení velmi podobná jako pro dospělou populaci (množství živin a energie je přizpůsobeno věku, zdravotnímu stavu a stupni obezity dítěte).

V rámci těchto doporučení zůstává základem:

- přiměřený energetický příjem stravy (dle věku, stupně obezity, intenzity pohybové aktivity)
- snížený příjem tuků 25-30 %
- snížený příjem nasycených tuků SFA do 10 %, TFA do 2 %
- dostatečný příjem nenasycených mastných kyselin (MUFA, PUFA, zejména kyseliny olejové a omega 3 MK)
- snížený příjem cukrů, zejména přidaných (do 10 %)
- celkový příjem sacharidů do 55 % (hlavně polysacharidy)
- dostatečný příjem kvalitních bílkovin (včetně rostlinných) 15-20 %
- dostatečný příjem vlákniny (věk + 5 g/den)
- dostatečný příjem ochranných faktorů z přirozených zdrojů potravin – zejména z ovoce a zeleniny (200/400 g/den)
- kontrola příjmu soli a aditiv
- pitný režim

V dětské populaci je zapotřebí zaměřit výživu dětí především k osvojení si vhodných stravovacích návyků. To se týká nejen složení stravy, ale i samotného stolování a také pravidelného režimu stravování. Edukace by měla probíhat pozitivně, s eliminací přísných restrikcí. Děti by měly pravidelně snídat, obědovat ve škole a večeřet doma s rodiči. Snídaně se u dětí považuje v rámci prevence obezity za velmi důležitou. Některé děti nejsou schopné snídat v brzkých ranních hodinách před odchodem do školy. V tomto případě by se měly nasnídat ve škole, ještě před vyučováním. Děti by se měly vyvarovat nákupu vlastních potravin (pochutin), jídel typu fast food, cukrovinek, slaných výrobků a slazených nápojů. Obliba luštěnin, ryb, ovoce a zeleniny je u dětí stále nízká. Tento trend souvisí se stravovacími návyky v rodině. Podobná situace je i s pitným režimem. Některé děti odmítají pít čistou vodu, jsou zvyklé na slazené nápoje v podobě limonád a ovocných šťáv. V rámci dietního režimu je dětem doporučována pouze voda, neslazené čaje, případně ředěné ovocné šťávy (džusy).

V současnosti většina dětských obezitologů doporučuje jen mírné omezení energetického příjmu a nutričně vyváženou, věku přiměřenou dietu. Správná dieta musí zohledňovat také chuťové preference, jídelní zvyklosti a samozřejmě energetický výdej

pacienta. Dlouhodobá bezpečnost nízkenergetických (typu VLED), nebo nízkosacharidových diet nebyla u dětí dostatečně studována a nelze ji pro tuto věkovou kategorii v rámci léčby obezity doporučit.

Pohybová aktivita při léčbě dětské obezity

V případě obézních dětí se při léčbě obezity i jejich komorbidit doporučuje a také zavádí především pravidelná pohybová aktivita, která je u této části populace zvláště účinná. Děti si musí průběžně získávat pozitivní vztah k pohybové aktivitě, ať běžnému dennímu pohybu, tak ke sportu. Podpora rodičů (motivace, zabezpečení sportoviště, sportovní výbavy, popřípadě trénink dětí) jednoznačně zvyšuje u dětí zájem o sport (Gustafson, Rhodes, 2006). Kromě začleňování pravidelných sportovních aktivit je pro ně důležitý i přirozený pohyb během dne, který je dnes u většiny dětské populace na nízké úrovni. V doporučeních se upřednostňují zejména aerobní aktivity, zčásti doplněné odporovým tréninkem. Velmi důležité je i omezování času stráveného u televize a jiných obrazovkových médií. Tento faktor se významně podílí na snížené pohybové aktivitě, na zvýšeném příjmu energeticky bohatých potravin, snižuje se množství spánku, zvyšuje se vliv reklamy na děti, stres, obezita i KV riziko.

Je zjevné, že pravidelné cvičení, je-li provázeno příznivým ovlivněním většiny potvrzených KV rizikových faktorů, pravděpodobně taktéž nezávisle zajišťuje pokles KV rizika. Pravidelná pohybová aktivita zlepšuje zejména inzulinovou senzitivitu, kompenzaci diabetu a hypertenzi (Snowling and Hopkins, 2006). Dále má pozitivní vliv na endoteliální dysfunkci, snižuje zánět, urychluje lipolýzu a redukci hmotnosti, zlepšuje stav pohybového a svalového aparátu a v neposlední řadě zlepšuje psychický stav, který bývá u obézních (i dětských) pacientů narušen. Účinek pohybové aktivity na hladiny lipidů není zcela jednoznačný. Pokud ke zvýšení hladin HDL a poklesu TG dojde, pak tyto účinky jsou malé a pohybují se v rozmezí 3–5 %. Bývají zesíleny současnou redukcí hmotnosti (Leon and Sanchez, 2001). Dle současných studií je předmětem výzkumu v této oblasti především sledování změn hladin VLDL, TG a HDL v závislosti na pohybové aktivitě. Výsledky se liší v závislosti na pohlaví, věku, intenzitě a pravidelnosti pohybové zátěže a také na BMI, svalové hmotě a trénovanosti jedinců.

Pozitivních efektů pravidelné pohybové aktivity na zdraví člověka je celá řada. V rámci prevence KVO jsou podstatné především výše jmenované účinky na jednotlivé složky metabolického syndromu. Už po měsíční intervenci, jejíž součástí je i intenzivní

denní pohybová aktivita u obézních pediatrických pacientů v lázních, dochází ke zlepšení těchto parametrů. Není přesně známo, do jaké míry se na zlepšení těchto parametrů podílí dietní opatření a do jaké míry preskripce pohybové aktivity. Obě tyto složky jsou ale každopádně nedílnou součástí léčby, vzájemně se doplňují a urychlují celý proces redukce hmotnosti a zlepšení metabolických parametrů. Děti navíc mohou stimulovat k přechodu na „nový životní styl“, což by mělo být hlavním přínosem léčby. Terapie obezity u dětí má potenciál velké efektivity zejména proto, že stravovací návyky, metabolické pochody a pohybové návyky, které vedou k rozvoji obezity, nejsou u dětí fixovány a lze je při patřičné důslednosti zvrátit žádoucím směrem (Marinov, Pastucha, 2012).

1.3.5 Komplikace dětské obezity

Největším rizikem dětské obezity je její transport do dospělosti a celkové zvyšování morbidity i mortality v dospělém věku. Předškoláci s nadváhou mají asi 25% pravděpodobnost nadváhy v dospělosti, obézní děti 50-70% pravděpodobnost obezity v dospělosti. U adolescentů je tato pravděpodobnost dle průzkumů také téměř 70 % (Gordon-Larsen, 2007). Mezi nejzávažnější komplikace dětské obezity se řadí následky spojené s metabolickými změnami podmiňující akceleraci aterosklerózy, hypertenzi, DM2T a rozvoj KVO. Zkrácení délky života je spojené především s časnou manifestací některé z forem KVO. K manifestaci komplikací obezity může dojít už během dětství. Mezi klasické následky dětské obezity se řadí změny vyvolané fyzikálním působením nadměrné zátěže. Jsou pozorovatelné změny na skeletu i svalovém aparátu. Obezita snižuje u dětí pohybovou zdatnost a obratnost a podílí se tak i na incidenci dětských úrazů.

Obezita se u dětí podílí i na jiných typech onemocnění, mezi které patří:

- respirační komplikace
- gastrointestinální a hepatobiliární onemocnění
- endokrinní poruchy
- renální komplikace
- onkologická onemocnění
- poruchy kosterního a svalového systému
- poruchy růstu, posun adiposity rebound do nižšího věku
- poruchy sexuálního vývoje, urychlení nástupu puberty
- modifikace puberty u chlapců
- kožní onemocnění
- psychosociální poruchy a další

1.4 Obezita a kardiovaskulární riziko

1.4.1 Tuková tkáň

Funkce tukové tkáně

Tuková tkáň je komplexní orgán tvořený celou řadou různých buněčných typů. Z histologického i morfologického hlediska jí řadíme mezi pojivové tkáně. Jsou zde zastoupeny především adipocyty, tedy vlastní buňky tukové tkáně, dále endoteliální a imunokompetentní buňky, nervové buňky, preadipocyty, fibroblasty, lymfocyty, granulocyty a mnoho dalších komponent (Cinti, 2005). Všechny buňky tukové tkáně se navzájem ovlivňují a společně, jako tkáň, hrají důležitou systémovou roli, která je v současnosti významným tématem mnoha studií.

Tuková tkáň je mezenchymálního původu a adipocyty se diferencují z preadipocytů v závislosti na pohlaví, věku a exogenních faktorech. Akumulace tukových buněk je determinována rovnováhou mezi lipogenezí a lipolýzou (Kersten, 2001). Adipocyty tvoří dominantní složku tukové tkáně (asi polovinu) a jsou nejvýznamnější součástí této tkáně. Syntetizují TG a ukládají je ve formě jedné velké tukové kapky nebo ve formě více menších kapek. Tuková tkáň má v organismu několik významných funkcí. Z těch dříve identifikovaných se jedná o tyto funkce:

- zásobárna energie (TG), průběh lipolýzy a lipogeneze
- tepelně-izolační funkce
- mechanická ochrana vnitřních orgánů
- endokrinní funkce
- místo ukládání lipofilních toxinů, léků a lipofilních vitamínů
- konverze některých hormonálních prekurzorů na aktivní hormony

Nárůst obezity a komorbidit s ní spojených vedl k dalším novým výzkumům v této oblasti. Tuková tkáň je v současné době chápána především jako významný endokrinní orgán, který uvolňuje do oběhu kromě mastných kyselin i celou řadu biologicky aktivních látek – adipokiny, růstové faktory, enzymy a proteiny. Adipokiny jsou v tukové tkáni tvořeny nejen samotnými adipocyty, ale i složkami stromavaskulární frakce, zejména makrofágy. Adipokiny významně ovlivňují inzulínovou senzitivitu v tukové tkáni, játrech i kosterních svalech a podílí se tak na regulaci množství tuku a energetické rovnováže, i na kontrole metabolismu v dalších tkáních.

Ovlivňují zejména metabolismus cukrů a tuků, regulují imunitní odpověď, krevní tlak, homeostázu i reprodukční funkce. Působení adipokinů je autokrinní, parakrinní a endokrinní.

Při obezitě dochází ke zvýšenému ukládání TG s následnou hypertrofií adipocytů (Spalding et al., 2008). V další fázi ukládání tuku dochází k tzv. ektopickému ukládání tuku mimo tukovou tkáň. Ektopické ukládání vede k rozvoji inzulínové rezistence, případně ke zhoršení inzulínové sekrece a zvýšené apoptóze beta-buněk pankreatu (Ravussin, Smith, 2002). Obsah triglyceridů v adipocytech kolísá v závislosti na změnách nutričního stavu. Adipocyty u obézních osob jsou větší ve srovnání se štíhlými jedinci a vyznačují se sníženou senzitivitou na inzulín. Rovněž je pro ně typická endokrinní dysfunkce, tzn. nadprodukce metabolicky škodlivých prozánětlivých faktorů a snížená produkce proti-zánětlivých faktorů (Hainer, 2011; Reitman et al., 1999; Curat et al., 2006).

Obezita je spojena s chronickým subklinickým zánětem. K tomu dochází v důsledku zvýšené infiltrace imunokompetentních buněk, především makrofágů a lymfocytů, do tukové tkáně a následné produkci prozánětlivých cytokinů. Pro tento typ zánětu je typická zvýšená produkce prozánětlivých faktorů (především tumor nekrotizující faktor α (TNF- α), interleukin (IL) -1 β a-6 a dalších. Subklinický zánět v tukové tkáni dále přispívá k rozvoji inzulínové rezistence a diabetes mellitus 2. typu (Sethi, Vidal-Puig, 2007; Wellen, Hotamisligil, 2003). Z dalších funkcí tukové tkáně je nutné zmínit její význam při konverzi některých hormonálních prekurzorů na aktivní hormony a také její úlohu při ukládání lipofilních toxinů a léků. V lidské tukové tkáni je například tvořen hormon kortizol. Zvýšená produkce kortizolu ve viscerální tukové tkáni obézních jedinců může mít zásadní význam při vzniku jaterní IR a DM2T. Tuková tkáň je také hlavním zdrojem estrogenů u postmenopauzálních žen a také místem konverze tyroxinu na účinnější trijódtyronin.

V tukové tkáni dochází k bioakumulaci některých xenobiotik, především farmak a kontaminantů životního prostředí. Jedná se o lipofilní látky se značnou perzistencí a akumulací schopností. Nejvýznamnější z nich je skupina perzistentních organických polutantů (POPs), které se nachází ve všech složkách životního prostředí, migrují a kumulují se běžně v organických lipofilních materiálech. U člověka se setkáváme s chronickou perorální i inhalační expozicí těmto xenobiotikům, s řadou toxických i karcinogenních účinků. Význam těchto látek spočívá v jejich potenciální interakci s řadou funkcí a regulačních procesů v tukové tkáni. Předpokládá se, že některé lipofilní

kontaminanty typu PCB po kumulaci v tukové tkáni mohou ovlivňovat její metabolické a endokrinní funkce: mohou se přímo vázat na androgenní či estrogenní receptory, ovlivňovat diferenciaci či endokrinní funkci adipocytů, interferovat s ukládáním lipidů či dalšími metabolickými funkcemi adipocytů. Při rychlém hubnutí a masivním úbytku tukové tkáně může navíc dojít k vyplavení těchto látek z adipocytů, a to může mít v konečném důsledku vliv na další systémové procesy. Metabolické vlastnosti a sekreční funkce tukové tkáně se liší v závislosti na typu adipocytů, na jejich anatomickém uložení a na celkovém množství tukové tkáně.

Typy tukové tkáně

Obecně jsou rozlišovány dva hlavní typy tukové tkáně: *bílá tuková tkáň (WAT)* a *hnědá tuková tkáň (BAT)*. Oba typy se liší funkcí, lokalizací v těle, morfologickou stavbou, ale i regulací a mají společný pouze původ z mesenchymálních kmenových buněk. Nověji se hovoří ještě o *běžové tukové tkáni (brown-in-white)*. Z metabolického hlediska je důležité rozlišovat jednotlivé typy bílé tukové tkáně. Jedná se o *subkutánní (SAT)* a *viscerální (VAT)* typ tukové tkáně.

Bílá tuková tkáň

Bílá tuková tkáň je tvořena hlavně buňkami s jednou tukovou kapénkou a malým množstvím mitochondrií. Adipocyty bílé tukové tkáně patří mezi největší buňky lidského těla (průměr 50-150 μm). Bílá tuková tkáň slouží především jako zásobárna energie (koncentrované v TG), tepelný izolátor a ochrana vnitřních orgánů. Představuje největší endokrinní tkáň v organismu. Kromě mastných kyselin produkuje mnoho faktorů - adipokinů, růstových faktorů, proteinů a enzymů. Také exprimuje řadu genů kódujících receptory pro tyto faktory. Její hmotnost a metabolické vlastnosti závisí zejména na celkové energetické bilanci a na stavu nutriční. U žen tvoří 25-30 % tělesné hmotnosti, u mužů pak 15-20 % (Vítek, 2008). Nárůst bílé tukové tkáně je spojený s hypertrofií i s hyperplasií adipocytů. Hyperplazie adipocytů, která se vyskytuje jako odpověď na energetickou nerovnováhu především v dospívání, přispívá k nárůstu tukové tkáně velmi výrazně (Spalding et al., 2008). Bílá tuková tkáň přímo ovlivňuje plazmatické koncentrace mastných kyselin, které jsou z ní vyplavovány. Vlastnosti bílé tukové tkáně se významně liší dle lokalizace v těle. Viscerální tuková tkáň (VAT) obklopuje vnitřní orgány v dutině břišní, nebo se ektopicky ukládá v jiných orgánech.

Představuje zhruba 10-20 % tuku u mužů; v případě žen to je kolem 5-8 % (Ibrahim, 2010). Hromadění viscerální tukové tkáně v oblasti dutiny břišní a mezihrudí je označováno jako androidní (centrální, abdominální, typ jablko) obezita. Vyskytuje se hlavně u mužů, ale její výskyt je pozorován i v ženské populaci. Zde je považována za jeden z rizikových faktorů karcinomu prsu. Ukládání tuku v oblasti boků a hýždí je označováno jako gynoidní obezita. Vyskytuje se hlavně u žen, u mužů jen ojediněle.

Viscerální tuk u androidní obezity je považován z hlediska metabolických a kardiovaskulárních komplikací obezity za rizikovější než nárůst tukové tkáně subkutánně (Abate et al., 1996; Després, 1993). Viscerální tuková tkáň je ve srovnání se subkutánní tukovou tkání více infiltrována makrofágy a produkuje více prozánětlivých a metabolicky škodlivých faktorů (IL-6, PAI 1, TNF a jiné) (Curat et al., 2006). Adipocyty z viscerální tukové tkáně vykazují vyšší míru inzulínové rezistence oproti subkutánnímu tuku a mají i vyšší lipolytickou aktivitu, což zvyšuje uvolňování volných mastných kyselin do oběhu. Jsou viscerálním tukem uvolňovány přímo do portálního systému, mají tedy větší vliv na jaterní metabolismus než adipokiny z podkožního tuku, jež jsou uvolňovány do systémového oběhu. Obezita abdominálního typu s převahou viscerálního tuku je celkově považována za významný rizikový faktor pro rozvoj řady onemocnění, jako je hypertenze, dyslipidémie, inzulínová rezistence, diabetes mellitus 2. typu, steatóza jater a další.

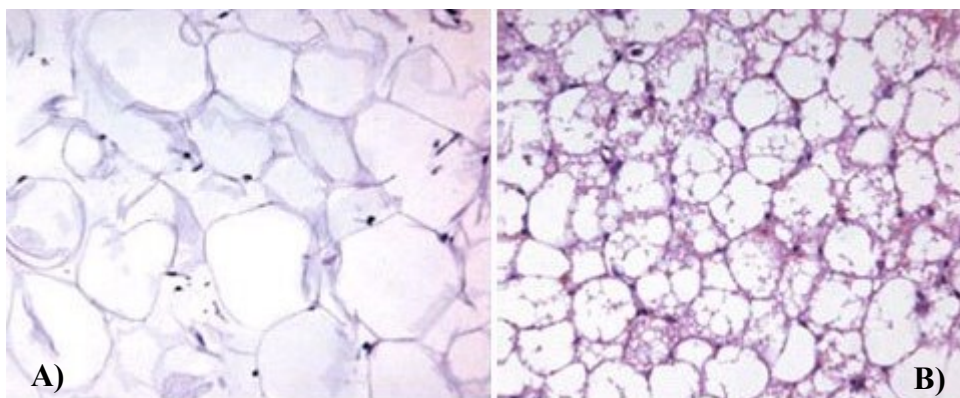
Subkutánní tuková tkáň (SAT) se nachází v podkoží. Nejvíce podkožního tuku se ukládá v oblasti stehen, hýždí a anteriorní abdominální stěny. Převaha podkožního tuku je typická spíše pro gynoidní typ obezity. Subkutánní tuk představuje zhruba 80 % tukových zásob (Ibrahim, 2010). Slouží jako tepelná izolace organismu, představuje zdroj energie při hladovění (depotní tuk) a plní i metabolické a endokrinní funkce. Metabolické a KVO riziko subkutánního tuku je nižší než riziko viscerálního tuku.

Hnědá tuková tkáň (BAT)

Pro hnědou tukovou tkáň jsou typické adipocyty s malými tukovými kapénkami a velkým množstvím mitochondrií specializovaných na adaptivní termogenezi. Bohaté prokrvení mitochondrií dává buňkám hnědou barvu. Hnědá tuková tkáň se vyskytuje především u novorozenců, kde tvoří až 5 % celkové tělesné hmotnosti. Pomáhá jim udržovat tělesnou teplotu. Její množství po prvním roce života rychle klesá, v dospělosti je její množství zanedbatelné, ne však nulové (Lüllmann-Rauch, 2012). U obézních jedinců je redukce hnědé tukové tkáně významnější než u štíhlých jedinců. Dnes už je

zřejmé, že člověk má záložní zdroje hnědého tuku, které jsou rozložené v bílém tuku v podobě nepatrných struktur. Jedná se o relativně malá množství, přesto dnes považovaná za významná pro udržení zdravého metabolismu dospělých. Hnědá tuková tkáň je lokalizována u dětí především v oblasti páteře, podél horní části míchy a směrem k ramenům. U dospělých ji lze nalézt v oblasti krku, kolem páteře, klíčních kostí a cév.

BAT má některé funkční schopnosti stejné s WAT, ale její metabolická aktivita je mnohem intenzivnější. Buňky hnědé tukové tkáně mají vysoký počet mitochondrií, které se vyznačují malou aktivitu ATP-syntázy a přítomností speciálního proteinu UCP1 (uncoupling protein 1, též nazývaný jako termogenin). Jejich význam spočívá v tom, že se podílí se na netřesové termogenezi (Müllerová a Röhm, 2009). Při ní jsou vlivem nízké aktivity ATP-syntázy a působením UCP-1 mastné kyseliny oxidovány v mitochondriích, kde dochází k uvolňování tepla namísto jeho ukládání ve formě ATP. Tvorba energie a tepla buňkami hnědé tukové tkáně se podílí na spalování bílé tukové tkáně. Hnědá (příp. béžová) tuková tkáň a její schopnost termogeneze při odpovědi na chladový stimulus nebo zvýšený příjem potravy má obrovský potenciál v boji proti obezitě a přidruženým komorbiditám. V souvislosti s tím se dnes pohlíží i na UCP-1, jako na jeden z možných regulačních mechanismů, který by mohl mít význam při léčbě obezity v budoucnosti. Objevují se ale i negativní stránky netřesové termogeneze a je proto třeba vše podrobně zkoumat, aby se případná účinná léčba obezity založená na poznatcích tohoto výzkumu mohla v budoucnosti zavést. Porovnání histologické stavby bílé a hnědé tukové tkáně je zobrazeno na obrázku 1.3.



Obr. 1.3: Histologie bílé (A) a hnědé (B) tukové tkáně (upraveno dle Seki et al., 2018)

Běžová tuková tkáň

Běžové adipocyty této tkáně se pohybují barevně mezi hnědou a bílou. Buňky běžové tukové tkáně se vyskytují ve WAT, podobají se bílým tukovým buňkám, ale jsou schopné reagovat na termogenní podněty zvýšenou expresí termogenních genů a zvýšenou spotřebou kyslíku. Za podmínek dostatečné stimulace se chovají jako buňky hnědé tukové tkáně. Bílé adipocyty se mohou podle metabolických potřeb na běžové termogenní buňky přeměnit. Touto přeměnou dochází ke generaci tepla a tím ke ztrátě kalorií. Genová exprese těchto buněk se liší buď od bílých nebo hnědých adipocytů. Jejich praktické využití by případně mohlo být v boji proti obezitě a s ní spojenými nemocemi (Park, Kim, Bea, 2014). Běžová tuková tkáň se dá stimulovat, především fyzickou aktivitou, ale také chladem. Během pohybu dochází ve svalech k tvorbě hormonu irisin, který se podílí na procesu přeměny bílé tukové buňky na běžovou (browning). Stejný efekt jako cvičení může mít i spaní ve studené místnosti. Některé výzkumy naznačují, že hnědé buňky mohou být naopak poškozovány nasycenými tuky.

Z dalších typů tukových tkání se jeví významná i epikardiální tuková tkáň. Některé studie ukazují, že množství této tkáně pozitivně koreluje s metabolickými riziky a že u pacientů s aterosklerózou produkuje tato tkáň výrazně více prozánětlivých a metabolicky rizikových faktorů než vlastní nitrobřišní tkáň viscerální.

1.4.2 Hormony tukové tkáně

Zdravotní riziko spojené s obezitou vychází především z endokrinní funkce tukové tkáně. Objev endokrinně aktivních látek proteinové povahy produkovaných v tukové tkáni a vyplavovaných do systémového oběhu znamenal posun v poznání úlohy tukové tkáně při regulaci intermediárního metabolismu. Souhrnně jsou tyto látky označovány jako adipokiny (adipocytokiny). Produkce adipokinů je v tukové tkáni zajišťována nejen adipocyty, ale podílí se na ní i imunokompetentní, endoteliální a jiné buňky tukové tkáně. Ve skutečnosti je pouze menšina adipokinů produkována adipocyty (např. adiponektin, leptin), většinu ostatních (rezistin, visfarin, TNF- α , IL-1, IL-10, IL-8, IL-6) produkují makrofágy a další imunokompetentní buňky (Tab.1.4).

Tab. 1.4: Produkty tukové tkáně (upraveno dle Haluzík, Trachta, Haluzíková, 2010)

metabolity	FFA, glycerol
hormony produkované adipocyty	leptin, adiponektin, ASP (acylaci stimulující protein)
hormony produkované adipocyty i stromavaskulární frakcí	IL-6, TNF-a, IL-1b, visfarin, rezistin
proteiny extracelulární matrix	kolagen typu III, fibronectin
komponenty systému renin-angiotenzin-aldosteron	renin, angiotenzinogen
angiotenzin I, II	
enzymy	lipoproteinová lipáza, adiposin, matrix metalloproteinázy
angiogenní faktory	VEGF, HGF
cytoadhezivní molekuly	VCAM-1, ICAM-1
hemostatické faktory	PAI-1, tkáňový faktor
růstové faktory	FGF, TGF-b, CNTF, MCSF
chemokiny	MCP- 1, IL-8, eotaxin, CCL- 5
jiné nezařazené faktory	RBP- 4, vaspin, omentin, apelin, prolaktin

Adipocyty, makrofágy a ostatní buňky tukové tkáně na sebe vzájemně působí. Do tukové tkáně mohou vstupovat i nové imunokompetentní buňky z cirkulace a významně tak modifikovat její vlastnosti. Parakrinní produkce látek produkovaných makrofágy se významně podílí na regulaci metabolické i hormonální funkce adipocytů a naopak (Haluzík, 2008). Mnohé adipokiny (například TNF- α) působí spíše parakrinně, většinou jsou však vylučovány do cirkulace a působí endokrinně na specifických místech (játra, mozek, endotel, sval). Postupně bylo identifikováno několik desítek adipokinů. Účinky vykazují tyto látky různé, některé adipokiny se podílejí na regulaci metabolismu živin (zejména sacharidů a lipidů), jiné ovlivňují inzulínovou senzitivitu, jiné mají podíl v aterogenezi, imunitní odpovědi, srážení krve, novotvorbě krevních cév a v dalších procesech.

Z hlediska posuzování tukové tkáně v souvislosti s kardiovaskulárním rizikem je třeba zmínit především prozánětlivé a proaterogenní působení některých adipokinů. Produkce těchto látek je vyšší ve viscerální a epikardiální tukové tkáni, ve srovnání s subkutánní tukovou tkání (Dolinková et al., 2008; Lacinová et al., 2007). Se zvýšenou produkcí prozánětlivých a proaterogenních adipokinů se setkáváme u obézních pacientů, pacientů s diabetes mellitus 2. typu a u pacientů s pokročilou aterosklerózou. Adipokiny produkované tukovou tkání jsou podstatou patofyziologie obezity ve vztahu

ke kardiometabolickému riziku. Přehled a funkce hlavních hormonů produkovaných adipocyty je uveden v tabulce 1.5. Modře jsou zde zvýrazněny adipokiny, které jsou považovány za důležitý spojovací článek mezi obezitou, inzulinovou resistencí a souvisejícími zánětlivými onemocněními.

Tab. 1.5: Adipokiny a jejich funkce (upraveno dle Haluzík, Trachta, Haluziková, 2010)

Název hormonu	Význam v organismu
leptin	regulace energetické homeostázy
adiponektin	antiaterogenní účinky, zvýšení inzulinové senzitivity
rezistin	snížení inzulinové senzitivity, účast v regulaci zánětu
ASP (acylation stimulating protein)	regulace energetické homeostázy, imunitní děje
visfatin	inzulin-mimetický efekt
PAI-1 (plasminogen activator inhibitor- 1)	Protrombogenní účinky
agouti protein	regulace energetické homeostázy
angiotenzinogen	regulace krevního tlaku
IGF-1 (inzulin-like growth factor 1)	regulace růstu a metabolických dějů
IGFBPs (IGF-binding proteins)	regulace hladin IGF, metabolické účinky
TNF α (tumor necrosis factor α)	regulace zánětu, snížení inzulinové senzitivity
interleukin	regulace zánětu, modulace inzulinové senzitivity
TGF β (tumor growth factor beta)	růstový faktor
FGF (fibroblast growth factor)	růstový faktor, regulace inzulinové senzitivity
FABP4 (fatty acid binding protein 4)	regulace intracelulárního transportu mastných kyselin, ovlivnění zánětu a inzulinové senzitivity
EGF (epidermal growth factor)	růstový faktor
RBP- 4 (retinol binding protein 4)	regulace hladin retinolu, snížení účinků inzulinu (indukce inzulinové rezistence)

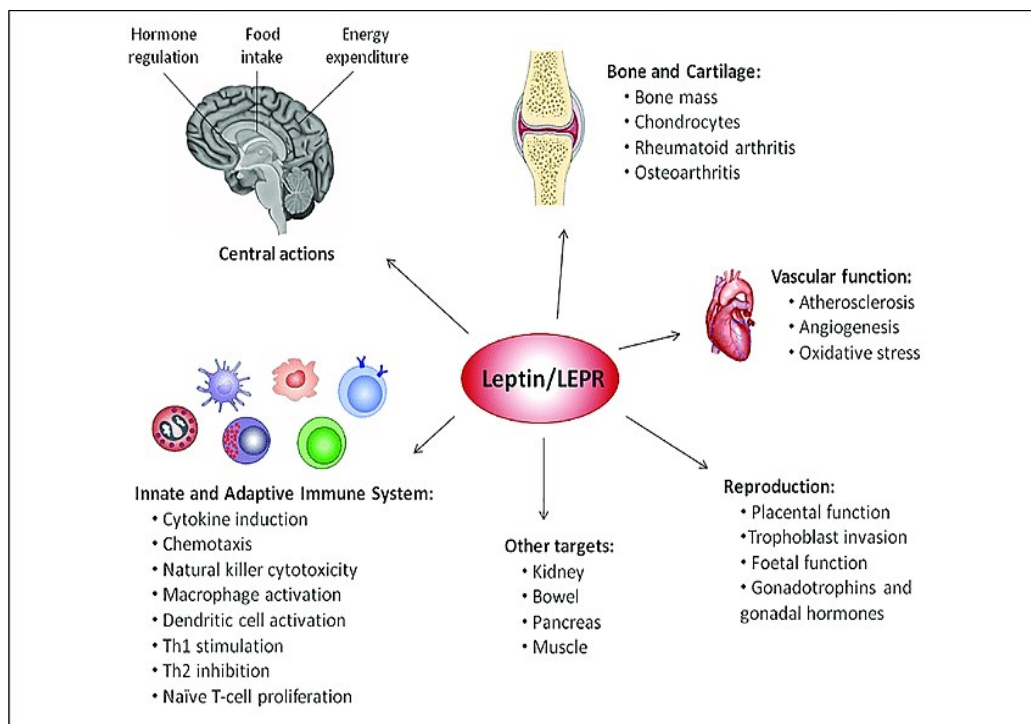
Vybrané hormony tukové tkáně

Leptin

Leptin je proteinový hormon produkovaný převážně adipocyty. Hlavním místem exprese leptinového genu je bílá subkutánní tuková tkáň. Dalším místem s prokázanou expresí je placenta, kosterní svalstvo, kostní dřeň, játra a žaludek (Bado et al., 1998). Z funkcí leptinu v organismu se jeví jako nejvýznamnější jeho regulační vliv u malnutričních stavů. Kromě přímých regulačních vlivů leptinu na energetickou homeostázu a příjem potravy má tento hormon nepochybně řadu dalších funkcí a účinků. Zvýšení jeho hladin se může spolupodílet např. na vzniku arteriální

hypertenze spojené s obezitou. Bylo prokázáno, že leptin vede ke zvýšení krevního tlaku centrální aktivací sympatického nervového systému a také ovlivněním diurézy a zpětného vychytávání sodíku v ledvinách (Aizawa-Abe et al., 2000). Z dalších funkcí leptinu lze uvést jeho vliv na regulaci angiogeneze, kostního metabolismu, proliferace hematopoetických kmenových buněk a mnoho dalších dějů (Haluzík, 2008). Leptin může přispívat k inzulínové rezistenci a zdá se, že má přímý pro-trombotický účinek, navíc působí synergicky s inzulínem a volnými mastnými kyselinami ke stimulaci sympatické aktivity a vazokonstrikci. Mezi leptinem a inzulínem existuje vzájemná interakce, která může mít zásadní vliv na vaskulární dysfunkce pozorované u metabolického syndromu.

Leptin kromě CNS působí i v periferních tkáních např. v játrech, ledvinách, slinivce, kosterním svalstvu, střevech a reprodukčních orgánech, kde ovlivňuje metabolismus sacharidů a působení inzulínu, metabolismus lipidů a jiné metabolické pochody, termoregulaci, ovulaci a dospívání. Na obrázku 1.4. jsou znázorněny některé pleiotropní účinky leptinu.



Obr. 1.4: Pleiotropní účinky leptinu (upraveno dle Francisco et al., 2018)

Leptin je přítomen v cirkulaci převážně jako vázaný na vazebné proteiny, část je ve formě volné. Volná forma má poměrně krátký poločas, podléhá degradaci a následné eliminaci pravděpodobně v ledvinách. Vázaná forma má mnohonásobně delší poločas. U obézních jedinců stoupá procento volného leptinu, tato forma u nich dokonce převládá. Štíhlí jedinci mají naopak vyšší podíl leptinu ve formě vázané. Cirkulující leptin ve vázané formě má omezenou dostupnost pro hypothalamické receptory, které mají inhibiční vliv na příjem potravy (regulace pocitu sytosti). Koncentrace volného leptinu klesá během krátkého hladovění rychleji u štíhlých jedinců.

Expres leptinového genu je ovlivněna několika faktory:

Expresi leptinové mRNA zvyšují:

- vzestup % tělesného tuku v organismu
- pozitivní energetická bilance – obezita
- těhotenství
- počátek puberty
- glukokortikoidy (kortizol)
- inzulin, estrogeny
- TNF- α a interleukin 1
- renální selhání

Expresi leptinové mRNA snižují:

- hladovění, malnutrice
- chlad
- intenzivní fyzická aktivita, vrcholový trénink
- androgeny
- růstový hormon
- IGF-1
- β -adrenergní agonisté (noradrenalin, izoprenalin)

Leptin je produkován pouze zralými adipocyty a jeho sérové koncentrace jsou dle klinických studií vyšší u žen než u mužů. Příčinou diference je zde účinek pohlavních hormonů na syntézu leptinu a také rozdílné množství a rozložení tukové tkáně u žen oproti mužům (Nedvídková, Haluzík, Schreiber, 1997). Ženy mají také vyšší procento volné frakce leptinu. Věková závislost koncentrace leptinu je patrná u dětí a adolescentů. Vzestup hodnot s věkem koreluje s vyšší volnou frakcí leptinu

v séru. Leptin je produkován pulzativně. U leptinu je výrazná také cirkadiánní rytmicita, která je v podstatě opakem cirkadiánního rytmu produkce kortizolu. U žen se koncentrace leptinu mění také v souvislosti s cyklickými změnami sérových koncentrací pohlavních hormonů. Během hladovění je exprese leptinu na nízké úrovni, silně poklesne i jako odezva na zvýšený výdej energie. Po najezení dojde k rychlému obnovení syntézy a ke zvýšení sérové koncentrace leptinu.

Sérové hladiny leptinu významně korelují s množstvím tukové tkáně v organismu u dospělých i u dětí. Obézní jedinci mají tyto koncentrace výrazně vyšší než štíhlí jedinci (Maffei et al., 1995). Sérová koncentrace leptinu je dobrým ukazatelem procenta tělesného tuku pouze při vyrovnané energetické bilanci, zatímco při jejím narušení (např. hladovění) slouží spíše jako indikátor metabolických změn v adipocytu (vyjadřují vychytávání glukózy adipocyty, případně syntézu či štěpení TG). Hladina leptinu je ovlivněna i řadou dalších faktorů, jako je věk, pohlaví, teplota, ve které se organismus nachází nebo poruchy příjmu potravy (anorexie, bulimie). Snížení koncentrace leptinu v cirkulaci spouští řadu dějů vedoucích k šetření energie v organismu při nedostatečném energetickém přívodu (Vecchione, et al., 2003).

U většiny případů obezity jsou sérové koncentrace leptinu i exprese leptinové mRNA zvýšeny proporcionálně k obsahu tuku v organismu. Hyperleptinémie u obézních jedinců je interpretována několika způsoby. První možností je leptinová rezistence, druhou je možnost, že zvýšená hladina leptinu pouze signalizuje nárůst obsahu tuku v organismu. Leptin pravděpodobně spouští adaptační reakce organismu na dlouhodobé hladovění, ale nepotlačuje příjem potravy (Havel, 2002). Leptinorezistence může být u obézních subjektů dána nedostatečným transportem leptinu přes hematoencefalickou bariéru, nebo poruchami na úrovni postreceptorové leptinové signální kaskády (Caro, Kolaczynski et al., 1996). Vyšší sérové hladiny leptinu, které vznikají v důsledku leptinové rezistence u obézních jedinců, mohou být efektivně snižovány pravidelnou fyzickou aktivitou (Lin H et al., 2017).

Leptin v těhotenství a u dětí

V těhotenství stoupá hladina leptinu s maximálními hodnotami ve druhém a třetím trimestru. Tyto zvýšené hladiny nekorelují s BMI. Po porodu koncentrace leptinu opět klesají. Koncentrace leptinu v pupečnickové krvi pozitivně koreluje s hmotností novorozence. Ovšem přesný význam leptinu u plodu a novorozence zatím nebyl ještě objasněn. Někteří autoři upozorňují na roli leptinu v regulaci růstu plodu

a ve stimulaci kmenových hematopoetických buněk. Leptin je přítomen v pupečnickové krvi od druhého trimestru intrauterinního života a koreluje s množstvím tukové tkáně v době porodu. Hypotrofičtí novorozenci mají při narození nižší hladiny leptinu než novorozenci s normální porodní hmotností, zatímco novorozenci hypertrofičtí mají hladiny leptinu vyšší (Koistinen et al., 1997). Leptin je přítomen v mateřském mléce člověka, kde je vázán na tukové kapénky, nebo na jejich proteiny. Koncentrace leptinu v MM pozitivně korelují se sérovými hladinami leptinu, BMI a množstvím tělesného tuku u matky (Ilcol et al., 2006) a s plazmatickými hladinami leptinu u dítěte (Ucar et al., 2000, Savino et al., 2006). Kojené děti mají v prvních měsících života vyšší sérové hladiny leptinu než děti živené náhradní kojeneckou mléčnou výživou.

U zdravých dětí stoupají sérové koncentrace leptinu ještě před nástupem pubertálních hormonálních změn a předpokládá se, že právě tento vzestup je vlastním spouštěčem nástupu puberty (Mantzoros et al., 1997). Pro začátek hormonálních změn na počátku puberty a během ní je potřebné nahromadění dostatečných tukových zásob v organismu. Pohlavní zrání a spouštěcí mechanismus puberty jsou spojovány s funkcí leptinu, jak dokumentují experimentální studie (Chehab et al., 1997). Po nástupu puberty se objevují u dívek vyšší sérové koncentrace leptinu než u chlapců. Leptin pozitivně koreluje s BMI a s inzulinovou rezistencí u předpubertálních i pubertálních dětí. Lze ho v populaci dětí i adolescentů považovat za významný marker kardiovaskulárního rizika.

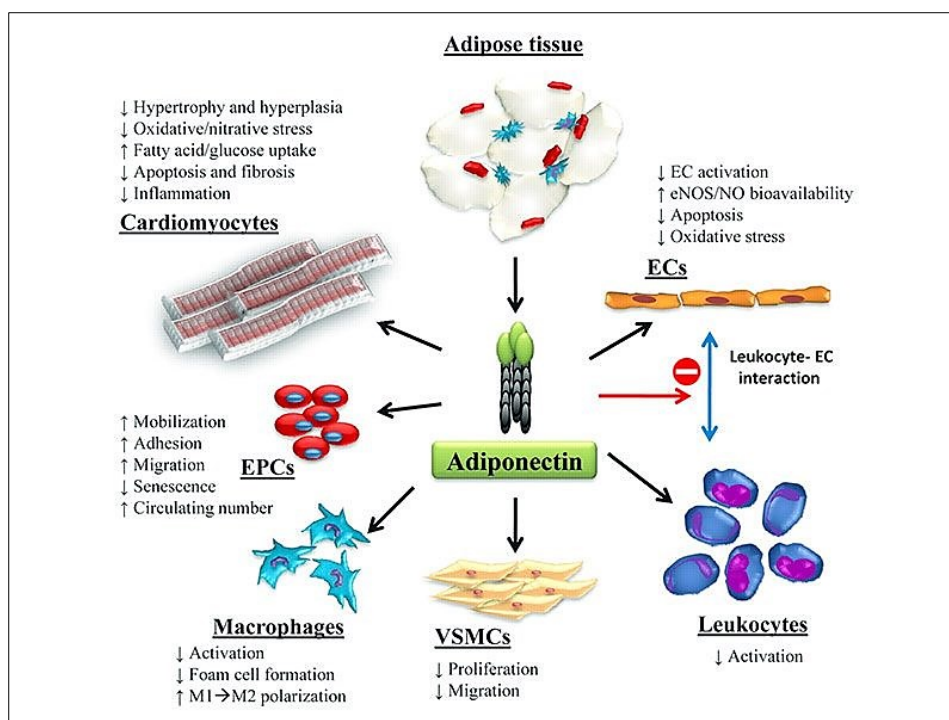
Adiponektin

Adiponektin je proteinový hormon produkováný převážně adipocyty, v malé míře v kosterním svalu a v játrech. V cirkulaci se vyskytuje v několika polymerních izoformách. Zajišťuje homeostázu glukózy a lipidů, působí proti řadě rizikových faktorů spojených s obezitou, zvyšuje inzulinovou senzitivitu tkání k inzulinu, zvyšuje metabolismus mastných kyselin a celkově snižuje riziko aterosklerózy. Řada studií uvádí, že adiponektin vykazuje pozitivní efekt při udržování endoteliální homeostázy a podílí se pozitivně na imunitních procesech svým přímým biologickým účinkem. Při lézi endotelu se akumuluje v arteriální stěně a moduluje endoteliální odpověď na zánět tím, že inhibuje fagocytózu monocytomakrofágových buněk a brání uvolnění adhezivních molekul indukovaných působením TNF-alfa (Fortuno et al., 2003). Adiponektin vykazuje souhrnně protizánětlivé a antiaterogenní účinky (Ouchi, Kihara et al., 2001). Hladiny adiponektinu jsou až tisícinásobně vyšší než hladiny inzulinu či

leptinu. Na rozdíl od ostatních adipocytárních hormonů jsou hladiny adiponektinu vysoké u štíhlých jedinců a sportovců, naopak u lidí s obezitou, inzulínovou rezistencí, DM2T a pokročilou aterosklerózou jsou výrazně sníženy (Hotta, Funahashi et al., 2000).

Produkce adiponektinu v bílé tukové tkáni vzrůstá během diferenciaci adipocytů. Hypertrofiie adipocytů vyvolaná stravou s vysokým obsahem energie a tuků způsobuje naopak snížení produkce a sekrece všech hormonů zvyšujících inzulínovou senzitivitu, včetně adiponektinu. Ke snížení syntézy a sekrece adiponektinu dochází zvláště za podmínek leptinové deficiencie či rezistence. Hypoadiponektinémie je asociována se zvýšenou hladinou CRP, TG, IR a se sníženou hladinou HDL-C. Bývá považována za nezávislý rizikový faktor pro rozvoj hypertenze. Adiponektin se podílí na modulaci hladin CRP cestou regulace jeho exprese. Může být proto považován za možné molekulární spojení mezi adipozitou a subklinickým zánětem. Redukcí tělesné hmotnosti u obézních jedinců je možné nízkou hladinu adiponektinu opět zvýšit.

Adiponektin je dalším významným prediktivním parametrem metabolického syndromu, aterosklerózy a jiných komorbidit spojených s obezitou a kardiovaskulárním rizikem. Sérové hladiny adiponektinu se zdají být vhodným biomarkerem pro sledování inzulínové senzitivity ve spektru pacientů s metabolickým syndromem a během terapeutické intervence u těchto stavů. Zatím není jasné, nakolik má snížení hladin adiponektinu etiopatogenetický vztah k rozvoji IR, DM2T a aterosklerózy, nebo nakolik je pouze markerem rozvoje těchto onemocnění (Kadowaki et al., 2006). Vzhledem k výše uvedeným faktům se využití adiponektinu v predikci vzniku diabetu a zvýšeného kardiovaskulárního rizika jeví jako velice slibné a užitečné (Mather and Goldberg, 2014). Na obrázku 1.5 jsou schematicky znázorněny některé pleiotropní účinky adiponektinu.



Obr. 1.5: Pleiotropní účinky adiponektinu (zdroj: <https://getloss.com/weight-loss/strategies/how-to-increase-adiponectin.html>)

Koncentrace adiponektinu není závislá na lačnění, je přítomen v plazmě ve vysokých koncentracích a jeho hladinu lze ovlivnit úpravou životního stylu, včetně diety, preskripce pohybové aktivity, případně medikací (Pischon, Rimm, 2006). Zřejmě nejefektivnější cestou ke zvýšení hladin adiponektinu v plazmě, a tedy ke snížení KVO rizika u obézních pacientů, je redukce hmotnosti. Po redukci hmotnosti dochází k elevaci všech tří forem adiponektinu (Polak et al., 2007). Pozitivní efekt má také farmakoterapie za podávání thiazolidindionů, které zvyšují jeho plazmatickou koncentraci. Aplikace adiponektinu, rekombinantního adiponektinu nebo léků stimulujících sekreci či působení adiponektinu, může v budoucnu vést ke zlepšení inzulínové senzitivity a glukózové tolerance a k nápravě hyperglykémie spojené s obezitou. Dle experimentálních studií dochází ke zvýšení inzulínové senzitivity v důsledku stimulace oxidace mastných kyselin a následné redukce triglyceridů v jaterní a svalové tkáni. Mechanismus inzulínsenzitizujícího účinku adiponektinu je pravděpodobně zprostředkovan cestou aktivace AMP-kinázy, klíčového enzymu buněčného energetického metabolismu (Combs et al., 2001). Kombinované podávání adiponektinu spolu s leptinem přináší ještě lepší výsledky (Haluzík, Parížková, Haluzík, 2004).

Adiponektin v pediatrii

Adiponektin má svůj význam i v pediatrii. Jeho příjem mateřským mlékem pravděpodobně snižuje riziko obezity a metabolických onemocnění v pozdějším věku. Vysoká hladina adiponektinu v mateřském mléce je spojena se signifikantně nižší hmotností a proporcionalitou tělesné stavby u kojených dětí během prvních 6 měsíců. V prvních dnech života hladiny adiponektinu pozitivně korelují s porodní hmotností a délkou novorozence, množstvím tukové tkáně a cirkulujícími hladinami leptinu. U nedonošených dětí jsou sérové hladiny adiponektinu nižší než u dětí donošených (Siahanidou et al., 2007). Hladiny adiponektinu negativně korelují s hmotnostním přírůstkem v prvních šesti měsících života a jsou prediktivním faktorem přírůstku tukové tkáně v prvních třech letech života dítěte (Mantzoros et al., 2009). Studie u dětí potvrzují korelaci hladiny adiponektinu s věkem a procentem tělesného tuku. Korelace s BMI naproti tomu vycházejí statisticky nevýznamně. U adolescentů hladina adiponektinu negativně koreluje s BMI i obvodem pasu. Nižší hladiny adiponektinu u obézních adolescentů jsou spojeny s vyšším rizikem subklinické aterosklerózy a KVO (Liu et al., 2010; Arnaiz et al., 2010). Vztah hypoadiponektinémie v dětství se zvýšeným KVO rizikem v dospělosti se jeví jako významný faktor pro sledování rizikových pediatrických pacientů, tedy i obézních dětí.

Poměr leptin/adiponektin (L/A)

Leptin a adiponektin jsou, jak již bylo zmíněno, významnými hormony tukové tkáně. Korelují s množstvím tukové tkáně, s IR a s výskytem MS. Reflektují tak její aktuální stav, kromě toho je lze považovat i za pleiotropní mediátory, které se zapojují do řady metabolických procesů. Sérové koncentrace leptinu a adiponektinu jsou asociované s metabolickým syndromem a mohou být využity jako diagnostické markery metabolického syndromu, nebo jiných chronických onemocnění, jako DM2T (Inoue et al., 2005). Lepších prediktivních výsledků je dosahováno při používání poměru leptin/adiponektin (L/A), než při stanovování hladin jednotlivých hormonů odděleně. Poměr L/A je považován za potencionálně velmi kvalitní marker pro sledování změn inzulinové rezistence, metabolického syndromu i změn celkového tělesného tuku u obézních pacientů po redukční intervenci. Týká se to jak dospělé, tak dětské, především však adolescentní populace. Z řady studií vyplývá, že poměr L/A u dětí koreluje s BMI a je asociován s KVO rizikovými faktory u obézních dětí, především

se zvýšeným rizikem u dětí s abdominální obezitou (Stakos et al., 2014). K tomuto tématu bude více pojednáno v experimentální části práce.

Identifikace nových potencionálních markerů KVO rizika u dětí by mohla přispět k rozvoji strategií včasné intervence, zejména jako součást preventivních opatření i v rámci léčby dětské obezity.

1.4.3 Vliv obezity na metabolismus

Obezita a metabolický syndrom

Obezita, jako patofyziologický stav, bývá často spojena s jinou komorbiditou, která se v závislosti na věku, pohlaví a typu obezity v určitém časovém odstupu projeví. Značná část dospělé i dětské obézní populace jsou diabetici, hypertonici nebo jedinci s dyslipidemií. Obezitu nelze považovat za „pouhý“ rizikový faktor DM2T, potažmo aterosklerózy a KVO. Obezitu dnes chápeme jako „indikátor“ predispozice jedince k jinému onemocnění, které s obezitou souvisí, většinou založeného na genetickém základě. Nejde o typ příčina-následek, ale o vyjádření složitých vzájemně propojených patologických vztahů mezi různými typy metabolických onemocnění, která se mohou v konečném stádiu manifestovat některou z forem KVO.

Společná patogeneze obezity, diabetu, hypertenze, dyslipidémie a souvisejících onemocnění byla zahrnuta do společné koncepce s označením Metabolický syndrom (MS, resp. Reavenův metabolický syndrom X, syndrom IR) (Reven a Laws, 1999; Svačina et al., 2010). Metabolický syndrom je asymptomatický patofyziologický stav, charakterizovaný obezitou, hypertenzí, poruchou glukózového metabolismu a dyslipidemií (Alberti et al., 2009). Definice a kritérií diagnostiky metabolického syndromu bylo vysloveno několik a v této části nebudou podrobně rozebírány. V průběhu rozvoje metabolického syndromu dochází ke komplexním změnám v tukové a svalové tkáni, ke změnám v sekreторické části pankreatu a ke změnám tonusu arterií. Metabolický syndrom je charakterizovaný absolutní inzulínovou rezistencí, endoteliální dysfunkcí a dyslipidemií. Na úrovni jaterní tkáně dochází ke změnám lipidového metabolismu – zvýšená hladina LDL-C, TG a snížená hladina HDL-C (Pařízková et al., 2007; Weiss, 2005). TG spolu s ApoB se slučují do VLDL částic, které se ukládají v játrech. Může docházet až k hepatální steatóze. Na úrovni periferních tkání, tukové

a svalové, dochází k poruše glukózové tolerance. Dysbalance mezi metabolickými změnami za současného snížení protektivních endotelialních faktorů může vést až k ateroskleróze s možnými následnými komplikacemi.

Pohled na kritéria MS se stále vyvíjí. V současnosti je platná definice podle Mezinárodní diabetické federace (IDF) z roku 2005 (Tab. 1.6). Kritéria Mezinárodní diabetické federace byla v roce 2007 modifikována pro dětskou populaci, s rozlišením kriterií dle věku (Tab. 1.7). Metabolický syndrom se v pediatrii definuje od 11. do 16. roku věku ve vazbě nad 90. percentil BMI.

Tab. 1.6: Definice metabolického syndromu pro dospělou populaci podle Mezinárodní diabetické federace, 2005

Centrální obezita podle etnické skupiny (pro Evropany obvod břicha muži ≥ 94 cm, ženy ≥ 80 cm) Plus 2 kritéria z následujících:
Triacylglycerol $\geq 1,7$ mmol/l nebo specifická léčba
HDL cholesterol: Muži $< 1,03$ mmol/l Ženy $< 1,29$ mmol/l nebo specifická léčba
Krevní tlak $\geq 130/85$ mmHg nebo specifická léčba
Glykémie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo specifická léčba Doporučeno verifikovat o GTT, ale není podmínkou

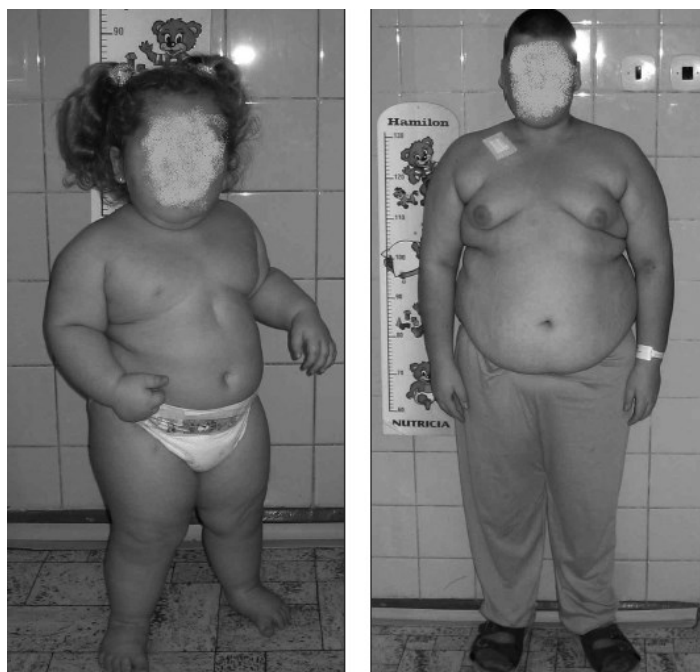
Tab. 1.7: Definice rizikové skupiny a metabolického syndromu u dětí podle Mezinárodní diabetické federace uveřejněné v roce 2007

Věk od 6 do 10 let – riziková skupina
Metabolický syndrom nelze v tomto období diagnostikovat
Obezita $\geq 90.$ percentil se zhodnocením obvodu břicha
Riziková skupina s pozitivní rodinnou anamnézou: metabolický syndrom, DM2T, dyslipidémie, KVO, hypertenze, obezita
Věk 11 až 16 let - MS
Obezita $\geq 90.$ percentil se zhodnocením obvodu břicha
Triacylglyceroly $\geq 1,7$ mmol/l nebo specifická léčba
HDL cholesterol $< 1,03$ mmol/l
Krevní tlak $\geq 130/85$ mmHg
Glykémie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo specifická léčba Doporučeno verifikovat oGTT, ale není podmínkou
Věk více než 16 let
Používají se kritéria pro dospělou populaci

Metabolický syndrom se u dětí obtížně stanovuje a jeho diagnostika se běžně nepoužívá. Zde hovoříme spíše o skutečnosti, že obézní děti vykazují známky metabolického syndromu. U obézních dětí se může vyskytovat mikroalbuminurie, kterou lze považovat za známku rizika MS. U MS byly již v adolescenci prokázány některé další abnormality jako hyperurikémie, spánková apnoe, oxidační stres, hyperandrogenismus a syndrom polycystických ovárií (Lisá, 2019).

Patogeneze MS je v mnohém nejasná a z tohoto důvodu bývá existence MS někdy zpochybňována. Z důvodů komplexnosti tohoto syndromu se obtížně získávají přesná epidemiologická data, obzvláště u dětí. I přes tato zpochybnění lze MS označit za onemocnění s vysokou prevalencí (v naší populaci v rozmezí 25–30 %). Obezita v definici MS původně nebyla, a to z důvodu, že v minulosti nebyl tento stav považován za onemocnění. Dnes je již dobře známo, že zdravotní rizika spojená s obezitou stoupají již od BMI 25, výrazněji od BMI 27 (Hainer, 2011). Složkou MS se stala abdominální obezita, která je úměrná obvodu pasu a podílí se na patogenezi MS a jeho komplikací. Tento typ patogeneze vzniká na podkladě endokrinní funkce tukové tkáně, o které bylo pojednáno výše. V pediatrii je proto důležitým diagnostickým kritériem MS měření obvodu pasu. U starších dětí a adolescentů je zapotřebí sledovat i jiné parametry, zejména lipidogram, případně pak další upřesňující faktory související s KV rizikem. Zvýšené hodnoty TG a nižší hodnoty HDL-C mohou být velmi časnou známkou MS a u potomků diabetiků a obézních jedinců se s nimi setkáváme často již v adolescenci. Jedinci s MS (IR), které konvertují k poruše glukózové tolerance a diabetu, mohou mít také zvýšené hodnoty CRP a leukocytů, které mohou svědčit pro primární roli chronického subklinického zánětu a to již před vznikem poruchy glukózové tolerance.

Výskyt metabolického syndromu se v současnosti posouvá stále do nižších věkových kategorií a lze se setkat i s předškolními pacienty se známkami rozvoje metabolického syndromu. Typická je u nich především abdominální obezita (Obr. 1.6) U obézních jedinců v dětském věku prevalence MS kolísá v závislosti na použitých kritériích mezi 18 a 50 %. U dětí s normální hmotností se MS vyskytuje v méně než 1 %. Výskyt MS koreluje s BMI a nad 95. percentilem BMI se vyskytuje téměř u všech věkových skupin (Dhuper et al., 2007).



Obr. 1.6: Děti se známkami metabolického syndromu (upraveno dle Marinov, 2009)

Komponenty metabolického syndromu jsou v dětské populaci nestabilní a reversibilní stavy, které lze účinně ovlivňovat. Děti se známkami metabolického syndromu jsou vedeny především k intenzivní redukci hmotnosti, případně k účelné farmakoterapii. V prevenci MS jsou důležitá i režimová doporučení (výživa, pohyb, stres, spánek, kouření). Neléčený metabolický syndrom vede v řádu desetiletí k rozvoji DM2T, který se může projevit již v adolescenci. Prevalence komorbidit spojených s obezitou je u obézních dětí 10-30 %. Negativní následky obezity a zmnožení tukové tkáně se objevují velmi časně (Freedman et al., 2007). U pediatrických obézních pacientů bývá diagnostikována hypertenze, porucha lipidového metabolismu a inzulinorezistence s vývojem DM2T, který má u dětí v současnosti rostoucí tendenci incidence (Daniels et al., 2005; Goodman, 2005). U dětí s DM2T jsou přítomny první příznaky kardiovaskulárních onemocnění. Dokonce u nich dochází k urychlení vzniku diabetické nefropatie a retinopatie v porovnání s dětmi s DM1T. DM2T se celosvětově považuje za nejzávažnější důsledek dětské obezity, přestože se jedná o méně častou diagnózu u dětí. Klinický význam MS nespočívá pouze ve spojení se zvýšeným výskytem kardiovaskulárních onemocnění, ale též v ovlivnění celkové morbidity a mortality včetně zvýšeného rizika některých typů nádorových onemocnění.

Obezita a subklinický zánět

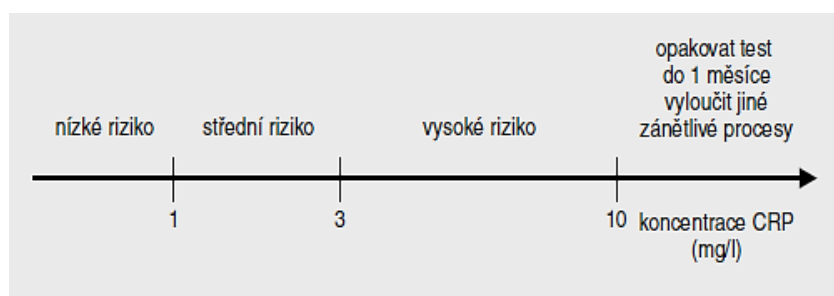
Přednostní ukládání tukové tkáně v oblasti trupu (androidní obezita) představuje výrazné metabolické riziko. V objemné tukové tkáni dochází k rozvoji lokálního zánětu, hypertrofické adipocyty podmiňují aktivaci imunitních buněk, hlavně makrofágů a T-lymfocytů, zejména ve viscerální tukové tkáni (Kintscher et al., 2008). Postupně dochází k výraznějšímu uvolňování zánětlivých cytokinů, které přitahují další makrofágy, a tím dochází ke stupňování lokální zánětlivé reakce, což lze v této fázi monitorovat zvyšujícími se hodnotami C-reaktivního proteinu (CRP).

CRP je nejvýznamnějším proteinem akutní fáze zánětu. Je velmi citlivým objektivním markerem infekce a tkáňového poškození. Jeho hladiny se zvyšují u jedinců s diabetem, obezitou a metabolickým syndromem v souvislosti s rozvojem subklinického zánětu a inzulínové rezistence. CRP se tvoří převážně v játrech a jeho tvorba je stimulována produkcí IL-6 v zánětlivé tukové tkáni. Studie (Calebro et al., 2005) prokázala, že adipocyty izolované z lidské adipózní tkáně, produkovaly CRP jako odpověď na zánětlivé cytokiny. K tvorbě CRP dochází také mimo hepatocitní tkáň. CRP je nalézán v cévní stěně ve velmi časných fázích formace aterosklerotického plátu. Na zvýšenou produkci CRP adipocyty se může podílet i nízká hladina adiponektinu, charakteristická pro stav obezity. To může být jedním z pojítek mezi obezitou a subklinickým zánětem.

Přítomnost obezity v asociaci se zvýšením hladiny CRP je považováno za významný prediktor postupného rozvoje metabolického syndromu. Zánět představuje potenciální patofyziologický mechanismus pro rozvoj složek MS, především je pojítkem mezi hypertenzí a aterosklerózou. CRP není pouze nespecifickým ukazatelem zánětu a aterosklerózy, ale aktivně se podílí i na vzniku endoteliální dysfunkce a aktivaci leukocytů a tím i na utváření samotné koronární léze. CRP má značný diagnostický potenciál v dospělé populaci. Kromě predikce DM2T, MS a IR je významný především jako prediktor aterosklerózy, kardiovaskulárních příhod ale i některých typů malignit. I v dětské populaci koreluje CRP se znaky MS, například s BMI, obvodem pasu, hypertenzí, dyslipidemií a IR.

U zdravých jedinců je průměrná koncentrace CRP v séru < 1 mg/l. Mírně zvýšené hladiny CRP souvisejí s nadváhou a obezitou u dětí a dospělých. Příčinou může být i kuřáctví, DM2T, nebo chronicky probíhající zánětlivý proces v organismu. Koncentrace CRP okolo 3-4 mg/l jsou považovány za rizikové a u jedinců s predispozicí MS s rizikovým chováním mohou predikovat rozvoj pozdějších

metabolických komplikací (Kolb, Mandrup-Poulsen, 2010; Škrha, 2010). U jedinců s plně rozvinutým metabolickým syndromem může koncentrace CRP dosahovat až 10 mg/l (Devaraj, Singh, Jialal, 2009). Vztah koncentrace CRP a KV rizika je znázorněn na obrázku 1.7. Dnes se ke stanovení CRP používá metoda stanovení vysoce selektivního CRP (hs - CRP), která umožňuje reprodukovatelnost výsledků už při velmi nízkých koncentracích. Stanovení koncentrací hs - CRP jsou silným prediktorem budoucích aterotrombotických kardiovaskulárních příhod. V současné době je stanovování CRP doplňováno o další specifické ukazatele subklinického zánětu a KV rizika. Jedná se například o fosfolipázu A2, o které je podrobněji pojednáno v diskusi práce.



Obr. 1.7: Vztah koncentrace CRP a KV rizika

Obezita a inzulinová rezistence

Inzulinová rezistence (IR) je definována jako porucha účinku inzulinu, kdy normální hladiny inzulinu v plazmě vyvolají nižší biologickou odpověď organismu. Klinicky je hlavním projevem porucha v oblasti metabolismu glukózy, i když rezistence se projevuje i v dalších oblastech účinků inzulinu, jako je metabolismus tuků a bílkovin, proliferační a mitogenní efekt či vliv na sekreci vazoaktivních působků.

IR je asociována s celou řadou patologických stavů, ale určitý nižší stupeň IR můžeme pozorovat i v některých běžných fyziologických stavech, jako je adolescence, gravidita, stárnutí či psychický stres. IR bývá často přítomna u jedinců trpících obezitou, spojenou s dalšími komorbiditami, zejména hypertenzí, DM2T, dyslipidemií, endoteliální disfunkcí, hyperurikémií a subklinickým chronickým zánětem. Kvantitativně nejvýznamnější část osob s projevem inzulinové rezistence tvoří osoby s metabolickým syndromem. V rozvoji diabetes mellitus hraje IR u obézních pacientů

klíčovou úlohu. Cestu od obezity k DM2T lze charakterizovat jako cestu od inzulinorezistence k manifestaci dalších složek MS, až po nejzávažnější komplikaci, poruchu glukoregulace (Felber et al., 1993).

V současné době se předpokládá, že jednou z příčin těchto patofyziologických stavů je ektopické ukládání lipidů do periferních tkání. IR v tukové tkáni vede ke zvýšenému uvolňování volných mastných kyselin z adipocytů. Je-li zásobní kapacita adipocytů překročena, dochází k akumulaci volných mastných kyselin ve svalech, játrech, pankreatu a tepnách, kde způsobují klinické známky inzulinové rezistence. Plazmatické volné mastné kyseliny rovněž aktivují prozánětlivé cytokiny, zvýšení sekrece tumor nekrotizujícího faktoru a růstového faktoru, což přispívá ke vzniku prozánětlivého stavu a k akceleraci aterosklerózy (Gastaldelli et al., 2004; Kashyap et al., 2003).

Jako primární místo vzniku IR se považuje viscerální tuková tkáň, zejména u androidní obezity. Jedním z faktorů, které se bezesporu podílejí na patogenezi IR, jsou adipocytokiny produkované tukovou tkání. U jedinců s obezitou, DM2T a poruchou glukózové tolerance jsou hladiny těchto látek změněny (Trayhurn, Wood 2004, Brunn et al., 2003). Adipocytokiny IL-6 a TNF-alfa působí přímo na inzulinové receptory a ovlivňují jejich senzitivitu. Jejich zvýšené hladiny byly prokázány především u dětí s vyšším systolickým tlakem a inzulinovou rezistencí. Významně studovaným adipocytokinem v souvislosti s IR je adiponektin, o kterém je podrobněji pojednáno výše. Adiponektin se podílí na regulaci inzulinové senzitivity a na patogenezi inzulinové rezistence. Příznivé účinky adiponektinu mu vyhražují mezi ostatními adipokiny specifické místo. Zatímco většina adipocytokinů je u stavů s inzulinovou rezistencí zvýšena (Trayhurn, Wood, 2004), cirkulující hladiny i exprese adiponektinu jsou ve většině studií u jedinců s obezitou a DM2T sníženy (Fisher et al., 2005; Kadowaki et al., 2006).

Výsledky studií posledních let dokazují, že inzulinová rezistence u obézních jedinců nemusí být pouze důsledkem snížení produkce adiponektinu, ale roli zde hraje i snížení exprese receptorů pro adiponektin v cílových tkáních (Kadowaki et al., 2006). Při redukci hmotnosti jsou změny hladin exprese adiponektinu poměrně malé. Tato skutečnost je poměrně překvapivá, vzhledem k tomu, že je adiponektin jedním z určujících faktorů IR, která se při redukci hmotnosti snižuje. To lze vysvětlit několika způsoby. Mechanismus regulace hladin adiponektinu je při časově krátkých režimových intervencích pomalý a pokles IR je tam pravděpodobně řízen jinými mechanismy.

Adiponektin se kromě toho vyskytuje v cirkulaci v několika polymerních formách, a přestože nedochází k poklesu celkového adiponektinu, některá z polymerních izoformů změny vykazovat může (Bobbert et al., 2005; Polak et al., 2007).

Z výše zmíněného vyplývá, že IR je při redukčních intervencích ovlivňována i jinými faktory, než je adiponektin, zvláště v krátkodobém horizontu. Dalšími faktory, které jsou produkovány tukovou tkání a které se podílejí na IR v souvislosti s obezitou jsou:

- leptin
- rezistin
- visfatin
- TNF - alfa (Tumor necrosis factor-alpha)
- interleukin 6 (IL-6)
- ASP (protein stimulující acylaci)
- PAI-1 (plazmatický inhibitor aktivátoru plazminogenu-1)

Růst koncentrace inzulinu by měl být za fyziologických okolností provázen poklesem glykémie a naopak. Porucha tohoto vztahu je projevem nedostatečné účinnosti inzulinu a je podkladem tzv. homeostatických modelů posuzování inzulinové rezistence (HOMA-IR). Inzulinémie a glykémie je stanovovaná za standardních podmínek nalačno a index je vypočítáván násobením koncentrace inzulinu v $\mu\text{U/ml}$ koncentrací glukózy v mmol/l a dělením tohoto součinu 22,5 ($\text{HOMA - IR} = \text{inzulin nalačno} (\mu\text{IU/ml}) \times \text{glykémie nalačno} (\text{mmol/l})/22,5$).

Inzulinová rezistence s poruchou funkce beta buněk pankreatu se vyvíjí pomalu s manifestací DM2T asi o deset let později. Posun výskytu projevů IR do nižších věkových kategorií znamená i posun komorbidit spojených s IR do dětského (adolescentního) věku, včetně DM2T. Při redukci hmotnosti dochází ke snížení inzulinové rezistence, což se dá považovat za jeden z nejvýznamnějších pozitivních aspektů léčby obezity (Su et al., 1995; Dengel et al., 1998).

U dětí a adolescentů je zapotřebí při hodnocení IR přihlídnout k měnícím se fyziologickým, metabolickým a regulačním změnám, které souvisí s vývojem organismu. V období adolescence dochází k přechodnému rozvoji IR. Podle některých údajů dochází k tomuto přechodnému snížení citlivosti na inzulin o 26–50 % (Lisá, 2019). Na tuto dočasnou změnu senzitivity na inzulin má pravděpodobně vliv změna

hladin pohlavních hormonů, IGF-I a růstového hormonu. K podobným aspektům je zapotřebí přihlížet i při stanovování hladin některých adipocytárních hormonů.

Obezita a dyslipidémie

Dyslipidémie (dyslipoproteinémie) představují jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů aterosklerózy. Od dříve používaného obecnějšího termínu hyperlipoproteinémie se postupně upouští. Hlavním důvodem je to, že důsledkem vyšší koncentrace některé frakce krevních lipidů dojde k poklesu koncentrace frakce jiné (např. HDL-C), tudíž nejedná se vždy o jednotné navýšení všech sledovaných složek (Svačina, 2010). Dyslipidémie u obezity vzniká na pozadí inzulinorezistence a hyperinzulinémie a je provázena vzestupem jak plazmatických volných mastných kyselin, tak zvýšenou koncentrací TG v buňkách příčně pruhovaného svalu (Goodpaster, Theriault et al., 2000).

Pacienti s viscerální obezitou a s inzulinovou rezistencí exprimují kvantitativně podobné abnormality ve spektru plazmatických lipidů a lipoproteinů, bez ohledu na přítomnost či absenci DM2T. Tyto abnormality jsou označovány jako dyslipidémie metabolického syndromu nebo diabetická dyslipidémie či dyslipidémie u obezity (Avramoglu, Basciano et al., 2006). Do obrazu metabolického syndromu patří hypertriglyceridémie (lačná i postprandiální), zvýšená produkce VLDL-C a LDL-C a snížená hladina HDL-C. Z dalších charakteristik dyslipidémie u metabolického syndromu lze uvést i nepříznivě zvýšený poměr Apo B/Apo A1 a zvýšenou koncentraci HDL3 částic. Typický nemocný s MS nemá hypercholesterolémii.

Riziko rozvoje aterosklerózy souvisí s typem lipidů, lipoproteinů a jejich frakcí. Za aterogenní částice se považují především částice LDL, které snadněji pronikají arteriální intimou a snadněji podléhají oxidaci. LDL částice mají tři hlavní subfrakce, z nichž je za nejvíce aterogenní považována subfrakce LDL-III (malé denzní). Antiaterogenní frakcí HDL jsou částice HDL2, které zprostředkovávají reverzní transport cholesterolu ze stěny cévní do jater. Subfrakce HDL2 je považována za významný faktor podílející se na regresi aterosklerózy (Sacks, 2002). Antiaterogenní působení HDL-C není omezeno pouze na reverzibilní transport cholesterolu, ale je mnohem komplexnější. Z významných mechanismů účinku lze uvést: inhibici peroxidace lipidů, inhibici zánětu, stimulaci NO syntézy, zabránění oxidace LDL cholesterolu, úprava endoteliální dysfunkce a mnohé další. HDL3 částice jsou

proaterogenní a vzestup jejich koncentrací může vysvětlovat vyšší aterogenní riziko při vysokých hladinách HDL-C u jedinců s metabolickým syndromem (Pelikánová, 2011). Do praxe byl zaveden tzv. aterogenní index plasmy {AIP, [log (TG/HDL-C)]}, který je považován za lepší ukazatel (anti)aterogenního účinku HDL-C než stanovení celkového HDL-C (Dobiášová, 2004).

Hypertriglyceridémie se podílí na aterogenezi a je významným rizikovým faktorem ICHS. Závažnost se zvyšuje zvláště pokud je doprovázena nízkým HDL-C. V poslední době je při studiu poruch lipidového a lipoproteinového metabolismu zaměřena pozornost i na bílkovinnou složku lipoproteinů – apolipoproteiny (apo). Některé z nich se využívají jako markery rizika předčasného rozvoje ICHS. Vyšší riziko ICHS je spojováno se zvýšením sérové koncentrace Apo B a sníženou hladinou Apo A1. Zvláštní postavení má mezi lipoproteiny lipoprotein Lp (a), který má důležitou úlohu v trombogenezi a je nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy (Zlatohlávek et al., 2008; Zlatohlávek, Zídková, Vrablík, 2007).

Všechny složky metabolického syndromu stoupají ve svém výskytu s věkem a mohou se postupně objevit v různém pořadí. U dětí, které mají rodiče obézní, nebo diabetiky, se setkáváme s vyšší triacylglycerolémií a poklesem HDL-C často již v období adolescence. Dyslipidémie patří mezi nejčastější metabolické poruchy v dětství. Jedná se o nejvýznamnější a nejdříve zachytitelný rizikový faktor koronárního onemocnění. Včasným odhalením a léčbou lze dosáhnout zpomalení aterosklerotického procesu. Hodnoty celkového cholesterolu stoupají od narození přibližně do 2 let věku, postupně se stabilizují a znovu pomalu stoupají až do puberty, kdy dosáhnou vrcholu. V období dospívání opět mírně poklesnou. Dětská dyslipidémie a hypertenze u obézních pacientů je asociována s vyšší denzitou ateromového plaku v koronárních arteriích dětí a adolescentů. U obézních dětí se setkáváme již se stádiem endoteliální dysfunkce a s vyšší arteriální tuhostí stěny. To u nich celkově zvyšuje riziko předčasné aterosklerózy a infarktu myokardu v dospělosti.

Z hlediska etiologie se dyslipidémie dělí na:

- **primární dyslipidémie** – monogenní, nebo polygenní příčiny
- **sekundární dyslipidémie** – vznik při patologických stavech, výskyt u dětí je asi 5 % (Dostalová Kopečná, 2006)

Pro dětský věk bylo navrženo více klasifikací dyslipidemií. Základní dělení dle Evropské společnosti pro aterosklerózu (1992) je na:

- **hypercholesterolémie** (zvýšení koncentrace TC a LDL-C)
- **kombinovaná hyperlipidémie** (současné zvýšení hladin TC a TG)
- **hypertriglyceridémie** (izolované zvýšení hladin TG při normální hladině TC)

Další klasifikací je například dělení dle poruch metabolismu jednotlivých frakcí lipoproteinů:

- **poruchy metabolismu LDL-C:** familiární kombinovaná hyperlipidémie, familiární hypercholesterolémie, polygenní hypercholesterolémie
- **poruchy metabolismu VLDL-C a chylomikronů:** familiární hypertriglyceridémie, familiární deficit lipoproteinové lipázy, deficit apolipoproteinu C-II
- **poruchy metabolismu HDL-C:** hyperalfalipoproteinémie

V průběhu dětství se z primárních dyslipidemií nejčastěji vyskytuje hypercholesterolémie (polygenní hypercholesterolémie, hyperapobetalipoproteinémie, familiární hypercholesterolémie), se zvýšenou hladinou TC a LDL-C. S výrazným zvýšením hladin TC a LDL-C se setkáváme hlavně u vyšších stupňů obezity a u geneticky podmíněných forem dyslipidemií (FH). Část dětí s výrazně zvýšenou hladinou TC v krevním séru má hladinu LDL-C pod hodnotou 95. percentilu, ale má vysokou hladinu HDL-C (hyperalfalipoproteinémie). Kombinovaná hyperlipidémie se projeví většinou až u dospívajících, kdy se při hypercholesterolémii začíná zvyšovat také koncentrace triglyceridů. Izolovaná hypertriglyceridémie je u dětí vzácná a většinou sekundární.

Poruchu krevních lipidů má v dětské obézní subpopulaci prevalenci 30-50 %. U zdravé dětské populace se preventivní kontroly krevních lipidů běžně neprovádějí. K detekci hypercholesterolémie (většinou nejdříve detekovaná forma dyslipidémie u dětí) dochází většinou náhodou při vyšetření dítěte z jiné příčiny. V České republice velmi dobře funguje selektivní screening dětí se zvýšeným rizikem aterosklerózy, který je zařazen do systému preventivních prohlídek. Cílené preventivní prohlídky s důrazem na odhalení dětí s vysokým rizikem aterosklerózy se provádějí v 5 a 13 letech. Jejich součástí je stanovení BMI, měření TK a podrobná rodinná anamnéza. Selektivní

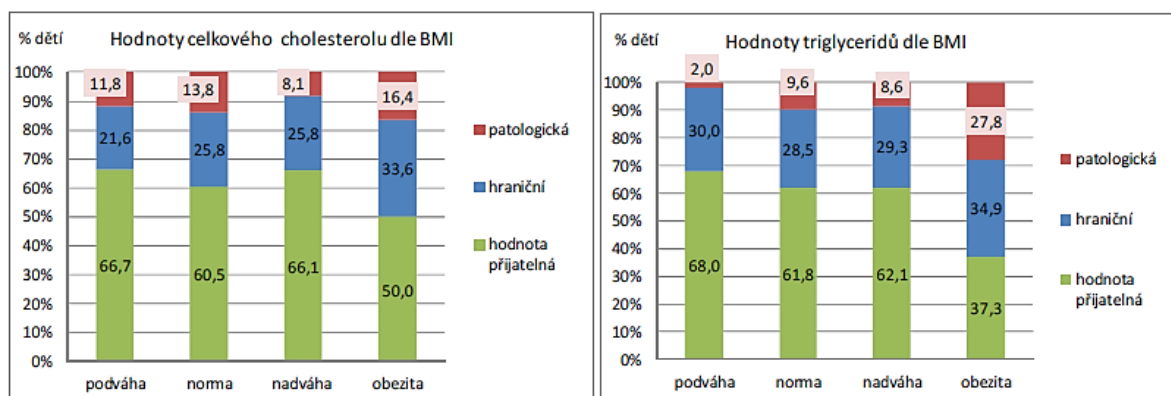
screening je zaměřen na děti s pozitivní rodinnou anamnézou RF KVO, děti s nadváhou a obezitou. U těchto dětí jsou již stanoveny biochemické parametry, včetně lipidového spektra (TC, LDL-C, HDL-C, TG). Při potvrzení dyslipidémie postupují pediatři dle příslušných doporučení léčby. Primárně preventivní přístup v pediatrii má význam včasné detekci a léčbě nejen dětí ohrožených předčasnou aterosklerózou, ale také mladých rodičů, zejména s familiární hypercholesterolemií, kteří jsou ohroženi nejvíce a kteří o svém onemocnění nevědí.

Hodnocení lipidového profilu je u dětí obtížné. Při hodnocení laboratorních výsledků je zapotřebí přihlídnout k biologické variabilitě a k zatížení měření chybami. Ty mohou být u HDL-C a LDL-C do 10 %, nebo vyšší a u triglyceridů až do 23 % (Urbanová a kol., 2008). K diagnostice dyslipidemií se u dětí využívají percentilové grafy, případně jiná kritéria (Tab. 1.8). Optimální hladina celkového cholesterolu v dětském věku je do 4,4 mmol/l, hraniční je nad 4,7 mmol/l a vysoká je nad 5 mmol/l, u LDL-C je optimální hladina pod 2,7 mmol/l, zvýšená nad 3,4 mmol/l a vysoká nad 3 mmol/l (Urbanová a kol., 2008).

Tab. 1.8: Normální hodnoty lipidů u zdravých dětí (upraveno dle Urbanová a kol., 2008)

Věk (roky)	1–4	5–9	10–14	15–19
TC (mmol/l)	50. percentil až 97. percentil	50. percentil až 97. percentil	50. percentil až 97. percentil	50. percentil až 97. percentil
chlapani	4,00–5,29	4,00–4,88	4,13–5,23	4,13–5,23
dívky	4,00–5,23	4,23–5,11	4,13–5,29	4,13–5,34
LDL-C (mmol/l)				
chlapani	2,40–3,33	2,50–3,10	2,42–3,35	
dívky	2,58–3,61	2,50–3,51	2,48–3,54	
HDL-C (mmol/l)				
chlapani	1,44–1,91	1,42–1,90	1,18–1,62	
dívky	1,45–1,91	1,34–1,80	1,31–1,92	
TG (mmol/l)				
chlapani	0,63–1,12	0,58–0,96	0,58–0,96	0,88–1,61
dívky	0,72–1,26	0,72–1,42	0,81–1,35	0,82–1,42
Patologické hodnoty pro děti od 2 let věku	TC > 5,0 mmol/l	LDL -C > 3,0 mmol/l	HDL-C < 1,0 mol/l	TG > 1,5 mmol/l

V rámci studie „Zdraví dětí 2016“ byly u dětí kromě prevalence obezity stanovovány i další parametry, jako je například lipidogram v závislosti na BMI (Graf 1.3). Výsledky dobře reflektují korelaci zvýšeného celkového cholesterolu a triglyceridů se vzrůstajícím BMI u dětí.



Graf 1.3: Hodnoty lipidů (celkový cholesterol, triglyceridy) u dětí dle kategorie BMI (upraveno dle Zdraví dětí, 2016)

Léčba dyslipidemií je komplexní. Zahrnuje režimová opatření podporující a upevňující zdravý životní styl dítěte a celé rodiny, snížení hmotnosti jedince a optimalizaci hodnot TC a TG. Základem léčby jsou dietní intervence a preskripce pohybové aktivity. Úspěšná léčba obezity vede většinou i k úpravě hladin krevních lipidů a je tedy základním léčebným opatřením (Kytarová et al., 2013; Aldhood-Hainerová, Zamrazilová, 2015). U dětí je nefarmakologická léčba preferována před terapií farmakologickou. U dětí s familiární hypercholesterolémií je důležité zahájit dietní opatření brzy, a to již po 2. roce života. U ostatních hyperlipoproteinémií se obvykle zahajuje dieta až od 5 let věku. Dle typu onemocnění jsou indikovány pacientům různé typy diet. Děti, které jsou léčeny přísnou dietou, musí být pravidelně sledovány, zejména jejich tělesný růst a psychomotorický vývoj. U pediatrických pacientů s diagnózou obezity a s dyslipidemií je indikována případně lázeňská léčba. Děti si zde mohou lépe osvojit zásady pravidelné pohybové aktivity a dietního režimu. Lázeňská léčba je také vhodná k ověření účinnosti dietních a režimových opatření, které byly v průběhu pobytu v lázních u dětí zavedeny. Dietní léčbou lze většinou dosáhnout úpravy plazmatických koncentrací metabolitů lipidového metabolismu u značného procenta dětí.

Farmakoterapie se ve většině případech (asi 80 %) zahajuje u pediatrických pacientů s familiární hypercholesterolémií. Dalšími kritérii pro zahájení farmakoterapie jsou - věk 10 let a více, přetrvávající vysoká hodnota LDL-C i po zavedení dietních opatření, pozitivní kardiovaskulární rodinná anamnéza, nebo přítomnost dalších dvou RF ICHS, například obezity a arteriální hypertenze, s hodnotou hladiny LDL-C vyšší než 4,2 mmol/l. U dětí bez uvedených rizikových vlastností je to hodnota LDL-C vyšší než 4,9 mmol/l. Nejčastěji používanými hypolipidemiky u dětí jsou pryskyřičné sekvestranty žlučových kyselin. Léčba hypolipidemiky musí být vždy kombinována s dietou. U takto léčených dětí musí být monitorovány možné nežádoucí účinky terapie a děti jsou průběžně sledovány v příslušných specializovaných ambulancích.

Obezita a arteriální hypertenze

V souvislosti s dětskou obezitou je zapotřebí zmínit ještě arteriální hypertenzi. Ta má u obézních dětí a adolescentů vysokou prevalenci (30-40 %), výskyt koreluje s BMI i s věkem. Pravděpodobnost výskytu hypertenze v dospělosti je u těchto jedinců zvýšena. S nárůstem dětské obezity se celkově zvyšuje prevalence hypertenze u dětí. Tím dochází ke zvýšení KV rizika v dospělosti u těchto jedinců. Patogeneze hypertenze u obézních dětí není všeobecně známa. Parametry raného dětství, jako porodní hmotnost a přírůstek po narození, mohou hrát důležitou roli v rozvoji obezity a hypertenze. Role sympatického nervového systému je nyní považována jako jeden z hlavních mechanismů zapojených do hypertenze související s obezitou. Systém renin-angiotensin, inzulínová rezistence a dysbalance v adipokinech, jako je leptin a adiponektin, způsobují aktivaci sympatického systému, vazokonstrikci, endoteliální dysfunkci a zvýšenou reabsorpci sodíku. Zvýšený příjem sodíku má výraznější účinek na TK zejména u obézních adolescentů. Z dalších významných faktorů lze uvést nedostatek vitamínu D, spánkovou apnoe a hyperurikémii. Obezita je rizikovým faktorem pro další komorbidní stavy, jako je chronické onemocnění ledvin a nealkoholická jaterní steatóza, které dále zvyšují riziko hypertenze (Gunta, Mark, 2014). Zásadní v prevenci a léčbě hypertenze u dětí a adolescentů je fyzická aktivita, redukce hmotnosti, kontrola příjmu cukrů a soli. Prevence, diagnostika a léčba hypertenze související s dětskou obezitou je dnes považována za významný úkol pediatrie.

2 VLASTNÍ PRÁCE

2.1 Cíl práce

Při koncipování naší studie jsme vycházeli z předpokladu, že měsíční léčba obezity pediatrických pacientů přinese pozitivní výsledky, které lze kvantitativně vyhodnotit. Režimová opatření v rámci redukčních programů vedou ke změně lipidového profilu i ke změnám hladin některých významných faktorů produkovaných tukovou tkání, souvisejících s rozvojem aterosklerózy.

Pro účely práce bylo vybráno lázeňské zařízení, kde je možné na rozsáhlém souboru pediatrických pacientů zajistit daná měření a odběry vzorků vždy na začátku a před ukončením léčby. Navíc jsou zde tito pacienti po celou dobu pobytu pod odborným dohledem se zavedeným denním režimem, což umožňuje vyloučit různé exogenní vlivy na léčbu a případné ovlivňování výsledků měření.

Cílem práce bylo sledovat vliv měsíčního režimového opatření na antropometrické a biochemické parametry u pediatrických obézních pacientů a identifikovat ukazatele, které jednak mohou predikovat riziko daného jedince v dispozici ke kumulaci rizikových faktorů aterosklerózy a dále faktory, které se mohou uplatnit v predikci úspěšnosti léčby.

Specifické cíle práce byly následující:

- Ověřit efekt intervence na vybrané antropometrické parametry. U pacientů porovnat následující vstupní a výstupní hodnoty: tělesná hmotnost, BMI, tělesné obvody (břicho, pas, boky), kožní řasa (nad pravým tricepsem, pod pravou lopatkou, na břiše).
- Ověřit efekt intervence na vybrané biochemické parametry. U pacientů porovnat vstupní a výstupní hodnoty lipidogramu - TC, LDL-C, HDL-C, TG, Apo A1, Apo B, Lp(a) a další laboratorní parametry - glykémie, inzulin, GGT, urea, kreatinin, TSH, natrium, kalium, chloridy.

- Ověřit efekt léčby na změnu krevního tlaku.
- U vybraného souboru stanovit plazmatické koncentrace adipocytárních hormonů (leptin a adiponektin). Zjistit, jestli u těchto parametrů došlo k předpokládaným statisticky významným změnám (pokles leptinu, vzestup adiponektinu). Najít korelaci mezi vstupními hodnotami plazmatických koncentrací adipocytárních hormonů a změnou antropometrických parametrů (BMI, hmotnost, obvod pasu). Posoudit možnost využití těchto parametrů v predikci úspěšnosti léčby.
- Ze stanovených biochemických parametrů provést další analýzy za účelem predikce KV rizika (CRP, Lp- PLA2).

2.2 Metodika studie

Studie probíhala v léčebně Dr. L. Filipa, lázeňské zařízení pro děti a dorost, Lázně Poděbrady, a.s. Léčebna poskytuje komplexní lázeňskou péči dětem s onemocněním kardiovaskulárního systému, pohybového systému - zejména pacientům s juvenilní idiopatickou artritidou a po ortopedických operacích a dětem s obezitou a hypercholesterolémií či dyslipidemií. Pacienti s obezitou, dyslipidemií a arteriální hypertenzí jsou vybranou skupinou dětí s vysokou kumulací rizikových faktorů aterosklerózy. Kolem 15 % přijímaných obézních pacientů již vykazuje známky metabolického syndromu, především změny v lipidogramu a zvýšené hodnoty arteriálního krevního tlaku. Děti jsou přijímány k léčení na základě návrhu na lázeňskou péči, který vyplní ošetřující lékař a potvrdí příslušná zdravotní pojišťovna. Pobyt je pojišťovnami hrazen plně. Lázeňský návrh je platný 6 měsíců. Délka pobytu dětí je 4-6 týdnů. V rámci naší studie se jednalo o pobyty v délce trvání 4 týdny. Během pobytu měly děti s diagnostikovanou obezitou ordinovanou redukční dietu v závislosti na věku. Děti do 10 let dostávaly 5000 kJ/den, děti nad 10 let věku 7000 kJ/den. Děti s hypercholesterolémií dostávaly nízkocholesterolovou dietu, případně kombinaci diety redukční a nízkocholesterolové. Základem redukční diety u dětí v lázních bylo především snížení celkového energetického příjmu, dodržování stravovacího režimu (6 porcí denně) a také edukace ke zdravé výživě.

Ukázka jídelníčku (sestaveno NT léčebny Dr. L. Filipa):

- snídaně: ředkvičková pomazánka (čerstvý sýr, ředkvičky, pažitka, petrželka), slunečnicový chléb, mléko/neslazený čaj, čerstvá zelenina
- svačina: ovoce/ovocné pyré
- oběd: zeleninová polévka, přírodní kuřecí plátek, šťouchané brambory s brokolicí, čerstvá zelenina
- svačina: bílý jogurt, ovoce
- večeře: bulgur s masem a zeleninou, čerstvá zelenina
- II. večeře: ovoce
- pití během celého dne: voda, voda s citronem, ovocný neslazený čaj

Pohybová aktivita byla u dětí starších 6 let rozdělena na 5 částí během dne, s celkovou délkou trvání 3-4 hodiny/den. Aerobní fyzická aktivita trvala v průměru 2 hodiny/den. Součástí fyzické aktivity byla například terénní chůze, kolektivní míčové sporty, zumba, plavání a další. Děti do 6 let nejsou do těchto pohybových aktivit zařazovány. V rámci lázeňského režimu provádějí každý den chůzi se svým doprovodem (rodiči). Součástí léčby v léčebně byla i balneoterapie, školní výuka a edukace. Ta probíhala jak skupinově, tak individuálně. Skupinové terapie probíhaly jednou týdně, individuální vždy při vizitách a hlavně při propouštění pacientů z lázní.

Seznam jednotlivých aktivit prováděných v lázních:

Léčebná tělesná výchova:

- léčebná tělesná výchova skupinová - děti jsou rozděleny do skupin dle věku
- součástí LTV je aerobik a posilovací cviky
- cvičení při vadném držení těla
- cvičení na míčích
- prevence plochonoží
- rotoped, stepper, točna - denně po skupinách
- míčové hry
- terénní chůze v lázeňském městě i blízkém okolí
- plavání i cvičení v bazénu

Balneoterapie:

- koupele uhličité
- koupele perlivé
- koupele perlivé přísadové
- koupele vířivé dolních končetin
- biolampa na jizvy, poranění

Edukace:

- skupinová - lékař, dietní sestra, edukační výchovné programy dle plánu
- individuální

Celý projekt probíhal ve dvou cyklech, kde bylo vyšetřeno celkem 879 (353 + 526) pediatrických pacientů (46 % chlapců, 54 % dívek) ve věku 7-16 let, s obezitou, případně obezitou a dyslipidemií. Předkládaná práce je studií druhého cyklu, který probíhal 3 roky (2013-2015). V práci jsou uvedeny i některé výsledky z prvního cyklu pro komplexní doplnění a rozšíření této významné problematiky. Při nástupu k pobytu obdrželi děti a jejich rodiče informace týkající se projektu a pokud rodiče dětí souhlasili se vstupem jejich dítěte do projektu, podepsali jako jejich zákonní zástupci informovaný souhlas. Studie byla schválena etickou komisí 1. LF UK a VFN v Praze a byla prováděna v souladu s doporučeními Helsinské deklarace Světové lékařské asociace.

V rámci studie byly děti vyšetřeny na začátku a na konci pobytu. Měření i odběry krve probíhaly současně, vždy nalačno, před snídaní. Jednalo se o následující vyšetření:

1. Antropometrické parametry:

- tělesná výška, tělesná hmotnost, BMI
- tělesné obvody: pas, břicho, boky (Obr. 2.1)
- kožní řasa: nad pravým tricepsem, pod pravou lopatkou, na břicho (Obr. 2.2)

Tělesná hmotnost byla měřena kalibrovanou digitální elektronickou váhou zn. Tanita, s přesností 0,1 kg. Výška byla měřena na nástěnném stadiometru s přesností 0,5 cm, obvody byly měřeny krejčovským metrem s přesností 0,5 cm.

BMI bylo získáno z naměřených údajů dle vzorce: $\text{hmotnost (kg)}/\text{výška}^2 \text{ (m)}$.

Kožní řasy byly měřeny pomocí kalibrovaného kaliperu BEST II K-501. Měření probíhalo v následujících bodech dle doporučené metodiky měření (Vignerová, Bláha, 2001):

Kožní řasa nad tricepsem (nad m. triceps brachii, tj. nad trojhlavým svalem pažním). Tloušťku řasy měříme na zadní straně pravé paže volně spuštěné podél těla v úrovni zjišťování obvodu paže, tj. v poloviční vzdálenosti mezi nadpažkem a hrotem lokte. Řasu vytahujeme svisle asi 1 cm nad místem, ke kterému přikládáme měřící styčné plošky kaliperu. Vyšetřovaná osoba je k nám při měření otočena zády.

Kožní řasa subscapulare (pod scapula, tj. pod lopatkou). Vyšetřovaná osoba stojí otočena zády k nám, její ramena jsou uvolněná, paže visí volně podél těla. Kožní řasa leží těsně pod dolním úhlem pravé lopatky, probíhá mírně šikmo dolů podle průběhu

žeber (asi 45°), tj. směrem k okraji těla. Měříme těsně pod prsty, které svírají šikmo vytaženou řasu.

Kožní řasa suprailiacale (nad crista iliaca, tj. nad hřebenem kosti kyčelní, na břiše). Řasu vytahujeme šikmo, asi 3 cm nad hřebenem pravé kosti kyčelní v průsečíku hřebene a čáry spuštěné z přední axilární řasy.

2. Arteriální krevní tlak

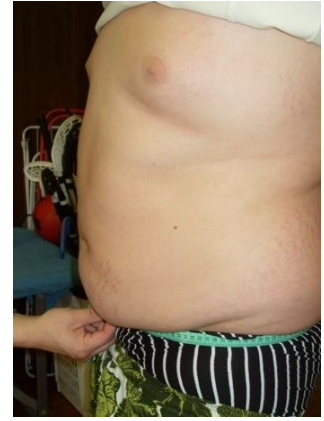
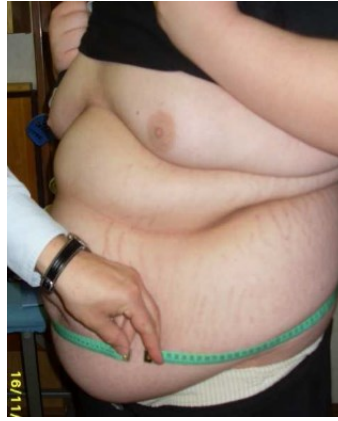
Systolický, diastolický krevní tlak a puls byly měřeny kalibrovaným digitálním tlakoměrem Omron M6 Komfort, v sedě. K měření byly použity dvě manžety pro rozdílné obvody paží. Měření probíhalo po antropometrickém vyšetření, před odběrem krve.

3. Biochemické parametry:

- celkový cholesterol (TC)
- cholesterol o nízké hustotě (LDL-C), cholesterol o vysoké hustotě (HDL-C)
- triglyceridy (TG)
- apolipoprotein A1 (Apo A1), apolipoprotein B (Apo B), lipoprotein(a)
- glykémie, inzulin
- GGT, urea, kreatinin, TSH, natrium, kalium, chloridy

4. Další stanovení (u vybraných souborů pacientů):

- leptin, adiponektin
- C-peptid (CRP)
- fosfolipáza A2 (Lp - PLA2)
- DNA analýza



Obr. 2.1: Měření tělesných obvodů (zdroj: autorka práce)



Obr. 2.2: Měření kožních řas (zdroj: autorka práce)

Krevní odběry byly provedeny standardním postupem z kubitální žíly po celonočním lačnění. Celkový cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceridy, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein(a) včetně základní biochemie byly stanovovány v centrálních laboratořích Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN).

LDL-C byl vypočtený pomocí Friedewaldovy rovnice: $[TC - HDL-C - (TG/2,2)]$. Hmotnostní koncentrace Lp-PLA2 byla stanovena enzymovou imunoanalýzou (Plac test ELISA Kit, diaDexus, USA). U vybraného souboru 200 pacientů byla stanovena plazmatická koncentrace leptinu, adiponectinu a CRP před a po intervenci. Ke stanovení byly použity komerčně dostupné kity (Human Adiponectin, EZHADP-61K, Merk, Darmstadt, Germany; Human Leptin, RD191001100, BioVendor, Heidelberg, Germany; CRP, BMS288INSTCE, BenderMedSystem, Vienna, Austria), IKEM.

Ke statistickému zpracování byly použity standardní statistické metody k porovnání rozdílů sledovaných parametrů před a po intervenci (t-test a Wilcoxonův neparametrický test, Chi-kvadrát test, Spearmanův korelační koeficient, ANOVA a ANCOVA) . Data jsou prezentována jako hodnoty průměr \pm SD; p-hodnoty $<0,05$ jsou považovány za statisticky významné.

2.3 Soubor

V rámci projektu byly celkem zpracovány výsledky u 879 obézních pediatrických pacientů ve věku 7-16 let. Průměrný věk dětí byl $13,7 \pm 2,1$ roku (soubor 1) a $12,3 \pm 2,1$ roku (soubor 2), průměrná vstupní tělesná hmotnost byla $81,4 \pm 19,9$ kg (soubor 1) a $79,4 \pm 20,9$ kg (soubor 2). Nejvyšší hmotnost byla 158kg/BMI 50, věk 15 let, chlapec (soubor 1) a 170kg/BMI 50,8, věk 15 let, chlapec (soubor 2). Ze sledování byly vyřazeni pacienti s léčenou arteriální hypertenzí a také jedna nově diagnostikovaná dívka s familiární hypercholesterolémií (FH). Celkové výsledky byly zpracovány v rámci souborů pro dívky i chlapce dohromady. Základní charakteristiky obou souborů jsou uvedeny v tabulce 2.1.

Tab. 2.1: Vstupní antropometrické údaje 1. a 2. souboru

PARAMETR	SOUBOR 1	SOUBOR 2
Velikost souboru (počet dětí)	353	526
Průměrný věk (rok)	$13,7 \pm 2,1$	$12,3 \pm 2,1$
Průměrná výška (cm)	$163,0 \pm 10,6$	$159,6 \pm 12,8$
Průměrná vstupní hmotnost (kg)	$81,4 \pm 19,9$	$79,5 \pm 20,9$
Průměrný vstupní BMI (kg/m ²)	$30,8 \pm 4,5$	$30,9 \pm 5,8$
Nejvyšší vstupní hmotnost (kg/věk/BMI)	158/15/50	170/15/50,8

2.4 Výsledky

2.4.1 Antropometrické a biochemické parametry

V obou cyklech projektu byly sledovány jak základní antropometrické a biochemické parametry, tak některé specifické parametry (např. markery KV rizika, genetické polymorfismy, hladiny adipokinů aj.) u vybraných souborů pacientů. V tabulkách výsledků jsou uvedeny naměřené hodnoty z obou cyklů, pro 1. a 2. část souboru. Během redukčních pobytů došlo u obou souborů ke statisticky významným poklesům sledovaných parametrů ($p < 0,001$) (Tab. 2.2 – 2.8).

Použitím všech dostupných dat lze dobře porovnat výsledky obou částí souboru (879 dětí). Vstupní hodnoty i rozdíly hodnot Δ (vstup-výstup) se u těchto dvou souborů významně nelišily. Získání dat ze dvou rozsáhlých souborů pacientů měřených s časovým odstupem tak přineslo statisticky významné výsledky a podklady pro další potřebné analýzy.

Antropometrické parametry

Po měsíčním redukčním pobytu došlo ke statisticky významnému ($p < 0,001$) poklesu následujících antropometrických parametrů (Tab. 2.2 – 2.4):

- tělesná hmotnost
- BMI
- tělesné obvody (pas, břicho, boky)
- kožní řasa (břicho, lopatka, triceps)

Tab. 2.2: Antropometrické parametry 1. soubor (zdroj: Zlatohlávek et al., 2011)

PARAMETR	VSTUP	VÝSTUP	ROZDÍL Δ	p
Hmotnost (kg)	81,43 \pm 19,92	75,06 \pm 18,28	6,37 \pm 2,26	< 0,001
BMI (kg/m ²)	30,78 \pm 4,58	28,44 \pm 4,28	2,34 \pm 0,78	< 0,001
Obvod pas (cm)	88,7 \pm 11,3	83,1 \pm 10,5	5,6 \pm 3,1	< 0,001
Obvod břicho (cm)	101,9 \pm 11,7	96,0 \pm 11,6	5,9 \pm 3,8	< 0,001
Obvod boky (cm)	104,0 \pm 11	98,6 \pm 10,8	5,4 \pm 3,8	< 0,001
Řasa – břicho (cm)	4,0 \pm 0,93	3,3 \pm 0,6	0,7 \pm 0,7	< 0,001
Řasa – triceps (cm)	2,5 \pm 0,9	2,0 \pm 0,7	0,5 \pm 0,7	< 0,001
Řasa – lopatka (cm)	2,7 \pm 0,9	2,2 \pm 0,8	0,5 \pm 0,7	< 0,001

Tab. 2.3: Antropometrické parametry 2. soubor

PARAMETR	VSTUP	VÝSTUP	ROZDÍL Δ	p
Hmotnost (kg)	79,49 ± 20,99	74,59 ± 19,91	4,90 ± 1,68	< 0,001
BMI (kg/m ²)	30,91 ± 5,86	29,04 ± 5,57	1,87 ± 0,83	< 0,001
Obvod pas (cm)	88,69 ± 10,89	83,14 ± 10,28	5,55 ± 3,14	< 0,001
Obvod břicho (cm)	103,02 ± 13,11	97,55 ± 12,86	5,47 ± 3,16	< 0,001
Obvod boky (cm)	104,37 ± 12,87	99,57 ± 12,41	4,80 ± 3,79	< 0,001
Řasa – břicho (cm)	4,67 ± 1,01	4,04 ± 0,96	0,63 ± 0,59	< 0,001
Řasa – triceps (cm)	3,61 ± 0,88	3,11 ± 0,84	0,50 ± 0,51	< 0,001
Řasa – lopatka (cm)	3,60 ± 1,00	3,09 ± 0,97	0,51 ± 0,55	< 0,001

Tab. 2.4: Porovnání výsledků souborů 1. a 2. (sex – pohlaví, m – chlapec)

PARAMETR	SOUBOR 1	SOUBOR 2
Vstupní hmotnost (kg)	81,43 ± 19,92	79,49 ± 20,99
Redukce hmotnosti (kg)	6,37 ± 2,26	4,90 ± 1,68
Vstupní BMI (kg/m ²)	30,78 ± 4,58	30,91 ± 5,86
Pokles BMI (kg/m ²)	2,33 ± 0,78	1,87 ± 0,83
Nejvyšší redukce hmotnosti (kg/věk, sex)	12/15/m	10,3/14/m

Krevní tlak

Po měsíčním redukčním pobytu došlo ke statisticky významnému ($p < 0,001$) poklesu systolického (STK) i diastolického (DTK) krevního tlaku a tepové frekvence (P). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.5 a 2.6.

Tab. 2.5: Krevní tlak 1. soubor (zdroj: Zlatohlávek et al., 2011)

PARAMETR	VSTUP	VÝSTUP	ROZDÍL Δ	p
STK (mmHg)	120,2 ± 13,8	117,2 ± 11,9	3,0 ± 12,8	< 0,001
DTK (mmHg)	76,8 ± 10,3	73,1 ± 9,5	3,7 ± 12,5	< 0,001
P (/min)	83,8 ± 12,9	77,0 ± 12,9	6,8 ± 11,8	< 0,001

Tab. 2.6: Krevní tlak 2. soubor

PARAMETR	VSTUP	VÝSTUP	ROZDÍL Δ	p
STK (mmHg)	129,17 ± 13,94	124,61 ± 12,44	4,56 ± 13,59	< 0,001
DTK (mmHg)	76,21 ± 9,72	71,57 ± 9,17	4,64 ± 10,25	< 0,001
P (/min)	88,29 ± 14,36	78,60 ± 14,10	9,69 ± 13,15	< 0,001

Biochemické parametry

Po měsíčním redukčním pobytu došlo ke statisticky významnému poklesu ($p < 0,001$) sledovaných biochemické parametrů. Byl zaznamenán pokles celkového cholesterolu (TC), LDL-C, HDL-C, triglyceridů (TG) i apolipoproteinů (Apo A1, Apo B, Lp(a)). Během sledování byl zjištěn pokles gama-glutaryl-transferázy (GGT). Přestože hladina glykémie zůstala statisticky nezměněna (NS), došlo k poklesu jak hladiny CRP ($p < 0,05$), tak k významnému poklesu inzulinémie (INZ) ($p < 0,001$). Výsledky měření biochemických parametrů jsou uvedeny v tabulce 2.7 a 2.8.

Tab. 2.7: Biochemické parametry 1. soubor (zdroj: Zlatohlávek et al., 2011)

PARAMETR	VSTUP	VÝSTUP	ROZDÍL Δ	p
TC (mmol/l)	4,54 \pm 0,93	3,66 \pm 0,86	0,88 \pm 0,55	< 0,001
LDL-C (mmol/l)	2,79 \pm 0,76	2,09 \pm 0,72	0,70 \pm 0,49	< 0,001
HDL-C (mmol/l)	1,31 \pm 0,3	1,17 \pm 0,25	0,14 \pm 0,18	< 0,001
TG (mmol/l)	1,01 \pm 0,57	0,82 \pm 0,32	0,19 \pm 0,45	< 0,001
Apo A1 (g/l)	1,29 \pm 0,18	1,08 \pm 0,17	0,21 \pm 0,12	< 0,001
Apo B (g/l)	0,88 \pm 0,22	0,75 \pm 0,24	0,13 \pm 0,16	< 0,001
Lp(a) (g/l)	0,28 \pm 0,34	0,20 \pm 0,27	0,08 \pm 0,12	< 0,001
glykémie (mmol/l)	4,88 \pm 0,39	4,86 \pm 0,35	0,02 \pm 0,40	NS
CRP (mg/l)	0,82 \pm 0,3	0,76 \pm 0,3	0,06 \pm 0,2	< 0,05
INZ (mIU/l)	13,54 \pm 7,9	11,50 \pm 6,4	2,04 \pm 5,9	< 0,001
GGT (μ kat/l)	0,33 \pm 0,22	0,22 \pm 0,11	0,11 \pm 0,16	< 0,001

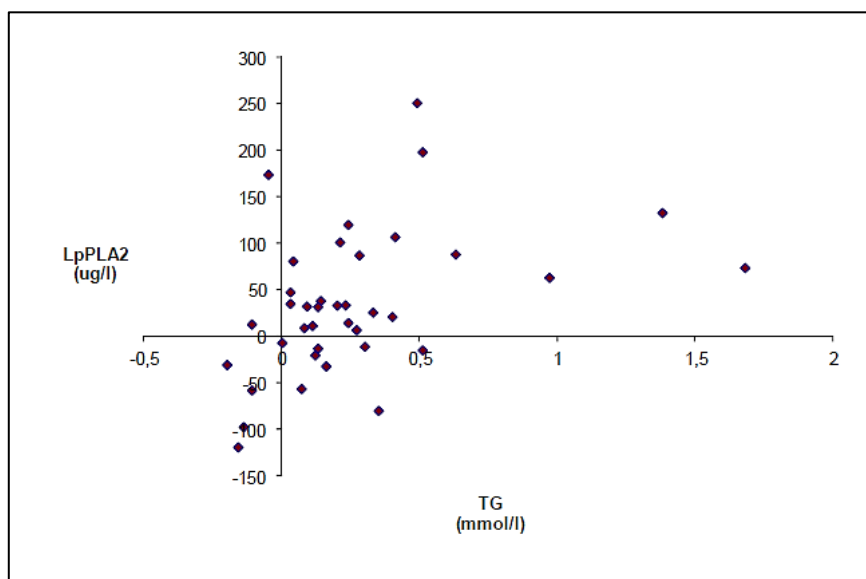
Tab. 2.8: Biochemické parametry 2. soubor

PARAMETR	VSTUP	VÝSTUP	ROZDÍL Δ	p
TC (mmol/l)	4,16 \pm 0,85	3,29 \pm 0,68	0,87 \pm 0,52	< 0,001
LDL -C (mmol/l)	2,55 \pm 0,74	1,88 \pm 0,58	0,67 \pm 0,45	< 0,001
HDL-C (mmol/l)	1,21 \pm 0,24	1,08 \pm 0,23	0,13 \pm 0,18	< 0,001
TG (mmol/l)	0,90 \pm 0,41	0,71 \pm 0,25	0,19 \pm 0,33	< 0,001
Apo A1 (g/l)	1,20 \pm 0,22	1,03 \pm 0,18	0,17 \pm 0,19	< 0,001
Apo B (g/l)	0,86 \pm 0,25	0,66 \pm 0,19	0,20 \pm 0,15	< 0,001
Lp(a) (g/l)	0,34 \pm 0,40	0,26 \pm 0,33	0,08 \pm 0,17	< 0,001
glykémie (mmol/l)	4,93 \pm 0,41	4,87 \pm 0,46	0,06 \pm 0,48	NS
GGT (μ kat/l)	0,28 \pm 0,14	0,20 \pm 0,09	0,08 \pm 0,09	< 0,001

Další sledované kardiometabolické parametry

Fosfolipáza A2 (Lp-PLA2)

U vybraného souborů (40 dětí) byla stanovena hmotnostní koncentrace Lp-PLA2 před a po intervenci. Hmotnostní koncentrace Lp-PLA2 před intervencí byla $402,94 \pm 93,67 \mu\text{g/l}$, po intervenci $368,24 \pm 105 \mu\text{g/l}$. Byla zjištěna statisticky významná korelace ($p < 0,05$) poklesu Lp-PLA2 s TG (Graf 2.1). Korelace s ostatními sledovanými parametry (krevní tlak, celkový cholesterol, LDL-C, HDL-C, Apo A1, Apo B) nebyla zjištěna, přestože u některých byly naznačeny identické trendy (např. Apo B) (Motyková et al., 2011).



Graf 2.1: Závislost změn hmotnostní koncentrace Lp-PLA2 ($\mu\text{g/l}$) a koncentrace TG (mmol/l) během redukce tělesné hmotnosti; ($p < 0,05$)

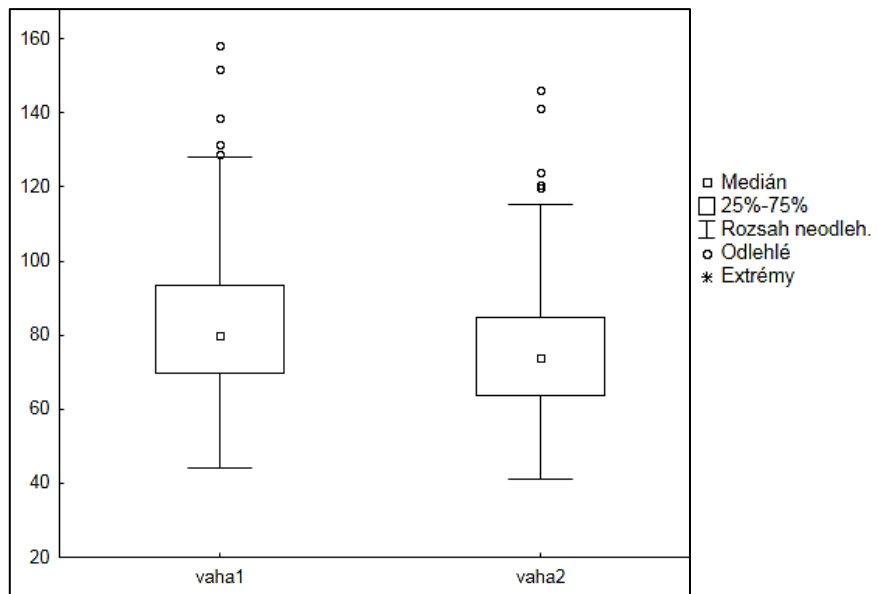
2.4.2 Leptin, adiponektin, CRP

U vybraného souboru 200 pediatrických pacientů (7-16 let) byly sledovány změny plazmatických hladin leptinu, adiponektinu a CRP. Ke statistickému zpracování bylo použito 183 naměřených hodnot (71 chlapců, 112 dívek) před zahájením a po ukončení redukčního programu. Dle očekávání, plazmatické hladiny leptinu byly vyšší u dívek ($29,5 \pm 17,2$ ng/ml) než u chlapců ($23,6 \pm 13,3$ ng/ml). Hladiny adiponektinu byly u dívek také vyšší, rozdíl mezi dívkami a chlapci byl nevýrazný (dívkami $8,82 \pm 3,39$ mg/l, chlapci $8,26 \pm 2,82$ mg/l). Koncentrace leptinu se u dívek pohybovaly v rozmezí 5,26 ng/ml do 77,36 ng/ml, u chlapců v hodnotách od 5,73 ng/ml do 69,85 ng/ml. Koncentrace adiponektinu se u dívek pohybovaly v rozmezí od 2,24 mg/l do 21,1 mg/l, u chlapců od 3,9 mg/l do 17,9 mg/l. CRP měli vyšší chlapci ($0,66 \pm 0,87$ mg/l), než dívky ($0,42 \pm 0,49$ mg/l). Nejvyšší hodnota CRP byla u dívek 2,70 mg/l, u chlapců 3,51 mg/l.

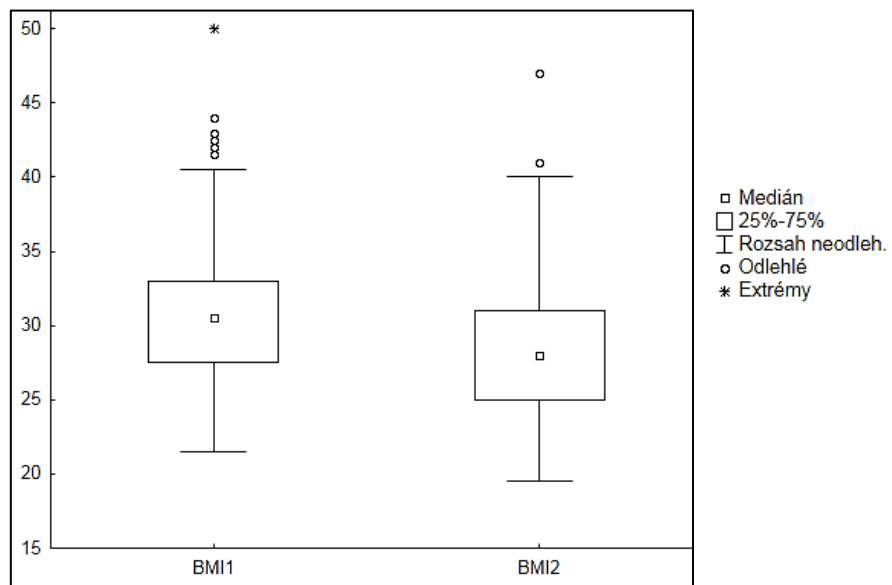
V tomto souboru došlo ke statisticky významným změnám sledovaných antropometrických i biochemických parametrů (Tab. 2.9). Průměrný pokles hmotnosti byl $6,59 \pm 0,16$ kg ($p < 0,01$), s minimem 1,8 kg a maximem 14,4 kg. BMI poklesl byl $2,38 \pm 0,07$ kg/m² ($p < 0,01$). Poklesy hmotnosti a BMI jsou znázorněny v grafech 2.2 a 2.3. Obvod pasu, jako ukazatel abdominální obezity, poklesl z $86,5 \pm 12,9$ cm na $83,0 \pm 15,2$ cm ($p < 0,05$). Během redukčního pobytu došlo ke statisticky významnému poklesu hladin leptinu ($\Delta 16,59 \pm 0,84$ ng/ml; $p < 0,001$) a CRP ($\Delta 0,38 \pm 0,04$ mg/l; $p < 0,001$). Plazmatické koncentrace adiponektinu vzrostly $\Delta 0,76 \pm 0,4$ mg/l, statisticky nevýznamně, blízko hranice významnosti ($p = 0,06$).

Tab. 2.9: Změna vybraných parametrů po měsíční intervenci (leptin, adiponektin, CRP, antropometrické parametry).

PARAMETR	VSTUP	VÝSTUP	ROZDÍL Δ	p
Počet v souboru	183	-	-	-
Chlapci/Dívky	71/112	-	-	-
Hmotnost (kg)	$82,4 \pm 18,9$	$75,8 \pm 17,4$	$6,6 \pm 0,2$	<0,01
BMI (kg/m ²)	$30,8 \pm 4,5$	$28,4 \pm 4,2$	$2,4 \pm 0,1$	<0,01
Obvod pasu (cm)	$86,5 \pm 12,9$	$83,0 \pm 15,2$	$3,5 \pm 1,9$	<0,05
Leptin (ng/ml)	$27,49 \pm 0,95$	$10,89 \pm 0,89$	$16,60 \pm 0,84$	<0,001
Adiponektin (mg/l)	$8,90 \pm 0,93$	$9,66 \pm 0,90$	$-0,76 \pm 0,41$	0,06
CRP (mg/l)	$0,50 \pm 0,18$	$0,12 \pm 0,17$	$0,38 \pm 0,04$	<0,001

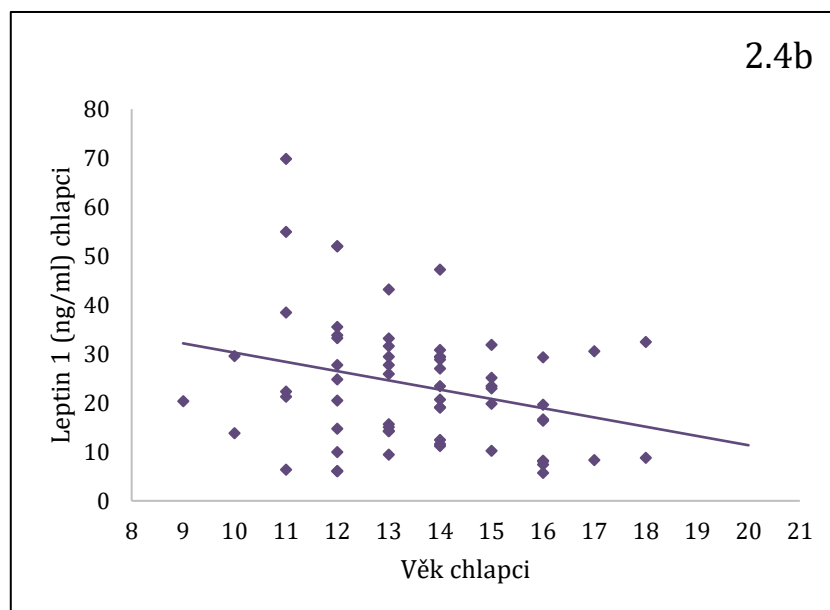
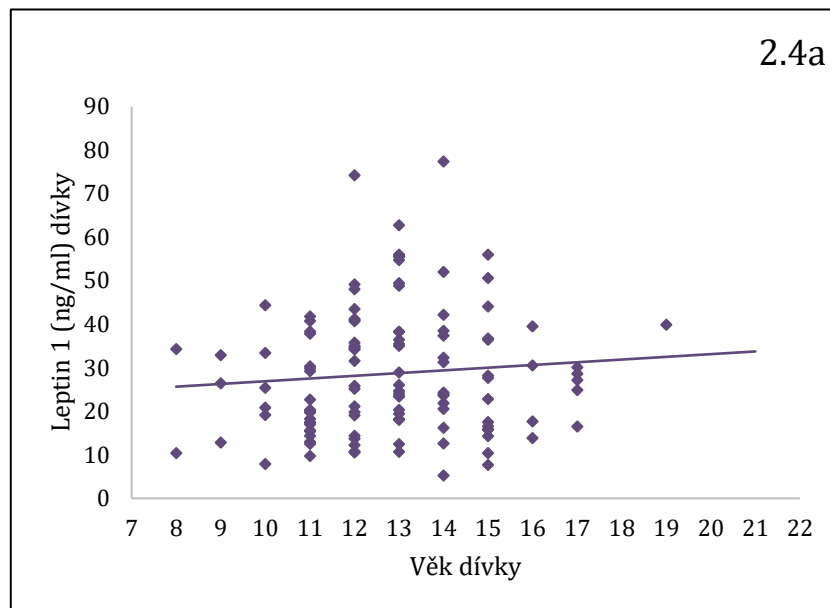


Graf 2.2: Pokles tělesné hmotnosti po měsíční intervenci - vstupní hmotnost (váha 1), výstupní hmotnost (váha 2)

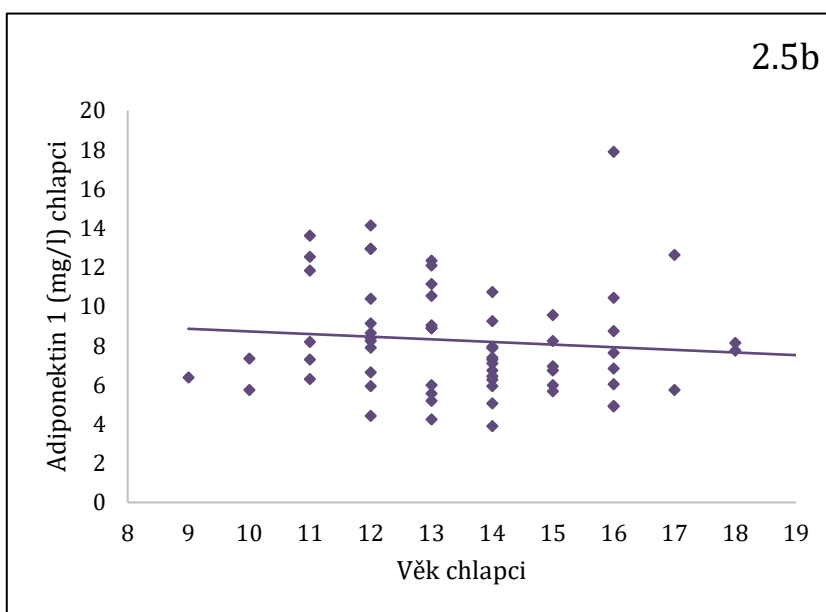
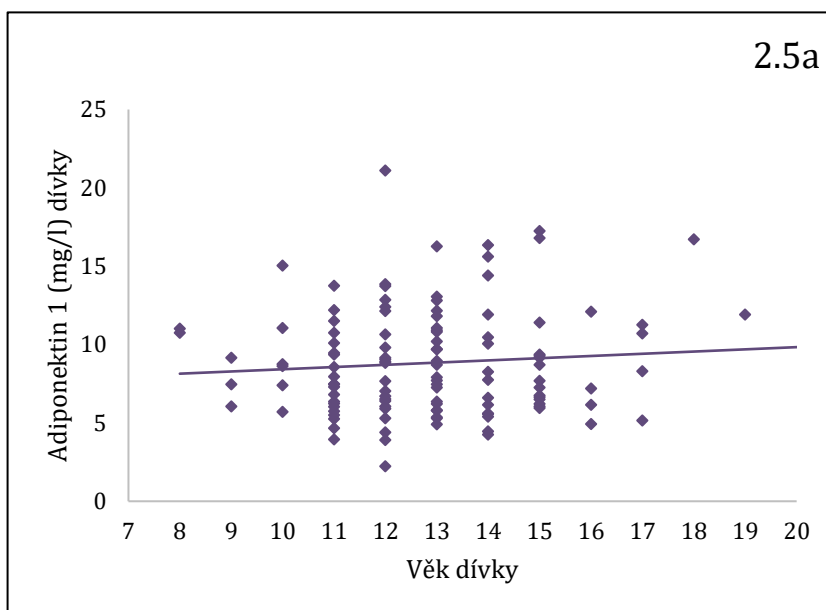


Graf 2.3: Pokles BMI po měsíční intervenci - vstupní BMI (BMI 1), výstupní BMI (BMI 2)

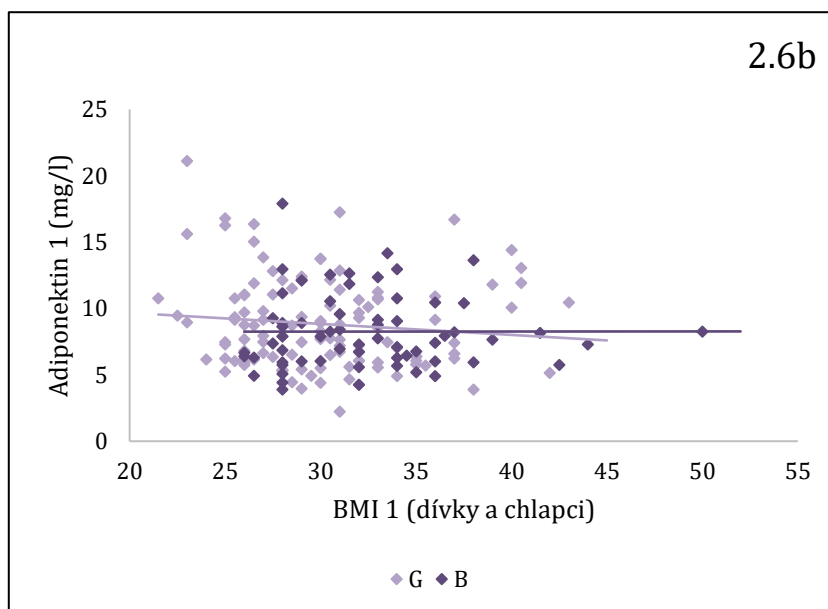
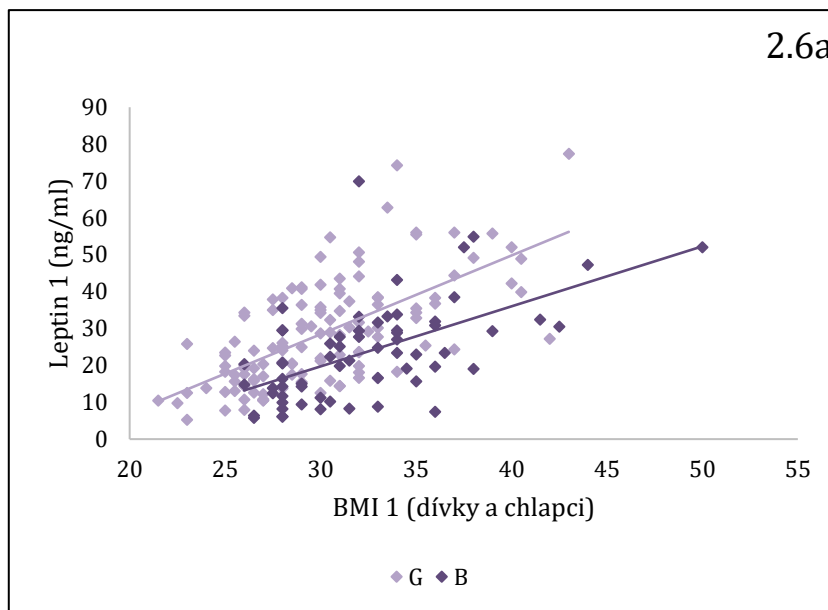
Dále byly porovnány hodnoty vstupních koncentrací hormonů dle věku, pohlaví a BMI (Graf 2.4 – 2.6). Výsledky jsou podrobně rozebrány v diskusi.



Graf 2.4: Závislost leptin 1 (ng/ml) na věku dle pohlaví - (a)leptin1/věk dívky ($r=0,1$, $p>0,05$), (b)leptin1/věk chlapci ($r=0,28$, $p<0,05$)



Graf 2.5: Závislost adiponektin 1 (mg/l) na věku dle pohlaví - (a)ADP1/věk dívky ($r=0,08$, $p>0,05$); (b)ADP1/věk chlapci, ($r=0,09$, $p>0,05$); ADP - adiponektin



Graf 2.6: Závislost (a) leptin 1 (ng/ml), ($r=0,64$, $p<0,05$), (b) adiponektin 1 (mg/l), ($r=0,1$, $p>0,05$) na BMI dle pohlaví, (G – dívky, B – chlapci)

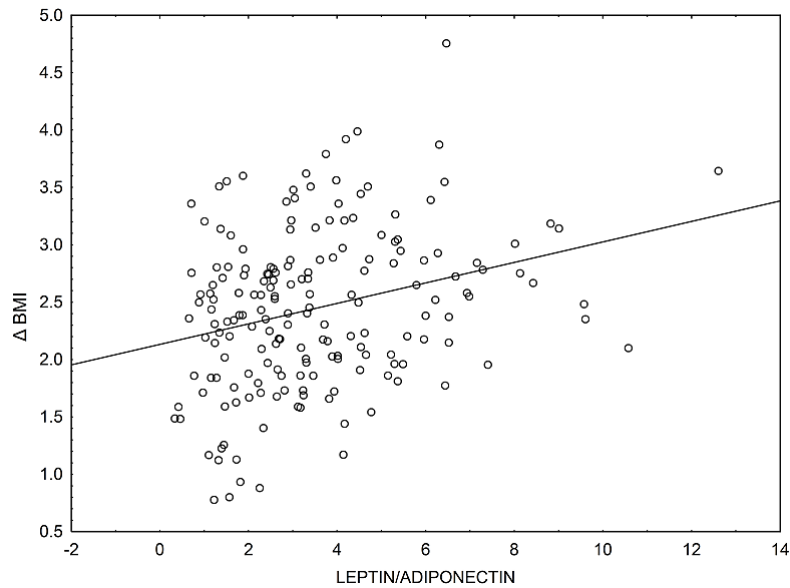
Dalším statistickým zpracováním byly porovnávány vstupní koncentrace sledovaných parametrů (leptin, adiponektin, CRP, leptin/adiponektin) s hodnotami poklesu hmotnosti, BMI a obvodu pasu. Analýzy prokázaly pouze slabou závislost, nicméně všude byla prokázána statistická významnost. Regresní koeficienty se v jednotlivých analýzách lišily (Tab. 2.10).

Tab. 2.10: Regresní analýza – závislost vstupních hodnot sledovaných parametrů (leptin, adiponektin, CRP, leptin/adiponektin) na změně hmotnosti, BMI a obvodu pasu

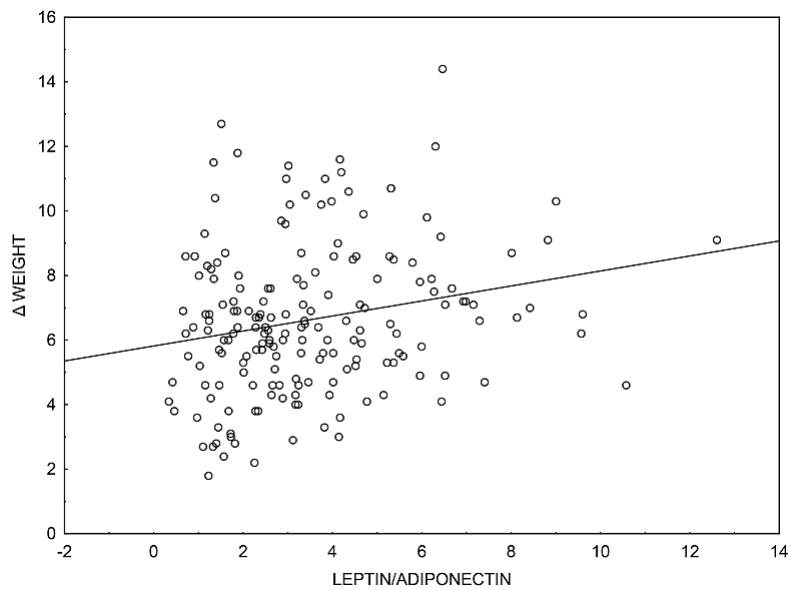
PARAMETRY	r (regresní koeficient)	p-hodnota
leptin 1/ Δ hmotnost	0,18	p<0,02
leptin 1/ Δ BMI	0,17	p<0,02
CRP 1/ Δhmotnost	0,31	p<0,00002
CRP 1/ Δ BMI	0,22	p<0,003
adiponektin 1/ Δ hmotnost	0,16	p<0,03
adiponektin 1/ Δ BMI	0,19	p<0,01
leptin1/adiponektin 1/ Δ hmotnost	0,22	p<0,003
leptin1/adiponektin 1/ ΔBMI	0,28	p<0,0001
leptin 1/adiponektin 1/ Δ obvod pasu	0,17	p<0,02
leptin 1/adiponektin 1/obvod pasu 1	0,36	p<0,0001

Vstupní plazmatické koncentrace leptinu a adiponektinu statisticky významně korelovaly s poklesem BMI. V případě leptinu lineární model vysvětluje 2,9 % z poklesu BMI (p<0,02), v případě adiponektinu šlo o 3,1 % z poklesu BMI (p<0,01). Výraznější korelace byla nalezena mezi hodnotami poměru vstupních plazmatických koncentrací leptin/adiponektin a Δ BMI. Lineární model vysvětluje 7,9 % z poklesu BMI (p<0,0001). Korelaci mezi hodnotami vstupních koncentrací leptin/adiponektin a poklesem hmotnosti vysvětluje 4,8 % z poklesu hmotnosti (p<0,003). Statisticky významná korelace byla nalezena i mezi hodnotami poměru leptin/adiponektin a redukcí obvodu pasu. Lineární model zde vysvětluje 2,8 % z redukce obvodu pasu (p< 0,02).

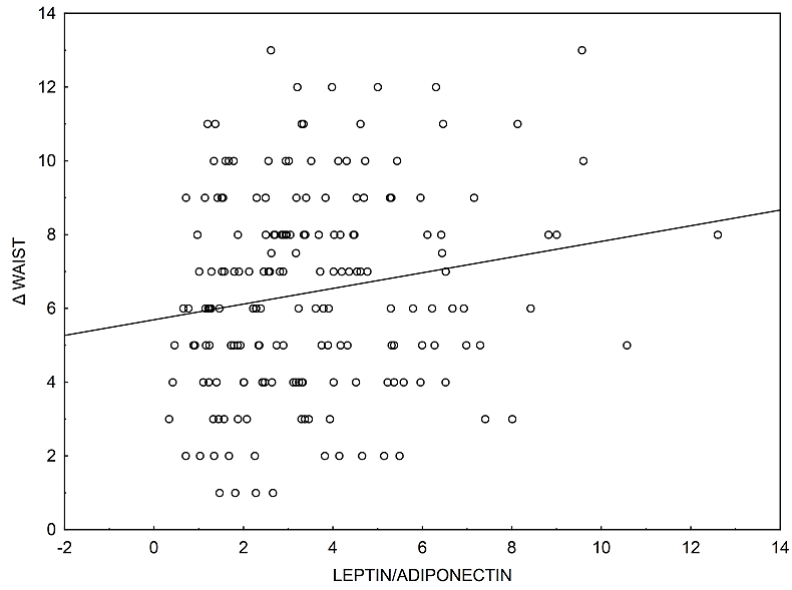
Výsledky regresních analýz, při kterých byla sledována závislost změn sledovaných parametrů na vstupních hodnotách poměru leptin/adiponektin, jsou znázorněny v grafech 2.7 – 2.10. Významnější pokles BMI/hmotnosti, obvodu pasu byl pozorován u jedinců se zvýšenou hodnotou poměru koncentrací leptin/adiponektin při vstupním měření.



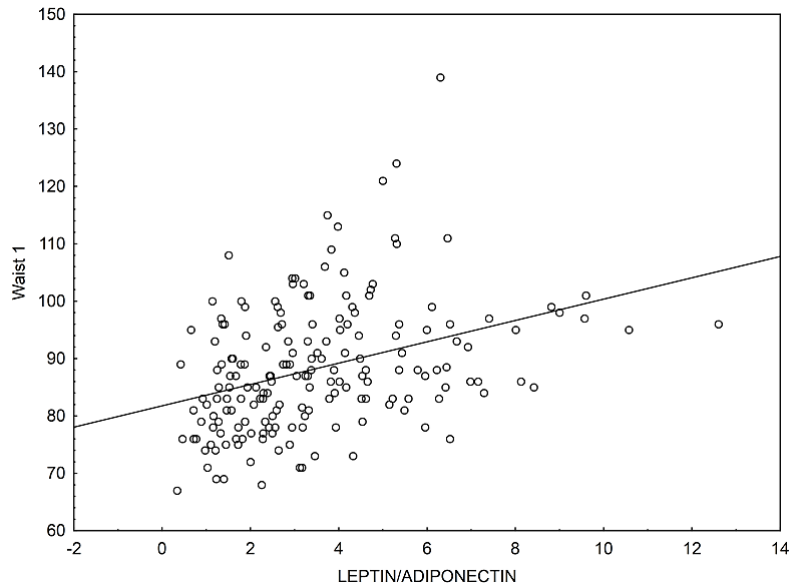
Graf 2.7: Závislost změny BMI (Δ BMI) na poměru vstupních koncentrací leptin/adiponektin ($r=0,28$, $p<0,0001$)



Graf 2.8: Závislost změny hmotnosti (Δ Weight) na poměru vstupních koncentrací leptin/adiponektin ($r=0,22$, $p<0,003$)

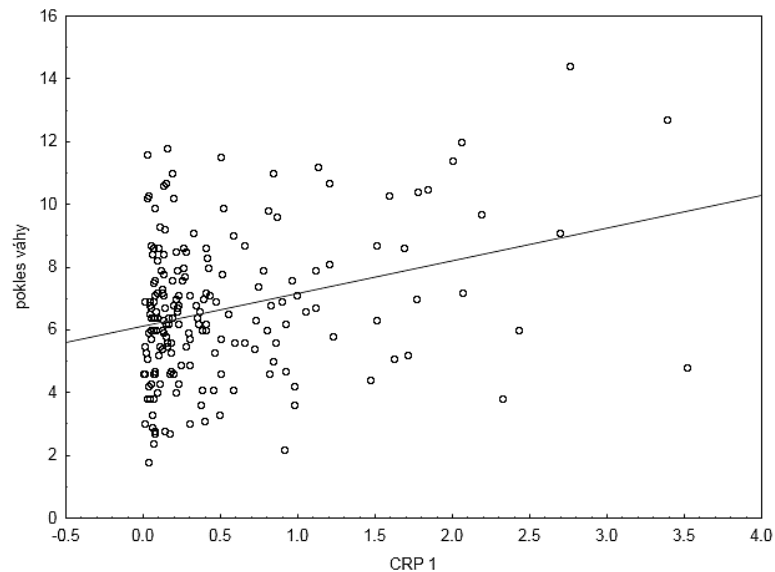


Graf 2.9: Závislost změny obvodu pasu (Δ WAIST) na poměru vstupních koncentrací leptin/adiponektin ($r=0,17$, $p<0,02$)



Graf 2.10: Závislost vstupní hodnoty obvodu pasu (Waist 1) na poměru vstupních koncentrací leptin/adiponektin ($r=0,36$, $p<0,0001$)

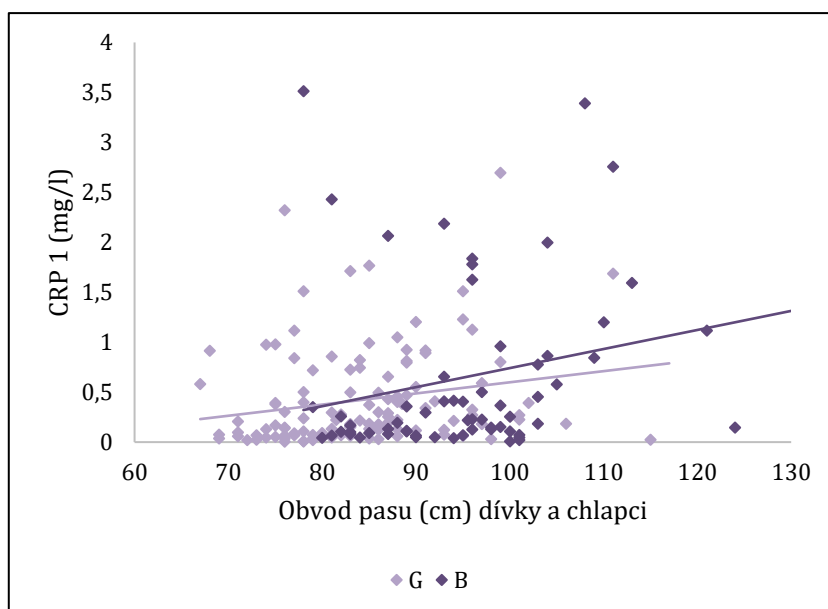
Vstupní koncentrace CRP (CRP 1) statisticky významně korelovaly jak s poklesem hmotnosti (analýza prokázala slabou závislost s korelačním koeficientem 0,31 (Graf 2.11), lineární model vysvětluje 9,5 % z poklesu hmotnosti ($p < 0,00002$)), tak s poklesem BMI (analýza prokázala slabou závislost s korelačním koeficientem 0,22. Lineární model vysvětluje pouze 4,7 % poklesu BMI, nicméně stále zůstává statisticky významný s $p < 0,0033$).



Graf 2.11: Závislost poklesu hmotnosti (kg) na CRP 1 (mg/l); ($r=0,31$, $p < 0,00002$)

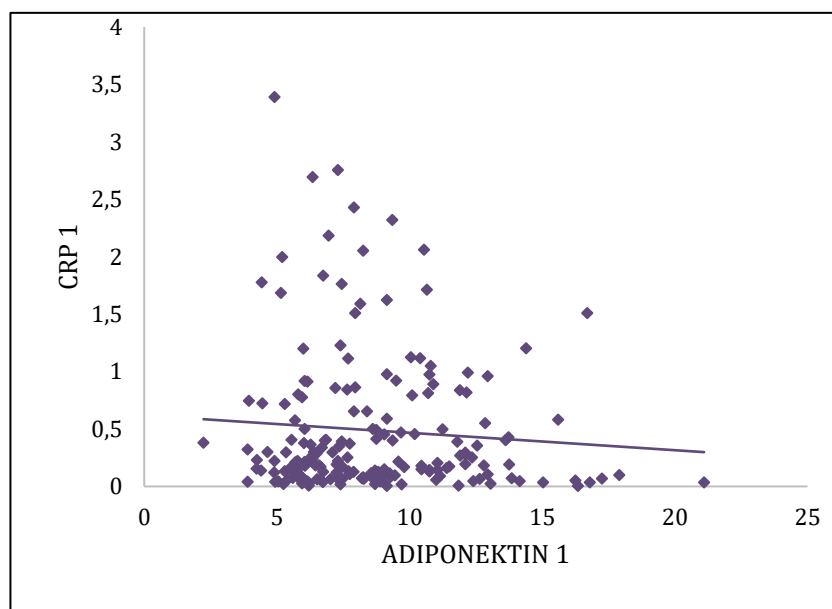
Vstupní koncentrace CRP1 se s věkem měnily jen nevýznamně. U dívek s mírným vzestupem od věku 10 let, u chlapců naopak s klesající tendencí. Velmi podobný trend byl zjištěn u vztahů obou adipocytárních hormonů s věkem (Graf 2.4 a 2.5).

Významnější korelace byla nalezena mezi hodnotami CRP1 a obvodem pasu u obou pohlaví (Graf 2.12).



Graf 2.12: Závislost CRP 1 (mg/l) na obvodu pasu (cm) dle pohlaví ($r=0,25$, $p<0,05$) (G – dívky, B – chlapci)

Mezi hodnotami CRP1 a adiponektin 1 (vstupní hodnoty) byla také nalezena korelace, dle očekávání negativní (Graf 2.13). Jednalo se však o statisticky nevýznamnou korelaci.



Graf 2.13: Závislost CRP 1 na adiponektin 1 (CRP 1 – vstupní hodnota CRP (mg/l), adiponektin 1 – vstupní hodnota adiponektinu (mg/l), ($r=0,07$, $p>0,05$))

2.5 Diskuse

Předkládaná práce prezentuje výsledky výzkumu zaměřeného na sledování úspěšnosti lázeňské léčby pediatrických obézních pacientů. Zabývá se i možností využití některých specifických a zpřesňujících faktorů kardiometabolického rizika u těchto pacientů a také otázkou predikce úspěšnosti léčby.

Dětská obezita je závažným pediatrickým problémem, kterému je zapotřebí věnovat v současnosti značnou pozornost. Výskyt některých rizikových faktorů aterosklerózy a jejich posun do stále nižších věkových kategorií je alarmující. Selektce pacientů s přítomností těchto rizikových faktorů je velmi důležitá a umožňuje tak předcházet následným komplikacím plynoucím z kumulace rizikových faktorů KVO a jejich možnou manifestací již v časném dospělém věku.

Měsíční intervence, jako součást nefarmakologické léčby dětské obezity v lázeňských zařízeních, je účinná, jak prokazuje řada klinických studií s velkými počty sledovaných pacientů. Účinnost léčby potvrdila i předložená práce. Při dietní a pohybové intervenci dětí dochází v rozdílné míře k redukci hmotnosti a BMI, ke snížení krevního tlaku, ke změně antropometrických a biochemických parametrů, zároveň také ke snížení rizika předčasné manifestace aterosklerózy. Významná je především změna lipidového profilu a změna některých významných faktorů produkovaných tukovou tkání, souvisejících s rozvojem aterosklerózy nebo jiných onemocnění.

2.5.1 Antropometrické a biochemické parametry

Základní tělesné charakteristiky i celkový ontogenetický vývoj jsou u obézních jedinců odlišné od neobézní populace již od dětského věku. Typickým znakem obézních jedinců je výrazně odlišná tělesná stavba s dominancí nadměrného rozvoje tukové složky a s akcelerací růstu. Kvantifikovat a kvalifikovat množství a rozložení tuku v těle je i přes možnosti využití řady metod náročné, a to nejen u obézní subpopulace. K nejjednodušším způsobům, jak definovat obezitu, patří vybrané metody klasické antropometrie, které v kombinaci s klinickými a biochemickými metodami umožňují přesněji detekovat tělesné složení a zdravotní rizika obézního jedince, navrhnout a objektivně kontrolovat redukční proces (Bláha, 2002). Výhodou antropometrických

metod je to, že jsou neinvazivní, většinou časově nenáročné a finančně dostupné. K posouzení stupně obezity a k hodnocení účinku redukční léčby je doporučeno hodnotit jednak základní tělesné charakteristiky (BMI, vybrané obvodové rozměry, tloušťka kožních řas) a jednak následně provést další upřesňující analýzy (rozměry pro stanovení komponent složení těla podle Matiegkových rovnic (Matiegka, 1921), vybrané indexy tělesné hmotnosti, indexy centrality dle Pařízkové a další). Při posuzování samotné hmotnosti se u dětí a adolescentů musí vždy přihlídnout k výšce a věku dítěte. Pro tyto účely byly vypracovány percentilové grafy BMI (Bláha, Vignerová, 1993). Podklady pro sestavení těchto percentilových grafů zčásti pocházejí ze souboru obézních pacientů z léčebny Dr. L. Filipa.

Percentilové grafy BMI pro děti a adolescenty (BMI kritéria pro dospělé) jsou v současnosti v obezitologii běžně používány, ale co se týká hodnoty BMI, jedná se spíše o orientační hodnotu, s využitím především v epidemiologických studiích. Pro posuzování redukční léčby je přesnější sledovat podíl tukové složky na celkové hmotnosti, případně podíl svalové hmoty u daných jedinců. Jednou z klasických antropometrických metod stále zůstává metoda odhadu množství tukové složky na základě měření tloušťky kožních řas kaliperem. Měření je neinvazivní a nenáročné. Bláha a Vignerová (1993) ve svém rozsáhlém výzkumu měřili celkem 14 kožních řas a 12 obvodových rozměrů. Díky CAV jsou k dispozici kvalitní, aktuální reprezentativní referenční data, prakticky celého věkového spektra dětí. V současnosti by však bylo zapotřebí tato data znovu aktualizovat, vzhledem k měnící se stavbě tělesných proporcí dnešních dětí.

Pro účely naší studie byly v rámci antropometrických parametrů měřeny pouze základní parametry. Pokles tělesné hmotnosti, BMI, tělesných obvodů a kožních řas je očekávaným a také cíleným výsledkem redukčních pobytů dětí v léčebnách. Výsledky studie jednoznačně prokázaly statisticky významnou redukci všech sledovaných antropometrických parametrů. Měření tělesné hmotnosti a výšky bylo prováděno kalibrovanými přístroji (pomůckami), zatížení chybou by zde mělo být minimální. U vážení je zapotřebí zmínit, že děti se vážily bez bot, ale v oblečení. Zde samozřejmě může dojít k částečnému, ale ne příliš významnému zkreslení výsledků. Pro účely studie byl tento způsob vážení dostačující, děti navíc byly velmi podobně oblečeny při obou měřeních. Během vážení byl sledován důraz právě na podobné oblečení i mezi jednotlivými pacienty (triko, tepláky, spodní prádlo, ponožky, bez mikin, mobilního telefonu, atd.).

Ve studii u druhého souboru nebyla prováděna kompletní analýza složení těla, nelze tedy určit, jaký podíl redukce váhy souvisel s úbytkem tukové tkáně. Děti se zde navíc věnovaly jeden měsíc intenzivní pohybové aktivitě, měly celkově nižší příjem sacharidů než v domácích podmínkách, což oboje souvisí i s možným úbytkem vody v těle a také s nárůstem svalové hmoty. Analýza změn složení těla (obsah tukové a svalové hmoty) by měla být vždy součástí hodnocení účinku redukční terapie. U dětí je celkově zapotřebí průběh redukce hmotnosti důkladně sledovat. Při rychlém úbytku hmotnosti, prováděném nevhodným způsobem, může docházet u dětí k redukci svalové hmoty. Ta může signalizovat relativní proteinový deficit, což je v dětské a adolescentní subpopulaci značně rizikové. V předkládané práci se autorka podrobnému měření složení těla nevěnovala, jelikož antropometrické parametry tvořily pouze menší část sledovaných parametrů v rámci výzkumu.

Kožní řasy byly měřeny pouze ve třech bodech, při podrobnějších studiích se měří i 14 bodů (Vignerová, Bláha, 2001; Bláha, 2002). Tento antropometrický parametr nebyl hlavním záměrem studie, pouze doplňoval základní antropometrické údaje. Měření probíhalo kalibrovaným přístrojem s vlastní účastí autorky práce. Toto měření bývá nejvíce zatíženo chybami, i v případě, že se výzkumu účastní pouze jedna osoba. Nejčastější chyby měření se týkají nesprávné lokalizace měřeného bodu, tuhosti, resp. pevnosti tukové tkáně a individuálním přístupem zvedání tukové tkáně. Tyto chyby byly eliminovány na minimum díky měření kožních řas autorkou předkládané práce a díky dodržování metodiky měření.

Srovnáním výsledků měření mezi dívkami a chlapci byly počáteční hodnoty antropometrických parametrů vyšší u chlapců než u dívek, došlo u nich také k výraznější redukci těchto parametrů (Vrablík et al., 2014). Nejvyšší hodnoty tělesné hmotnosti i BMI se vyskytovaly u dětí ve věku 14-15 let, tedy v adolescenci. Tento výsledek se dal očekávat, vzhledem k nárůstu tukové tkáně v tomto období. Nejlepších výsledků redukce dosahují děti ve věku 9-10 let. U nich je při vstupu pozorován ještě nižší hmotnostní přírůstek oproti normální hmotnosti než u starších dětí, které když přijdou do léčebny, mají už BMI vysoké. Menší děti (9-10 let) lépe spolupracují, jsou u nich souhrnně pozorovány vyšší úbytky hmotnosti, úbytek hmotnosti jim déle vydrží i po návratu z léčebny. Děti této věkové kategorii se více pohybují, nejsou ještě ovlivněny adolescencí, proto mají k léčbě celkově pozitivní přístup. U starších pacientů (15-17 let) je problematická vyšší hmotnost, se kterou do léčebny přicházejí a celkově horší přístup k léčbě. U těchto starších pacientů se již mohou objevovat známky

metabolického syndromu, nejčastěji arteriální hypertenze a dyslipidémie. To samozřejmě neplatí o všech jedincích.

Významného výsledku bylo dosaženo při porovnání krevního tlaku, před a po intervenci. Ke statisticky významnému poklesu došlo v případě systolického, diastolického tlaku i tepové frekvence. Z naměřených vstupních hodnot TK jednoznačně vyplynulo, že obézní děti mají tuto hodnotu zvýšenou. Dle Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze v dětství a dospívání (Šamánek et al., 2008) je považována hodnota mezi $\geq 90.$ a $< 95.$ percentilem jako vysoký normální TK (Tab. 2.11). Hypertenze je často přítomná u dětí s nadváhou, její výskyt prudce stoupá u obezity (BMI $\geq 97.$ percentil). Větší tendenci ke vzniku hypertenze mají také děti se sníženou tělesnou aktivitou, která většinou s výskytem obezity souvisí. Při porovnání námi naměřené průměrné hodnoty STK a DTK se výsledky pohybovaly v intervalu vysokého normálního TK. Při tomto hodnocení musíme zohlednit to, že námi naměřený TK byl uveden jako průměrná hodnota pro všechny věkové kategorie, bez ohledu na pohlaví i tělesnou výšku. Referenční percentilové grafy, používané k diagnostice hypertenze u dětí, jsou právě dle těchto parametrů sestaveny a tak velmi přesně reflektují dané subpopulace dětí.

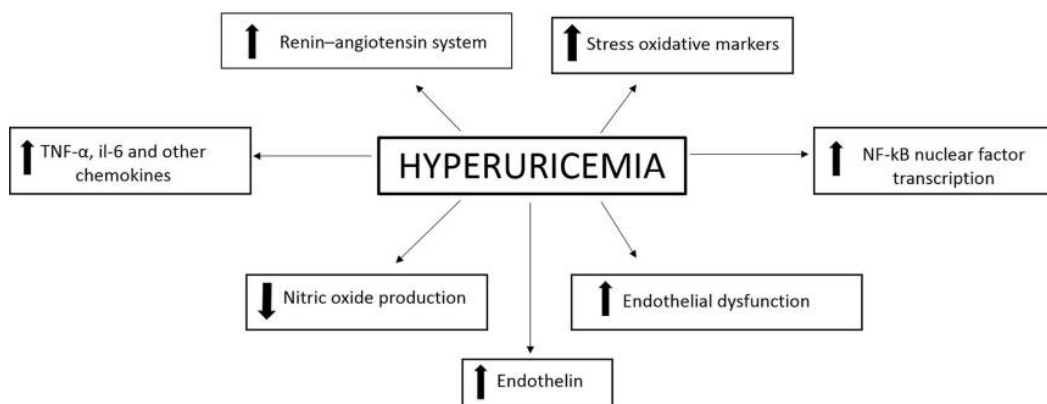
Tab. 2.11: Klasifikace hypertenze u dětí (upraveno dle Šamánek et al., 2008)

	STK nebo DTK při třech měřeních (percentily)
Normální TK	$< 90.$
Vysoký normální TK	$\geq 90.$ až $< 95.$ nebo TK $\geq 120/80$ mm Hg
1. stupeň hypertenze	95. až 99. + 5 mm Hg
2. stupeň hypertenze	$> 99.$ + 5 mm Hg

Dle studie „Zdraví dětí 2016“ hodnoty zvýšeného tlaku ($\geq 90.$ percentil) mělo celkem 10,1 % dětí, tyto hodnoty narůstaly s věkem od 8,1 % u pětiletých do 12,1 % u sedmnáctiletých, rozdíly však nebyly statisticky významné. Dle BMI mělo zvýšený TK 7,9 % dětí s normální hmotností, 13,0 % dětí s nadváhou a 29,9 % obézních. Podobné výsledky, i s vyšší prevalencí vysokého TK a hypertenze, potvrzují i jiné studie, zabývající se hypertenzí u obézních dětí (Peco-Antić, 2009; Lopez et al., 2016; Bekhet et al., 2016; Wirix et al., 2016; Orlando et al., 2018). Dle řady studií je

esenciální hypertenze u obézních dětí významným rizikovým faktorem KVO, kterému je zapotřebí věnovat v této části subpopulace značnou pozornost.

Obezita zvyšuje riziko hypertenze až 3 krát, naopak redukce tělesné hmotnosti TK snižuje. Patofyziologických vztahů a hypotéz souvisejících s rozvojem esenciální hypertenze u dětí je více. Obezita, zejména abdominálního typu, se jeví u dětí jako nejvýznamnější rizikový faktor. V dětské populaci je důležité zmínit ještě vztah hyperurikémie a hypertenze. Kyselina močová podporuje vývoj hypertenze prostřednictvím dvoukrokového mechanismu (Feig, 2011). Zvyšuje vaskulární rezistenci jednak aktivací systému renin-angiotensin-aldosteron a zároveň potlačením tvorby vaskulárního oxidu dusnatého. V důsledku toho je podporován vývoj procesu aterosklerózy, dochází k arteriálnímu i renálnímu poškození. Tento proces zahrnuje strukturální změny, které jsou ireverzibilní (Strambi et al., 2016). Mechanismy, kterými hyperurikémie vede k poškození kardiovaskulárního systému, jsou schematicky znázorněny na obrázku 2.3. Jedním z možných pojítek mezi hyperurikémií a hypertenzí se jeví vysoká spotřeba cukru, zejména fruktózy. V dnešní době se celá řada studií zabývá problematikou vysoké konzumace fruktózy v souvislosti s nárůstem obezity a se zvyšováním KV rizika (Orlando et al, 2018). Dětská populace je s vysokou konzumací fruktózových sirupů nejvíce spojována a proto je zapotřebí jí na tomto místě zmínit. Rozvoj hypertenze u dětí je podmíněn také pozitivní rodinnou anamnézou arteriální hypertenze. Ta má v současnosti prevalenci v ČR až 35-48 % (25-64 let). Přítomnost hypertenze v dětství zvyšuje pravděpodobnost hypertenze v dospělosti, podobně jako obezita. Prevence a léčba hypertenze u dětí je v souvislosti s prevencí KVO prioritní.



Obr. 2.3: Mechanismy, kterými hyperurikémie vede k poškození kardiovaskulárního systému (upraveno dle Orlando et al., 2018)

Při měření TK v rámci naší studie mohlo dojít ke zkreslení výsledků. Výsledek měření TK může být ovlivněn především psychickým stavem pacientů v souvislosti s nervozitou a strachem dětí před vlastním měřením. Při druhém měření už děti znaly, jak bude měření probíhat, lze zde tedy hovořit o suspektním poklesu nervozity během měření. Samotné měření může být ovlivněno i nepřesností měření. To probíhalo s nejvyšší možnou důsledností, za použití všech doporučení pro měření TK digitálním tlakoměrem. TK byl měřen u každého pacienta pouze jednou. Důvodem byla časová úspora a také snaha co nejvíce snížit psychickou zátěž dětí. I přes všechny tyto faktory, které se mohou podílet na zkreslení výsledků, podmínky pro všechny pacienty byly stejné a to při obou měřeních. Měření prováděla autorka práce.

Analýzy změn glukózového metabolismu byly prokázány příkladně poklesem hladin inzulínu. Ten je pravděpodobně dán poklesem inzulínové rezistence související s redukcí hmotnosti. Hyperinzulinémie, IR a prediabetes patří mezi obvyklé komplikace obezity. Porušená glukózová tolerance je silným prediktorem rozvoje jedné z nejzávažnějších komplikací dětské obezity – DM2T. Nemocní nemusejí vykazovat typické příznaky rozvinutého diabetu, jako jsou polyurie a polydipsie, a proto je nezbytné u zvláště rizikových jedinců, jako jsou i obézní děti, provádět laboratorní vyšetření. Inzulínová rezistence hraje také významnou úlohu v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění již u nediabetických jedinců. IR a jí zprostředkovaná zvýšená aktivita SNS (sympatický nervový systém) se významně podílí na rozvoji hypertenze. Hyperinzulinémie se podílí také na vzniku aterogenní dyslipidémie. Pokles inzulínémie je v rámci prevence DM2T a KVO jednoznačně žádoucí a lze jej považovat za jeden z ukazatelů úspěšnosti léčby v souvislosti se snížením KV rizika. Redukce hmotnosti neměla vliv na hladinu glykémie.

Pokles GGT, jako nepřímého ukazatele jaterní steatózy, by mohl být ukazatelem redukce vývoje hepatosteatózy. Nealkoholická jaterní steatóza (NAFLD) se vyskytuje až u poloviny obézních dětí, u adolescentů může být prevalence až 80 % (Nobili et al., 2009). Hlavními rizikovými faktory NAFLD jsou zejména obezita viscerálního typu a inzulínová rezistence. Ve většině případů nemají nemocní jedinci žádné obtíže. Intervence v oblasti prevence a léčby dětské obezity je významná i v otázce snížení rizika rozvoje nealkoholické jaterní steatózy u dětí, následně i se snížením rizika vzniku hypertenze. V naší studii byla pomocí GGT potvrzena úspěšnost léčby i pomocí tohoto sledovaného parametru.

Ke statisticky významným změnám došlo také u lipidových parametrů, konkrétně u cholesterolémie a triglyceridémie. Pokles TC, LDL-C, TG a Apo B souvisí s dietní a pohybovou intervencí během léčby. U HDL-C a Apo A1 došlo také ke statisticky významnému poklesu. Tento efekt byl pravděpodobně dán poklesem celkového cholesterolu v krátkém čase. Po intervenci v podobě dietních opatření a preskripci intenzivní pohybové aktivity se očekává vzestup HDL-C. K vzestupu HDL-C by bylo zapotřebí delší časové období, jeden měsíc je v tomto případě časově nedostatečný. Redukce TG, LDL-C a Apo B byla vyšší u chlapců, než u dívek. Co se týká vstupních hodnot biochemických parametrů, dívky měly mírně vyšší hodnoty HDL-C a Apo A1 (Vrablík et al., 2014).

V rámci studií obou cyklů byly vstupní hodnoty lipidogramu dětí ještě v pásmu nepatologických hodnot, ale celkově se již k patologickým hodnotám blížily. Hodnoty lipidogramu byly u obézních dětí celkově zvýšené (HDL-C snižené), ale u obou souborů se průměrná hodnota TC pohybovala pod 5 mmol/l. Podobně tomu bylo i u parametrů LDL-C, TG a Apo B. V obou souborech se však našli jedinci s patologickými hodnotami TC, LDL-C, HDL-C i TG. TC u několika málo jedinců byla vyšší než 5 mmol/l, u některých přesáhla i hodnotu 6 mmol/l. TG u některých jedinců přesáhla hodnotu 2 mmol/l, průměrné hodnoty se ale pohybovaly pod 1 mmol/l. Dle informací léčebny, asi jedna šestina dětí přichází do lázní s arteriální hypertenzí, nebo dyslipidemií. Tito pacienti mají hodnoty TC v rozmezí 5-6 mmol/l.

Námi získané výsledky lipidogramu jsou vyjádřeny jako průměrná hodnota pro obě pohlaví a všechny věkové kategorie. Nejsou tedy pro jednotlivé věkové skupiny zcela výpovědními hodnotami. V dětské populaci se hladiny lipidů a lipoproteinů mění nejen s BMI, ale i s věkem a pohlavím. Vyšší hladiny TC a LDL-C mají pětileté děti. Nelze je v tomto věku posuzovat jako rizikové, vzhledem k fyziologicky vyšší potřebě cholesterolu spojené s vývojem a růstem dítěte. Se stoupajícím věkem tyto hodnoty mírně klesají. Dívky mají TC a LDL-C vyšší než chlapci. Hodnoty HDL-C jsou podobné pro všechny věkové skupiny, chlapci mají tyto hodnoty nižší než dívky. Hodnoty TG jsou vyšší u starších dětí, narůstají zejména ve 13. a 17. roce, rozdíl mezi pohlavími není významný (Zdraví dětí, 2016). Při hodnocení lipidogramu u dětí a adolescentů je vhodnější věk zohlednit a rozdělit soubory do menších podskupin. To zaručí přesnější interpretaci výsledků. Prevalenci dyslipidemií u obézních dětí se věnuje celá řada studií. Abnormální lipidový profil je pozorován u 30-50 % obézních dětí. Dle diagnostických kritérií se většinou jedná o tři typy dyslipidemií (hypercholesterolémie,

hypertriglyceridémie nebo kombinovaná hyperlipidémie), případně o jiné formy, spojené se sníženou hladinou HDL-C. Nejvyšší prevalenci má dle výsledků studií hypertriglyceridémie (většinou ve formě kombinované hyperlipidémie), významný je u obézních dětí také pokles HDL-C. Ten je dle řady studií považován za nejčastější abnormální nález s vysokou závažností (Reinehr et al., 2006; Weiss et al., 2004; Steinberger et al., 2003, Pastucha et al., 2012). HDL-C částice byly v minulých letech považovány pouze za protektivní lipoproteiny. Dnes už se mnohé studie přiklání k závislosti KV rizika na koncentraci HDL-C ve tvaru křivky „U“. Z toho vyplývá, že KV riziko se zvyšuje jak při nízkých, tak při vysokých koncentracích HDL-C. Asociace vysokých hladin HDL-C s vysokým KV rizikem není zcela jasná. Předpokládá se změna funkce velkých HDL-částic bohatých na estery cholesterolu, které se stávají donorem cholesterolu pro artérie. Vysoké hladiny HDL-C ($\text{HDL-C} \geq 2 \text{ mmol/l}$) lze považovat za možný rizikový faktor aterosklerózy. Pro lepší stratifikaci KV rizika je navrhován například Apo A1 jako lepší kardioprotektivní marker, než HDL-C.

Ve studii „Zdraví dětí 2016“ byly výsledky obdobné. Patologické hodnoty TC se vyskytovaly u 16,4 % dětí s obezitou, patologické hodnoty TG se vyskytovaly u 27,8 % dětí s obezitou (Graf 1.3. v kapitole Obezita a dyslipidémie). Trendy v prevalenci jednotlivých dyslipidemií u obézních dětí potvrdily další studie (Elmaogullari et al., 2015; Casavalle et al., 2014). Opět je zde potvrzena nejvyšší prevalence u hypertriglyceridémie, následuje nízká hladina HDL-C, TC a LDL-C. Dyslipidémie spojená s vyšší hladinou TG a s nízkou hladinou HDL-C se vyskytuje zejména u adolescentů, a to s prevalencí až 20 % dívky a 30 % chlapci. V pediatrii má význam i stanovování poměru koncentrací TG/HDL-C. Tento parametr se jeví jako významný parametr v predikci IR pomocí HOMA-IR a k identifikaci dětí ohrožených rozvojem MS. V některých studiích bývá navrhován jako vhodný parametr MS.

Lázeňská léčba, jak plyne z našich výsledků, se pozitivně podílí na úpravě lipidogramu u obézních dětí. V lázních Dr. L. Filipa se kromě obézních dětí léčí i děti s dyslipidemií. Postup léčby je pro obě skupiny velmi podobný a jeho základním cílem je redukce hmotnosti, zavedení správných stravovacích návyků s případnou korekcí příjmu tuků a cholesterolu a každodenní pohybová aktivita. Lázně jsou kromě své léčebné funkce zároveň i vhodným prostředím pro detekci nových pacientů se závažnými komorbiditami souvisejícími s obezitou – dyslipidemií a hypertenzí. Tito pacienti jsou po ukončení léčby předáni do odborných ambulancí, kde jsou poté sledováni a léčeni. Tato následná péče je v oblasti prevence KVO nezbytná.

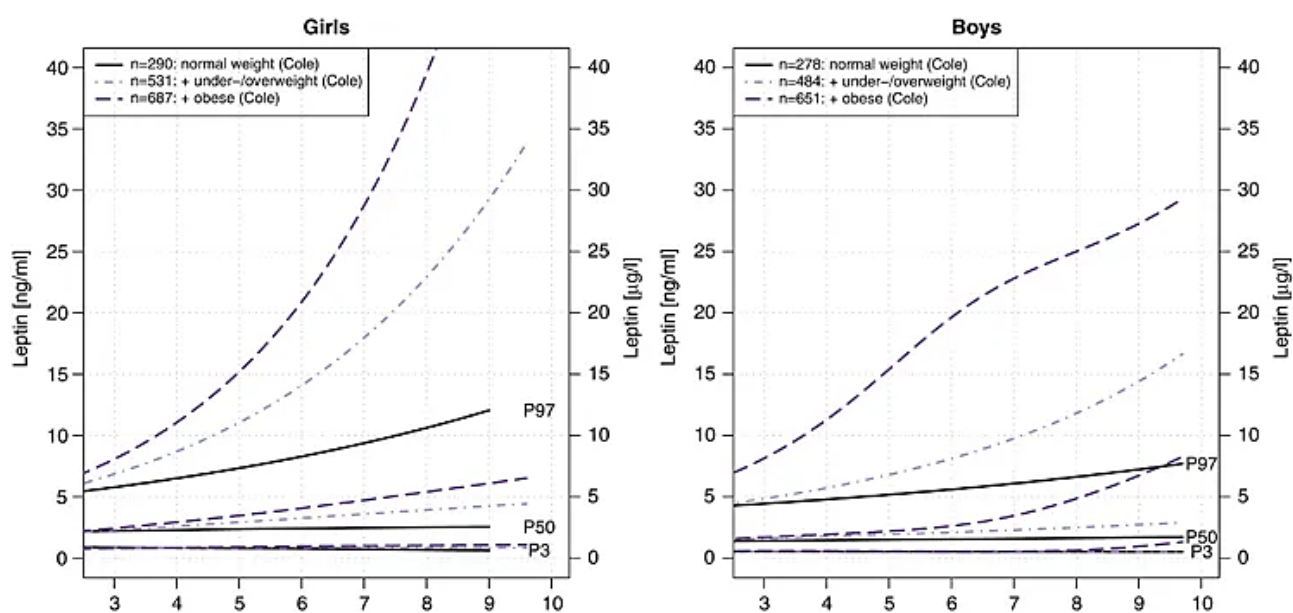
2.5.2 Leptin a adiponektin

Tuková tkáň je v současnosti považována za aktivní endokrinní orgán uvolňující různé adipokiny, které ovlivňují lipidový a glukózový metabolismus a jsou považovány za možnou spojitost mezi obezitou a kardiometabolickým rizikem.

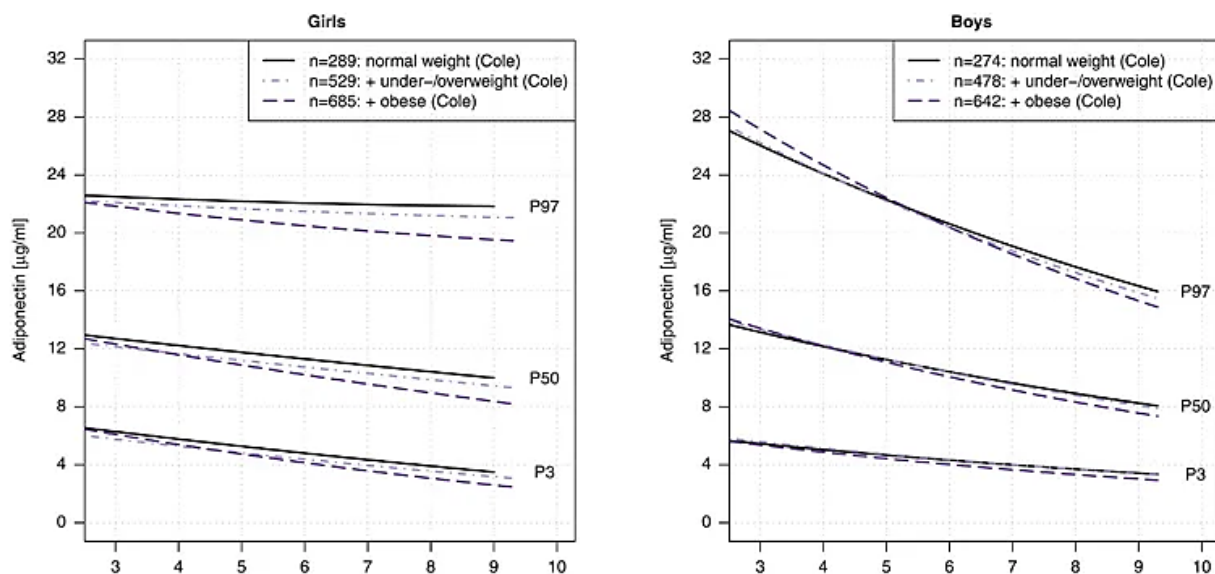
V práci jsou sledovány dva z těchto adipokinů – leptin a adiponektin. Dle řady studií plazmatické koncentrace těchto hormonů korelují s tělesnou hmotností a s BMI, celkově s abdominální obezitou a procentuálním zastoupením tukové tkáně. Abdominální obezita, charakterizovaná obvodem pasu, je asi nejvýznamnějším faktorem v těchto korelacích. Korelace jsou potvrzené u dospělých, dětí i adolescentů. Oba hormony tedy reflektují množství tukové tkáně, přičemž jejich vztah k BMI je opačný (leptin koreluje pozitivně s BMI, adiponektin negativně). V rámci pozorování změn koncentrací těchto hormonů, v důsledku například redukce hmotnosti, je významné při analýze použít i parametr poměr leptin/adiponektin. Ten se jeví jako silnější parametr v predikci komorbidit souvisejících se zmnožením tukové tkáně/obezitou. Při redukci váhy dochází ke změnám koncentrací obou hormonů, i v poměrně krátké době, v případě naší studie tedy po měsíční intenzivní intervenci. Pravidelná pohybová aktivita se efektivně podílí na snížení leptinové rezistence a zároveň zvyšuje hladinu adiponektinu.

Pro dospělou ani dětskou populaci nejsou doposud stanoveny referenční hodnoty pro sérové koncentrace leptinu. Toto stanovení je obtížné, především díky variabilitám hodnot, které se mění s věkem a pohlavím. Pro dospělou zdravou populaci se koncentrace leptinu pohybují u štíhlých kolem 1-20 ng/ml, u obézních mohou dosahovat 30-100 ng/ml. U adiponektinu je to kolem 0,5-30 mg/l (Žák, Macásek, 2011). Jiné zdroje uvádějí hodnoty leptinu u dospělé štíhlé populace ČR 1,7 ng/ml (muži) a 6,62 ng/ml (ženy), obézní 12,65 ng/ml (muži) a 26,1 ng/ml (ženy), průměr v populaci 10,2 ng/ml (Stejskal et al., 1999).

Na základě kohortové studie IDEFICS (Identifikace a prevence účinků na zdraví vyvolaných dietou a životním stylem u dětí a kojenců) byly stanoveny referenční hodnoty sérového leptinu a adiponektinu u evropských dětí ve věku 3-10 let s normální hmotností (Erhardt, 2014). Na základě této studie byly vytvořeny grafy referenčních hodnot pro leptin a adiponektin u dětí mladších 10 let (Obr. 2.4 a 2.5).



Obr. 2.4: Referenční hodnoty pro leptin (ng/ml) dle BMI u dětí ve věku 2–10 let na základě kohorty IDEFICS (zdroj: Erhardt, 2014)



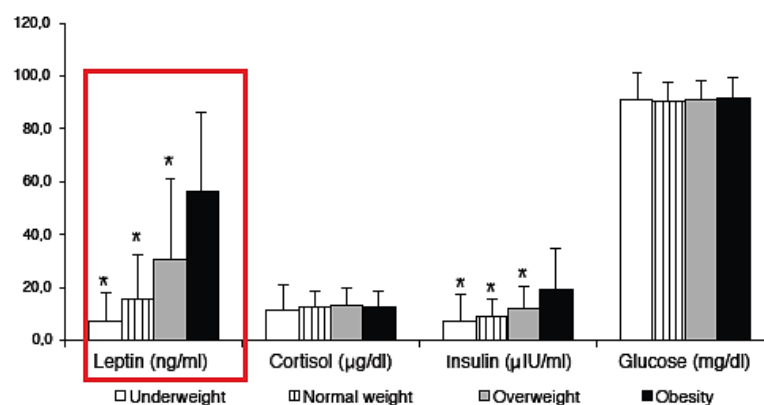
Obr. 2.5: Referenční hodnoty pro adiponektin (µg/ml) dle BMI u dětí ve věku 2–10 let na základě kohorty IDEFICS (zdroj: Erhardt, 2014)

Referenčními hodnotami různých biomarkerů ve skupině evropských adolescentů se zabývala studie HELENA (Koester-Weber et al., 2014). Průměrná hodnota leptinu ve věkové skupině 12-17 let byla 19,44 ng/ml (9,07 ng/ml chlapci; 28,06 ng/ml dívky). Ve studii byla potvrzena souvislost mezi leptinem, BMI, věkem a pohlavím adolescentů. Stejně jako naše studie i studie HELENA potvrdila vyšší hladiny leptinu a glykémie u obézních adolescentů. Percentilové rozdělení hodnot

sledovaných parametrů, které je výsledkem této studie, má rozsáhlý význam pro selekci adolescentů se zvýšeným KV rizikem a pro účely dalšího výzkumu. Výsledky studie HELENA jsou uvedeny v tabulce 2.12 a v grafu 2.14.

Tab. 2.12: Koncentrace leptinu (ng/ml), 927 evropských adolescentů, studie HELENA (zdroj: Koester-Weber et al., 2014)

	Leptin levels (ng/ml)											
	Mean	SD	P2.5	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97.5	P100
Total (n 927)	19,44	22,16	0,97	1,27	1,79	4,06	11,54	26,70	49,11	65,33	78,76	169,97
<i>Male (n 421)</i>												
age ≤13 (years)	12,51	17,24	1,16	1,48	1,80	3,03	5,49	11,36	34,62	56,33	65,34	85,20
age 14 (years)	10,35	16,21	0,84	0,93	1,19	1,84	3,68	12,41	24,88	53,07	61,68	93,04
age 15 (years)	5,61	5,38	0,40	0,68	0,97	1,77	3,95	7,65	13,33	16,84	21,21	29,12
age ≥16 (years)	8,26	11,45	0,64	0,97	1,31	1,79	3,67	8,99	23,85	35,63	53,07	56,40
<i>Female (n 506)</i>												
age ≤13 (years)	25,81	21,11	2,93	3,84	5,86	10,10	19,07	33,47	59,24	69,63	76,60	106,63
age 14 (years)	30,65	26,39	4,07	4,70	6,49	13,36	22,75	38,61	72,36	84,62	116,12	127,75
age 15 (years)	26,59	19,36	3,02	3,70	6,28	11,70	21,94	38,36	57,02	65,76	71,73	90,51
age ≥16 (years)	31,18	30,18	2,31	3,56	6,05	11,22	22,29	39,56	64,85	79,83	133,94	169,97



Graf 2.14: Závislost koncentrace leptinu, kortisolu, insulinu a glukosy na BMI, studie HELENA, 927 evropských adolescentů. Výsledky jsou uvedeny jako průměr plus SD, *($p < 0.01$) (zdroj: Koester-Weber et al., 2014)

Komparací našich výsledků s těmito referenčními hodnotami lze konstatovat, že náš soubor dětí měl ve srovnání s neobézní dětskou populací vyšší vstupní hodnoty leptinu, což je očekávaný výsledek vzhledem k souvislosti, kterou hladina leptinu s množstvím tukové tkáně vykazuje. Tento vztah dobře zobrazují i křivky grafů (Graf 2.12), kde je patrný vyšší vzestup hladin leptinu s věkem o obézních dětí už od

raného věku. Vyšší hladiny jsou sledovány i u dětí s podváhou a nadváhou. Medián koncentrace leptinu u dětí s normální váhou je v souvislosti s věkem velmi pozvolný. Koncentrace leptinu stoupá u dětí ještě před začátkem pubertálních změn až do puberty, v průběhu puberty se u dětí začínají projevovat pohlavní rozdíly v těchto koncentracích. Dívky mají obecně vyšší hladiny leptinu (stejně jako ženy v dospělé populaci), s výrazným zvýšením hladiny v pubertě, zejména v období jejího ukončení. U dívek je ve věku kolem 13 let a později hladina podstatně vyšší než u chlapců a dále s věkem stoupá pozvolněji (Koester-Weber et al., 2014). U chlapců dochází naopak od puberty ke klesajícímu trendu.

Tento rozdíl lze vysvětlit odlišným vývojem složení těla v období puberty. U dívek dochází k významnějšímu zmnožení tukové tkáně, zvyšuje se zároveň BMI, tuk je v těle ukládán odlišně od chlapců. Naproti tomu u chlapců dochází ke zmnožení svalové hmoty, zvláště v pozdějších stádiích puberty. U obézních chlapců je poměr tuková/svalová tkáň odlišný, mají i zvýšený leptin oproti štíhlým jedincům. Na hladinu leptinu má u adolescentů vliv i působení pohlavních hormonů – stimulační efekt estradiolu u dívek a supresivní efekt testosteronu u chlapců. Existují i studie, které se zabývaly koncentracemi leptinu u dívek a chlapců po korekci diferenciací v pohlavních hormonech a procentu tuku. Výsledky zůstaly perzistentní, což poukazuje na fakt, že existují i jiné hormonální a metabolické faktory související s odlišným pohlavím, které mohou ovlivňovat hladinu leptinu v adolescenci (Koester-Weber et al., 2014).

V naší studii výsledky odpovídaly všem těmto poznatkům. Hladiny leptinu byly u dívek celkově vyšší než u chlapců a byla prokázána pozitivní korelace s věkem. U chlapců byla tato korelace negativní. Zvýšená hladina leptinu jako průměrná hodnota pro celý sledovaný soubor (nezávisle na věku a pohlaví) souvisí se zvýšeným BMI u těchto obézních pacientů. Redukce tukové hmoty a BMI, spojená s režimovými opatřeními, vedla ke statisticky významnému poklesu leptinu u chlapců i dívek. Výsledky této části studie nemohou přesně odrážet vztahy jednotlivých hormonů k změnám v tělesné hmotnosti dětí. Sledovaný soubor byl ve velkém věkovém rozptylu (8-16 let), což zahrnuje děti v prepubertálním i pubertálním věku. Chlapců bylo necelých 40 % z celého souboru. Pro účely sledování adipocytárních hormonů u dětí je účelnější vybrat homogenní soubor jedinců, v souvislosti s pohlavím a věkem. Tak lze dosáhnout přesnějších a statisticky významných výsledků.

Koncentrace adiponektinu negativně korelují s věkem. Děti mají vyšší koncentrace než dospělí, mírně zvýšené hodnoty jsou u dívek a žen. K významnému

poklesu dochází v období puberty, podobně jako u leptinu je zde významná role pohlavních hormonů a změn ve složení těla. Naměřené hodnoty koncentrací adiponektinu nevykazovaly výrazné rozdíly mezi dívkami a chlapci, chlapci měli vstupní hodnoty mírně vyšší než dívky. U chlapců s věkem hodnoty mírně klesaly, u dívek byl mírný vzestup. V období prepuberty nejsou u dětí významné rozdíly v koncentracích adiponektinu. Hodnota koncentrace adiponektinu, kterou jsme u dětí naměřili, se výrazně nelišila od hodnot koncentrací, které uvádějí podobné studie, zabývající se touto problematikou (Reinehr et al., 2004; Lausten-Thomsen et al., 2015).

Po redukčním pobytu nedošlo ke statisticky významnému vzestupu adiponektinu, vzestup koncentrace ale studie potvrdila. To lze vysvětlit poměrně krátkou dobou redukční léčby. Studie, které potvrdily statisticky významný vzestup adiponektinu u obézních dětí, probíhaly delší časová období, například 1 rok (Lausten-Thomsen et al., 2015). V pediatrické populaci jsou u obézních dětí hodnoty adiponektinu sníženy, podobně jako u dospělých. Mechanismus redukce adiponektinu v souvislosti s obezitou není zcela jasný. Nárůst množství bílé tukové tkáně pravděpodobně snižuje syntézu adiponektinu inhibicí zpětné vazby. Protože je syntéza adiponektinu stimulována inzulínem a inhibována TNF- α , inzulínová rezistence a zvýšená exprese TNF- α mohou přispívat k hypoadiponektinémii u obézních jedinců.

Studie u dětí potvrzují korelaci s věkem a procentem tělesného tuku. Korelace s BMI naproti tomu vycházejí statisticky nevýznamně. I v naší práci jsme u adiponektinu nedosáhli statisticky významných výsledků ($p = 0,06$). Na druhou stranu, vývojové tendence vždy odpovídaly teoretickým předpokladům. To potvrzuje i korelace CRP/adiponektin, která byla dle očekávání negativní. Důležitým výsledkem je, že redukcí tělesné hmotnosti dochází ke zvýšení hladiny adiponektinu u obézních jedinců, zároveň dochází ke snížení inzulínové rezistence, snížení zánětu (pokles CRP) a celkově ke zlepšení parametrů MS. Adiponektin je dalším významným prediktivním parametrem metabolického syndromu, subklinické aterosklerózy a jiných komorbidit spojených s obezitou a kardiovaskulárním rizikem, s prediktivním významem již v adolescenci.

Leptin i adiponektin jsou dva významné hormony tukové tkáně. Vzhledem k jejich reverznímu účinku ve vztahu k obezitě, metabolickému syndromu a subchronickému zánětu, se jeví jejich poměr jako významnější predikční ukazatel komorbidit spojených s obezitou, než koncentrace hormonů jednotlivě (López-Jaramillo et al., 2014). Stratifikace rizika se týká u dětí zejména metabolického syndromu

a kostního metabolismu. Poměr L/A (leptin/adiponektin) je asociovaný s obezitou (BMI) a zároveň s KV rizikovými faktory jak u obézních, tak u neobézních dětí (Stakos et al., 2014). V souladu s výsledky studie BCAMS (Li et al., 2017), která zjistila souvislost mezi zvýšeným poměrem L/A Lij metabolickým syndromem, lze považovat poměr L/A za důležitý ukazatel zvýšeného rizika rozvoje MS u dětí s abdominální obezitou. Jak bylo zmíněno výše, u dětí nelze používat klasické rizikové faktory KV ani parametry MS pro diagnostické účely.

Dle naší studie, při hodnocení velikosti redukce hmotnosti (BMI) v závislosti na vstupních parametrech, vstupní hladiny leptinu i adiponektinu pozitivně korelovaly s redukcí hmotnosti i BMI. Tento vztah byl ještě výraznější při použití poměru leptin/adiponektin. Korelace byla prokázána v případě redukce hmotnosti, BMI i obvodu pasu, výrazněji u dívek. Na základě těchto výsledků lze konstatovat, že vstupní hladiny hormonů, vyjádřené jako poměr L/A, mohou u obézních dětí predikovat úspěšnost redukční léčby, charakterizovanou redukcí BMI.

V naší studii nebyly měřeny hodnoty složení těla (obsah tuku, svalová hmota). Tyto hodnoty by lépe vystihly tělesné změny u dětí a adolescentů, než hodnoty hmotnosti a BMI. Vzhledem k absenci měření složení těla, může docházet v případě BMI ke zkreslení výsledků, díky nárůstu svalové hmoty vlivem intenzivní pohybové aktivity v průběhu léčby. Při srovnání parametru hmotnost a BMI, BMI je přesnějším ukazatelem úspěšnosti léčby, než tělesná hmotnost. V této oblasti by bylo zapotřebí provést další studie.

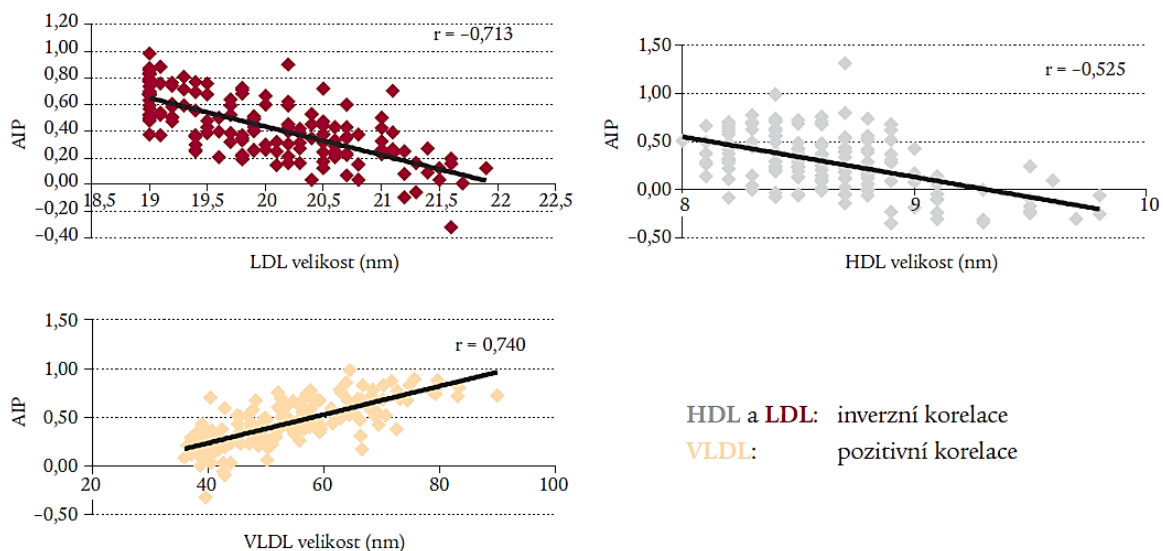
Sledování změn hladin adipocytárních hormonů u dětí v období prepubertálním a v pubertě má jistá omezení a výsledky nelze jednoduše potvrdit. U dětí nastávají pubertální změny, spojené se změnou koncentrací pohlavních hormonů, mění se u nich celkové složení těla, odlišně u chlapců a dívek. Ke změnám hladin hormonů dochází jak v obézní, tak v neobézní pediatrické populaci. U obézních dětí (adolescentů) jsou však tyto změny výraznější. V rámci studií chybí v pediatrii dostatečně velký kontrolní soubor. Odběry u zdravých dětí v rámci studií jsou problematické. Další omezení studií s hormony tukové tkáně spočívá v jejich laboratorním stanovení (různé metody, různé frakce hormonů, podmínky stanovení, finanční náročnost apod.). Pro dětskou populaci existují pouze omezené informace a zdroje referenčních hodnot souvisejících s plazmatickými koncentracemi adipocytárních hormonů. Vzhledem k významu adipocytárních hormonů v souvislosti s obezitou a kardiometabolickým rizikem, bude zapotřebí provést další studie a posunout tuto významnou problematiku dál.

2.5.3 Kardiometabolické parametry

V dětské populaci nelze snadno definovat rizikového jedince, resp. jeho možný rizikový aterogenní potenciál klasickými biochemickými indikátory (TC, LDL-C, HDL-C, TG). Stanovování normálních hodnot lipidového metabolismu má u dětí určitá omezení. Tyto hodnoty se mění s věkem, je zde biologická variabilita a variabilita dle pohlaví.

Ke kvantifikaci kardiometabolického rizika je v tomto případě lepší použít ukazatele, které vycházejí z naměřených hodnot lipidového a glukózového metabolismu. Jedná se zejména o: aterogenní index plazmy dle Dobiášové (AIP; $AIP = \log(TG/HDL-C)$) (Dobiášová, 2006), HOMA-IR, poměr Apo B/Apo A1 a další. Tyto ukazatele vyjadřují strukturu subpopulaci lipoproteinů, což je významné, protože tyto subpopulace mají rozdílnou velikost, hustotu a také rozdílný aterogenní potenciál. Zdá se, že mohou být užitečné i v případě normální koncentrace plazmatických lipidů, tedy například v dětské populaci.

Pravděpodobně jedním z nejpřesnějších ukazatelů kardiometabolického rizika je AIP. Asociace TG a HDL-C v AIP reflektuje rovnováhu mezi rizikovými a protektivními složkami lipoproteinů. Korelace velikosti lipoproteinů s AIP je znázorněna na obrázku 2.6. AIP může být důležitým snadno dostupným nástrojem pro stanovení kardiovaskulárního rizika a sledování účinnosti farmakologické intervence. Hodnotu je možné snadno vypočítat z lipidogramu. Ve studii se podrobně tomuto tématu věnovali jiní autoři (Vrablík et al., 2014) a z jejich prací vyplývá, že redukční intervence u obézních dětí vede ke zlepšení parametrů HOMA-IR, AIP i Apo B/Apo A1. To je dalším průkazným výsledkem úspěšnosti lázeňské léčby obezity, spojené s redukcí tělesné hmotnosti. Zároveň lze těmito parametry potvrdit i snížení KV rizika u obézních pacientů v souvislosti s léčbou obezity.



Obr. 2.6: Korelace velikosti lipoproteinů (LDL, HDL, VLDL) s AIP (zdroj: Dobiášová, 2006)

V současnosti je k posuzování KV rizika používáno stále více zpřesňujících a senzitivních parametrů, které mají patologický vztah k aterogenezi a mohou predikovat kardiovaskulární příhody. Jak již bylo zmíněno, pouhý lipidogram nelze u dětí k posouzení KV rizika využít. V dospělé populaci se k používání dalších biomarkerů KV rizika přechází také, protože dle řady studií, mnoho KV příhod se vyskytuje u jedinců s normální hladinou celkového cholesterolu. Část obézní dětské populace právě tuto normální hladinu TC má. Je tedy snahou využít možnou přidanou hodnotu, především markerů zánětu a IR. Zánět má klíčovou roli v patogenezi aterosklerózy. Pro zlepšení stratifikace pacientů a predikce rizika nebo prognózy jsou v dospělé populaci tyto markery dnes běžně používány.

V rámci studie byly u dětí stanoveny dva z těchto markerů: Lp-PLA2 a CRP. Tyto dva biomarkery mají rozdílnou charakteristiku a také rozdílnou účast v aterogenezi. Jejich kombinace se jeví jako perspektivní, s možností upřesnění KV rizika. Vybrané charakteristické vlastnosti Lp-PLA2 a CRP jsou znázorněny v tabulce 2.13.

Tab. 2.13: Vybrané charakteristické vlastnosti CRP a Lp-PLA2 (upraveno dle: Corson, 2009)

	CRP	Lp-PL A2
zánět	systémový	vaskulární
marker/faktor	marker (faktor?)	faktor
biologická variabilita	velká	malá, porovnatelná s cholesterolem
závislost na „velkých RF“	více ano	více ne
závislost na BMI a inzulinové rezistenci	ano	ne
tvorba	játra	převážně makrofágy, pěnové buňky
reakce na aktivaci prozánětlivých cytokinů	ano	ne
cut-off	3 mg/l	235 µg/l
posouzení rizika a prognózy	ano	ano
závislost na progresi choroby	omezené	ano
role v reklasifikaci rizika	ano	ano
může být základem vedení terapie	ano	pravděpodobný terapeutický cíl

C reaktivní protein (CRP) je v současnosti považován za jeden z nejvýznamnějších predikčních faktorů vzniku ICHS a jejich komplikací v dospělé populaci. Zvýšené hladiny CRP u obézních pacientů, včetně dětí, odráží přítomnost subklinického zánětu a jsou přítomny již v časných stádiích hromadění tukové tkáně. Tento subklinický zánětlivý stav u prosté obezity je spojen se zvýšeným KV rizikem, může přispět k hypertenzi a k rozvoji DM2T. Stanovením CRP u obézních dětí se zabývá řada studií. Výsledky z nich jsou jednoznačné. Obézní děti/adolescenti mají obecně zvýšené hodnoty CRP. Zvýšené CRP koreluje s BMI, s obvodem pasu a s HOMA-IR (Kitsios et al., 2013; Dayal et al., 2014). V souvislosti se známkami MS se u nich již vyskytuje hypertenze a dyslipidémie. Této oblasti je zapotřebí věnovat se i nadále a provádět zde další studie.

V rámci předložené práce bylo ověřeno, že vstupní koncentrace CRP byly u obézních dětí zvýšené. Tuto asociaci dokládá i řada studií (Kitsios et al., 2013). Na základě studie IDEFICS byly sestaveny percentilové grafy referenčních hodnot CRP pro zdravou dětskou neobézní populaci (2-11let) z osmi evropských zemí (Schlenz, 2014). Průměrné hodnoty CRP se zde pohybují v rozmezí 0,2-0,4 mg/l, mírně klesají s věkem a vyšší jsou u dívek, než u chlapců. CRP italských dětí z této studie je zde oproti průměru vyšší, s průměrnou hodnotou 0,5 mg/l. Tento výsledek koreluje s vysokou prevalencí dětské obezity v Itálii. CRP se u malých dětí příliš nemění, jak dokládá studie IDEFICS. Ke změnám (nárůstu) CRP dochází v adolescenci, podobně jako u adipocytárních hormonů, významný je nárůst s obvodem pasu. Tyto výsledky potvrdila i naše studie. Výsledky pro CRP i adipocytární hormony byly velmi podobné ve srovnání s pohlavím a věkem dětí. Z výsledků je patrné, že k významnějším změnám

koncentrací sledovaných parametrů dochází zejména v období preadolescence a adolescence.

V dětské populaci má hodnocení hladin CRP jistá omezení. Hodnota CRP se mírně mění s věkem a pohlavím, u adolescentů je ovlivněna i dalšími vlivy jako je nárůst tukové tkáně (zvýšené BMI a obvod pasu), působení pohlavních hormonů, antikoncepce u dívek, případné užívání tabáku a alkoholu, nízká pohybová aktivita. U malých dětí se setkáváme s častějším výskytem infekčních onemocnění. Hladina CRP u nich může být proto zvýšena i po ukončení léčby. K tomu se v rámci studií musí přihlížet. Výsledky studií sledování hladin CRP u dětí a adolescentů nejsou zcela jednotné. Porovnání výsledků sledování hladin CRP v různých studiích je obtížné. Jednotlivé hodnoty závisí jednak na detenčních limitech a jsou často uváděny pro různé věkové skupiny (předškolní děti, preadolescenti, adolescenti). Právě věkový rozptyl může u těchto studií zkreslovat výsledky měření. V naší studii byly výsledky zpracovány pro celý soubor, tedy věk (7-16 let), což je značný věkový rozptyl v rámci dětské subpopulace. Při hodnocení výsledků je zapotřebí k této skutečnosti přihlídnout.

Ve sledovaném souboru dětí došlo během redukčního pobytu ke statisticky významnému snížení CRP. Lze tedy potvrdit korelaci hladin CRP s adipositou u dětí a adolescentů. Korelace byla nalezena i mezi vstupními hodnotami CRP a poklesem hmotnosti (BMI). Stejně korelace byly zjištěny i u jiných sledovaných faktorů (např. leptin/adiponektin) a lze jimi konstatovat to, že děti s vyššími hodnotami CRP na začátku léčby zredukovaly více svoji hmotnost. Co se týká stanovení CRP u dětí, ve studiích, kde je tento parametr hlavním sledovaným parametrem, je zapotřebí předem eliminovat pacienty se zvýšeným CRP ($\text{CRP} \geq 10 \text{ mg/l}$) v důsledku akutní infekce nebo jiných zánětlivých stavů, které by mohly zkreslit výsledky. V naší studii nebyly vyšetřovány děti, u kterých by byl znám zánětlivý stav. Včasná detekce subklinického systémového zánětu může pomoci identifikovat děti a adolescenty s vysokým KV rizikem a rizikem DM2T v dospělosti.

Některé metaanalýzy doporučují přehodnotit úlohu CRP pro predikci koronárních příhod. To může být způsobeno tím, že CRP je asociováno více se systémovým zánětem a obezitou (Franeková a Jabor, 2010). CRP je dnes považován za tradiční zánětlivý parametr, který je zapotřebí doplňovat specifitějšími parametry z hlediska predikce KV rizika i predikce dalších onemocnění. Těmi mohou být například některé prozánětlivé cytokiny, jako je interleukin-1, 6 a 8 (IL-1, IL-6, IL-8) a tumor nekrotizující faktor alfa (TNF-alfa), jejichž kinetika je výrazně pružnější

a specifictější. Nevýhodou stanovování těchto parametrů je jejich poměrně vysoká cena a dostupnost pouze v některých laboratořích. V běžné klinické praxi se proto, kromě některých případů intenzivní péče, zatím neužívají.

Jedním z dalších parametrů, který může více specifikovat klasické KV predikční parametry, se jeví fosfolipáza A2. Lp-PLA2 je asociována s lipoproteiny (80 % LDL, přes Apo B) a je považována za vaskulárně specifický marker zánětu, nezávislý na jiných rizikových faktorech, včetně CRP. Enzym je produkován makrofágy a pěnovými buňkami ve vaskulární intimě a hraje významnou roli v iniciálních fázích aterosklerotického plátu. Lp-PLA2 je přímo zapojena do procesu aterogeneze, zároveň je považována za fyziologickou odpověď na zánětlivé stimuly a souvisí s oxidačním stresem (Stafforini, 2009). Tuková tkáň a adipocyty jsou také aktivním zdrojem Lp-PLA2. Obézní jedinci, včetně dětí, mají zvýšené hladiny tohoto enzymu oproti neobézní populaci. Tato zjištění naznačují, že Lp-PLA2 může představovat souvislost mezi obezitou a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Stanovení Lp-PLA2 by mělo být používáno jako další upřesňující rizikový parametr pro pacienty s metabolickým syndromem a pro pacienty se středním nebo vysokým rizikem vzniku kardiovaskulárního onemocnění.

V rámci studie byly naměřené hodnoty Lp-PLA2 u dětí obecně vyšší než hladiny u dospělé (neobézní, nerizikové) populace, která se udává kolem 150 ng/ml. Koncentrace Lp-PLA2 v rozmezí 200-235 ng/ml jsou považovány za hraniční riziko. Statisticky významný pokles Lp-PLA2 byl spojený s poklesem tělesné hmotnosti, ke kterému došlo v důsledku intenzivních režimových opatření. Výstupní koncentrace Lp-PLA2 však byla vyšší, než je u běžné zdravé dospělé populace. To lze vysvětlit nedostatečnou délkou redukčního pobytu, kdy redukce váhy nebyla ještě natolik významná, aby tyto hodnoty poklesly na úroveň kolem 150 ng/ml. Dalším sledováním by při vyšší redukci BMI hodnota Lp-PLA2 dosáhla nižších konečných hodnot, než jsme naměřili v naší studii. Dle zvýšených hladin Lp-PLA2 u dětí lze předpokládat, že u těchto pacientů obezita vyvolá vyšší zánětlivou odpověď organismu než u dospělých. To lze vysvětlit zvýšenou citlivostí imunitního systému dětí. Změny koncentrací Lp-PLA2 po snížení hmotnosti statisticky korelovaly se snížením koncentrací TG. Tento vztah je pravděpodobně způsoben tím, že vyšší hladiny plazmatických koncentrace TG jsou spojeny s vyšším podílem LDL částic, které vykazují nejvyšší Lp-PLA2 afinitu (Motyková et.al, 2011).

Na našem sledování lze dokumentovat asociaci zvýšených hladin Lp-PLA2, jakožto markeru akcelerovaných endotelových změn u rizikové skupiny obeztních dětí, a její regresi po dietních a režimových opatřeních se zlepšením metabolických ukazatelů a Lp-PLA2. Lze tedy shrnout, že Lp-PLA2 může být kandidátním markerem endotelového poškození u rizikových pacientů s rizikovým metabolickým profilem již v dětském věku. Asociace poklesu koncentrace Lp-PLA2 a BMI jednoznačně potvrzuje spojitost mezi obezitou a zvýšeným množstvím tělesného tuku, prozánětlivým stavem organismu a rizikem aterosklerózy mnohem dříve, než jsou jakékoli strukturální změny cévní stěny detekovatelné. Stanovování hmotnostní koncentrace Lp-PLA2 je dnes nahrazováno stanovením enzymové aktivity tohoto enzymu. Důvodem je vyšší přesnost těchto metod pro stratifikaci KV rizika. Pro účely naší studie byla stanovena pouze hmotnostní koncentrace Lp-PLA2, jelikož nešlo o hlavní sledovaný parametr studie.

Lp-PLA2 patří mezi nové biomarkery KV rizika a její stanovování není v ČR zatím běžně rozšířeno. V dětské populaci zatím nejsou dostupná data ohledně referenčních hodnot pro Lp-PLA2 u dětí s normální váhou, nejsou ani stanoveny hraniční meze souvisejícím s KV rizikem. Vzhledem k vysokému predikčnímu významu Lp-PLA2 bude zapotřebí provést další studie v dětské a zejména adolescentní populaci, najít zde nové souvislosti a případně stanovit referenční hodnoty pro hmotnostní koncentrace a enzymovou aktivitu Lp-PLA2.

2.6 Shrnutí výsledků lázeňské léčby

Po shrnutí všech dosavadně zmíněných faktů lze léčbu obézních pediatrických pacientů vyhodnotit jako úspěšnou ve všech sledovaných parametrech. Nicméně navzdory relativně vysokému úbytku hmotnosti, kterého dosáhli naši pacienti, většina pacientů zůstala po měsíční intervenci v pásmu obezity/nadváhy, a to díky vysokým vstupním hodnotám BMI při vstupu do léčebny. Úspěšnost léčby souvisí zejména s redukcí rizikových parametrů, které s obezitou souvisí a právě tuto významnou redukci jsme v naší práci u většiny sledovaných parametrů potvrdili (Vrablík et al., 2014; Zlatohlávek et al., 2013; Zlatohlávek et al., 2015).

Základní informace ohledně průběhu léčby jsou uvedeny v kapitole 2.2 Metodika studie. Počet pacientů s obezitou má v léčebně vzrůstající tendence, v současnosti tvoří asi 60 % ze všech pacientů. Ročně navštíví léčebnu přibližně 500 dětí (z toho obézních kolem 300 dětí). Počet těch, kteří již vykazují známky MS (zvýšené hodnoty lipidogramu a arteriální hypertenze) se přibližuje k jedné pětině z nich. S hypertenzí přijde z domova asi 40 dětí za rok, nově zjištěných případů hypertenze je asi 10 dětí za rok. Kompletní dyslipidémii má asi 20 dětí za rok, více dětí má zvýšený TC nebo TG, oba parametry se zlepšením na konci pobytu. Většina obézních pacientů přichází do lázní se špatnými stravovacími návyky, špatnou fyzickou zdatností, ohebností, ale i psychickým stavem, který s obezitou souvisí.

Po měsíční intervenci dochází u dětí kromě zlepšení sledovaných parametrů zejména k těmto změnám:

- zlepšení celkového vzhledu – obvod pasu, změna obličeje
- zlepšení výkonu, ohebnosti, celkové fyzické kondice
- změně k pozitivnímu přijímání denní pohybové aktivity – sportu i běžné pohybové aktivity, jako je chůze do schodů, procházky apod.
- změně pohledu na stravování, výživu
- zlepšení psychického stavu

2.6.1 Pohybová aktivita v lázeňské terapii

Tělesná hmotnost dětí koreluje negativně s udávanou pohybovou aktivitou a je velmi obtížné rozlišit, co je zapříčiněno primárně obezitou a co sníženou pohybovou aktivitou, která nakonec k obezitě vedla (Gulmans et al., 1997). Nízká tělesná zdatnost je nezávislým rizikovým faktorem pro vzestup nadváhy dítěte a přenos obezity do vyšších věkových kategorií. Pro chlapce je tento přenos silnější než pro dívky. Základním cílem preskripce pohybové aktivity je zvýšení tělesné zdatnosti u obézních pacientů, za současného snížení rizik vzniku MS a také snížení rizika přenosu obezity do adolescentního a dospělého věku. Zavádění pohybových aktivit by se mělo řídit několika pravidly:

1. potřeba kalkulace s nadměrnou hmotností a jejím působením na jednotlivé systémy organismu
2. pozitivní motivace k jakékoliv pohybové dovednosti
3. vzájemné propojení většiny pohybových dovedností
4. příprava před navozením pohybové aktivity (rozcvičení)
5. pozvolné zvyšování kvality forem pohybu, zavádění nových forem
6. nárůst kvantity pohybu
7. nutnost zvážení mechanických faktorů, která zvyšují rizika úrazů

Energetický výdej spojený s fyzickou aktivitou se pohybuje u dětí v léčebně v rozmezí 4000-5000 kJ/den. Pohybové aktivity jsou rozloženy v průběhu celého dne, počínaje rozcvičkou, s následným zařazením různých aerobních aktivit, včetně dynamické chůze. Programy, individuální cvičení a procedury jsou navrženy dle stupně obezity a přidružených diagnóz. Děti s pohybovým handicapem využívají protahovací a posilovací cvičení na uvolnění v teplém bazénu. Je využívána i balneoterapie, tedy uhličitě, perlivé a vířivé koupele, které pomáhají ke kvalitnímu prokrvení pokožky celého těla a podporují procesy zbavující tělo podkožních tuků.

Mezi chlapci jsou nejvíce oblíbené míčové hry, pozemní hokej, dívky si nejvíce oblíbily zumbu – aerobní forma tance. Pokud děti některý sport zaujme, dostanou při odjezdu kontakt na trenéry v okolí jejich bydliště a tak je zvýšena pravděpodobnost, že děti u sportu zůstanou. Dá se říci, že děti obecně mají přirozeně kladný vztah k pohybu, sportu a ke kolektivním hrám. To se týká i dětí obézních. V lázních jsou pro ně tyto kolektivní pohybové aktivity velmi oblíbené, někteří v nich najdou svojí novou zálibu

a jsou odhodláni v nich pokračovat i po ukončení léčby. Kromě samotného typu kolektivního sportu je pro ně určitě motivující i vlastní progres, kdy si uvědomují, jak se jim postupně zlepšuje kondice, obratnost, rychlost, síla, vytrvalost, ohebnost, dechová kapacita, držení těla a celkový vzhled. Lázeňská zařízení jsou ideálním prostředím, kde si děti pravidelnou pohybovou aktivitu mohou osvojit. Kolektivní zapojení se do jakýchkoliv aktivit je vždy účinnější než individuální přístup. Obézní děti v kolektivu navíc ztrácejí mezi sebou ostych, protože většina jedinců je zde na tom se svým vzhledem i obratností velmi podobně. Ne všechny děti však mají ke sportovním aktivitám pozitivní vztah. Některé děti se do těchto aktivit zapojují neochotně a je s nimi po této stránce velmi těžká spolupráce. Tyto návyky si přináší většinou z domova a je v některých případech téměř nemožné tyto děti ke sportu či běžnému pohybu vůbec přimět. Děti mladší šesti let se organizovaných pohybových aktivit nezúčastňují. V lázních jsou se svým doprovodem (rodič) a ten má za úkol denně s těmito malými dětmi chodit na procházky. U těchto nejmladších pacientů jsou celkově i nižší váhové úbytky. V práci nebyly tyto děti zahrnuty. Příklady pohybové intervence v rámci léčebny Dr. L. Filipa jsou na obrázcích 2.7.



Obr. 2.7: Pohybové aktivity v rámci redukční léčby v léčebně Dr. L. Filipa (zdroj: www.detska-lecebna.cz)

2.6.2 Dietní intervence v lázeňské terapii

Nedílnou součástí lázeňské léčby je dietní intervence. Neaplikují se zde žádné přísné restriktivní redukční diety. V dětské populaci není tento postup v rámci dietoterapie obecně doporučován. Pokud děti nemají diety speciální (nízkocholesterolová, bezlepková, bezlaktózová apod.), je dieta založená pouze na sníženém energetickém příjmu, případně úpravě složení a množství tuků. Redukční diety jsou zaměřené i na dostatečný příjem bílkovin, kontrolu příjmu cukrů a soli, dále na dostatečný příjem vlákniny, vitamínů, minerálních látek a také tekutin. Subpopulace obézních dětí a adolescentů je rizikovou skupinou, kde je pestrá a vyvážená strava nezbytností. Základní typy diet pro děti jsou:

1. **vyrovnaná normoenergetická dieta** (spojená se zvýšením fyzické aktivity s cílem dosáhnout udržení hmotnosti, určená do 8 let věku)
2. **hypoenergetická vyrovnaná dieta** (má za cíl v součinnosti se zvýšením fyzické aktivity dosáhnout snížení tělesné hmotnosti, určená od 8 let)
3. **přísná nízkenergetická dieta** (určená pro adolescenty s těžkým stupněm obezity a se zdravotními komplikacemi)

V lázních se aplikují zejména diety č.1 a č.2. Normoenergetická dieta je určena pro děti do 8 let věku, nad 8 let věku s mírnou, nebo střední obezitou, nebo vysokým energetickým příjmem. Nejčastěji volenou dietou je dieta hypoenergetická s energetickým příjmem ne nižším než 70 % doporučené denní dávky podle věku a pohlaví. Příjem tuku u této diety je 25-30 % z celkového energetického příjmu. Příjem tuku nelze u dětí redukovat pod doporučené hodnoty. Esenciální mastné kyseliny ovlivňují funkci a syntézu membrán. Potencionálně ovlivňují i kapacitu mentálního vývoje dítěte (Pařízková, Lisá, 2007). Míra akumulace tuků i bílkovin je zvláště vysoká do dvou let věku dítěte. Z tohoto důvodu jsou vysoké rovněž nároky na prekurzory – esenciální mastné kyseliny a esenciální aminokyseliny. Kromě doporučené denní dávky tuků pro danou věkovou kategorii a dle typu redukční diety je zapotřebí dbát i na správné složení tuků. Podobně jako u dospělých, důležitý je zde příjem polynenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem omega 3 a omega 6 ve správném poměru. V raném dětském věku je zapotřebí zajistit především dostatečný příjem kyseliny dokosaheptaenové (omega 3), která je nezbytná pro správný vývoj CNS. V rámci dietní terapie jsou děti edukovány i v oblasti výběru vhodných tuků. Dětská

populace je nejrizikovější skupinou s ohledem na příjem trans mastných kyselin. Děti by měly být v rámci edukací poučeny, kde se tyto aterogenní kyseliny vyskytují a jak jsou škodlivé. V otázce příjmu bílkovin nejsou u dětí doporučovány nízkosacharidové a vysokobílkovinné diety. Vysoký příjem bílkovin mohou mít děti v raném dětství, pokud jsou živeny náhradní kojeneckou stravou. To může mít za následek nárůst tělesné hmotnosti ve vyšším věku dětí. Doporučené denní dávky bílkovin i sacharidů jsou upraveny dle věku dětí. Podobně jako u tuků, důležité je zde především složení a výběr vhodných potravin. To se týká zejména příjmu cukrů.

Cílem dietní léčby je dosažení změn chování a jídelních zvyklostí. Léčebný program by měl zahrnovat změnu chování ve vztahu k příjmu potravy i k fyzické aktivitě. Dosažení ideální hmotnosti cílem lázeňské terapie není. Nutriční terapeut připravuje jídelníčky, se zaváděním nových, nutričně vyvážených a pestrých jídel. Děti se v rámci pobytu učí pravidelnosti v jídle, měly by si osvojit vhodnou velikost porcí i pravidelné stolování. Dle současných výživových doporučení je zelenina součástí všech hlavních jídel. Jako nápoj je podávána voda, či jiné neslazené varianty. Pitný režim a zavedení vody jako nápoje do běžného života je u těchto pacientů významný. Velká část z nich přichází do léčebny s velmi rizikovým návykem pít pouze slazené nápoje. V rámci edukací jsou děti během pobytu i při opouštění léčebny řádně poučeny v oblasti zdravé výživy, kterou by měly dodržovat po návratu z léčebny. Děti v léčebně přijímají nové stravovací návyky bez problémů. Celodenní kolektivní program je zaměstnává natolik, že je pro ně výživa během léčby méně významným faktorem, než v domácím prostředí. V lázních nejsou během pobytu navíc vystaveny reklamám, ani nabídce nezdravých potravin a fast food jídel, to je samozřejmě značně pozitivní aspekt. Některé z dětí po odchodu z léčebny pokračují ve stravovacích návycích, které si v léčebně osvojily. Pokud je v rodinném prostředí nedostatečná podpora rodičů, časem tyto správné stravovací návyky opět opouštějí.

2.6.3 Psychosociální aspekty lázeňské terapie

Z psychologického hlediska, obezita může ovlivňovat kvalitu života dětí podobně, jako některá závažná somatická onemocnění. Dle řady studií, školní děti a adolescenti s nadváhou a obezitou mají zhoršené psychické zdraví (Davison, Birch, 2001). Psychické dopady spojené s nadváhou a obezitou se týkají i dětí předškolního věku, které přijdou z rodinného prostředí do kolektivu. Chování dětí a první symptomy, jež předcházejí klinickým projevům obezity, je proto zapotřebí sledovat u dětí s předstihem. Jedná se zejména o celkové poruchy chování, vztah k jídlu, potravinové a jídelní chování, fyzickou výkonnost a vztahy k vnějšímu prostředí. Zde je významná úloha rodičů, kteří by jako první měli včas tyto změny chování dětí zachytit.

Co se týká psychického stavu pacientů, kteří do léčebny přichází, v současnosti léčebna zaznamenává vyšší nárůst pacientů s psychickým poruchami, jako je ADHD, deprese, psychózy, úzkostné poruchy, sociální fobie aj. Část těchto pacientů je léčena antidepresivy, které se u nich podílí na nárůstu hmotnosti. S těmito všemi pacienty je celkově obtížnější spolupráce. Obtížněji se zapojují do pohybových i jiných kolektivních aktivit, obtížněji zvládají léčbu, někteří si jí nepřipouští jako významnou, v krajním případě jí i přerušují. Obézní pediatrickí pacienti jsou i bez vážnějších psychiatrických diagnóz už tak děti se zhoršeným psychickým stavem, který většinou souvisí s jejich fyzickým vzhledem, ale souvislosti jsou i jiné a podstatně komplikovanější. Pobyt v léčebně u obézních pacientů psychický stav zlepšuje. To je dáno jednak pozitivními výsledky léčby a jednak měsíčním sociálním kontaktem dětí. Děti jezdí do lázní rády a právě sociální kontakt s vrstevníky se stejnými problémy (obezitou) je do značné míry naplňuje a poskytuje jim dostatek motivace, aby se v lázních plně přizpůsobily lázeňskému režimu. Kromě toho, o tyto děti je zde celodenně pečováno, je jim věnována pozornost, což je u dětí významný faktor. I v případě přísnějšího režimu je jeho účinnost na děti jednoznačná. Řada obézních pediatrických pacientů pochází ze sociálně slabších rodin, kde lze očekávat jistou izolovanost dětí, kterým není ze strany rodičů věnována dostatečná péče a čas. Kromě toho, tyto děti jsou většinou izolovány i ve školním kolektivu, což často souvisí i s jejich vzhledem. Tyto předpoklady se samozřejmě netýkají všech dětí ze sociálně slabších rodin. Podobně na tom mohou být i děti s finančně zajištěných rodin, ani tam jim nemusí být vždy věnován čas a dohled nad nimi. Tyto děti se do léčebny většinou nedostanou. Rodiče těchto dětí často nechtějí připustit, aby se jejich děti jely léčit,

obávají se reakcí okolí, nechtějí, aby děti měsíc navštěvovaly jinou školu. Obezitu často nepovažují za závažnou, nebo si chtějí děti vyléčit samy. Výsledky nemusí být v tomto případě pozitivní.

2.6.4 Úspěšnost lázeňské léčby v dlouhodobém horizontu

Dle statistik léčebny, asi 15-20 % pacientů setrvá po ukončení léčby na hmotnosti, se kterou z léčebny odcházeli a tuto hmotnost si již udrží. Lze zde tedy hovořit o 20% úspěšnosti léčby v dlouhodobém horizontu. Rozhodně se nejedná o zanedbatelné číslo, po přepočtu na jedince by se v případě léčebny jednalo o zhruba 60 dětí za rok. Léčeben dětské obezity je v ČR ale více, k tomu se v rámci léčeben pořádají i různé ozdravné pobyty, které se mohou podílet na snižování dětské obezity také. Každý dětský pacient, který si dokáže po lázeňské léčbě udržet svou hmotnost, či dokáže pokračovat v redukci až na normální hmotnost, je pozitivním přínosem. Děti mohou léčbu i opakovat. V rámci zdravotního pojištění a tedy plné úhrady mohou navštívit léčebnu celkem třikrát, maximálně jednou ročně. Pokud přicházejí opakovaně, mají 36 měsíců od první léčby na všechny tři léčebné pobyty. Problematické je, že pokud navštíví lázně v nižším věku a přiberou potom opětovně na váze až v adolescenci, toto období jim vyprší a léčba se už tak na ně nevztahuje. Děti, které se opakovaně vrací do lázní, je asi 30 % z původně léčených. Většinou absolvují všechny tři léčebné pobyty. Při každém dalším pobytu se většinou vrací do lázní s vyšší hmotností než měly v předchozí léčbě.

Lázně Dr. L. Filipa nabízejí pro obézní děti i nehrazené týdenní ozdravné pobyty. Pro finančně zajištěné rodiče jsou tyto pobyty často lepší volbou. Nelze jim nic vytknout, pouze pokud by se měl srovnat tento pobyt s měsíčním pobytem, délka trvání je zde podstatná. Týdenní léčba může být určitě vhodným edukačním prostředkem, dítě se zde setká s podobně obézními vrstevníky a je seznámeno se základními návyky životního stylu za účelem redukce váhy. Pokud je dítě na tomto pobytu s rodičem, může to mít své výhody – rodič je edukován spolu s ním, což je velmi důležité.

V závěru shrnutí práce chci zmínit asi nejdůležitější faktor, který se vznikem obezity i s její léčbou u dětí souvisí. Jak bylo zmíněno v literárním přehledu práce, na dětské obezitě se podílí několik faktorů, jedná se tedy o multifaktoriálně podmíněné onemocnění. Důležitým faktorem, který se podílí na vzniku dětské obezity a který může naopak značně podpořit její léčbu, jsou rodiče. Řadu zajímavých poznatků a postřehů

ohledně rodičů obézních dětí jsem získala právě spoluprací s lázněmi Dr. L. Filipa. Jedním z nich je problematika neúplných rodin, kterých v naší společnosti stále přibývá. Děti z těchto rodin tráví hodně času u prarodičů, jsou součástí střídavé péče. V těchto podmínkách je často obtížné dodržovat pravidla správné výživy a pravidelné pohybové aktivity. Jsou to často prostředí, kde se nevhodný životní styl (včetně času stráveného u televize a jiných zařízení), praktikuje nejvíce. Neúplnost rodiny, případně i nízké finanční zázemí, má často negativní vliv i na psychickou stránku dětí. Všechny tyto faktory jsou rizikové pro vznik dětské obezity. I v otázce neúplných rodin nelze hodnotit riziko vzniku dětské obezity všeobecně. Primární zájem rodičů o životní styl svých dětí se týká všech rodičů, bez ohledu na sociálně-ekonomickou úroveň rodiny. Hned za rodiči se na dětské obezitě významně podílí obrazovková média a čas trávený u nich a zároveň reklama na nezdravé potraviny. To jsou aspekty, které mohou rodiče ovlivnit jen částečně.

Lázeňská zařízení jsou důkazem úspěšnosti léčby dětí, ale bez následné péče ve většině případech nelze zredukovanou váhu dětí udržet. Zde přechází úloha dohledu nad dětmi na rodiče a na pediatry, či jiné specialisty. Je zapotřebí tyto děti stále systematicky sledovat. Ideálním stavem by bylo, kdyby rodiče mohli celý pobyt v lázních absolvovat se svými dětmi. Měli by potom o problematiku následné péče větší zájem, byli by i více edukováni v této oblasti. V případě starších dětí by to pravděpodobně bylo neúčinné. Sledování následné péče dětí, které se zúčastnily léčby, by bylo zajímavé téma pro navázání na tuto práci. Bylo by vhodné zde děti nejenom sledovat, ale navrhnout i další možnosti lepší edukace a motivace rodičů, spolupráce s nimi a s pediatry. Tímto způsobem by byla lázeňská léčba výrazně účinnější, zejména v dlouhodobém horizontu.

2.7 Závěr

Výsledky předkládané práce a celé studie jednoznačně prokázaly úspěšnost lázeňské léčby dětské obezity. I po poměrně krátké době měsíčního redukčního režimu došlo u obézních pediatrických pacientů k redukci BMI a ke zlepšení všech sledovaných antropometrických a biochemických parametrů. Přestože část z těchto pacientů po léčbě nedosáhla normální tělesné hmotnosti, zlepšení biochemických parametrů významnost léčby prokázalo. Ta souvisí s celkovým snížením potenciálně kardiometabolického rizika a rizika rozvoje komorbidit spojených s obezitou v dospělém věku. Správná a včasná interpretace „běžně používaných“ parametrů kardiovaskulárního rizika má i v dětské populaci nezastupitelný význam. K lepší stratifikaci KV rizika u dětí ale nelze používat pouze běžné parametry jako v dospělé populaci. Důvodem je rostoucí organismus a měnící se složení těla s věkem a pohlavím v rámci ontogenetického vývoje dítěte až do adolescence. Je snaha objevovat nové, přesnější a senzitivnější ukazatele, které by lépe charakterizovaly u dětí stupeň metabolického postižení souvisejícího s jejich obezitou. Tito pacienti mohou být včas selektováni a předáni do odborných ambulancí. Tímto parametrem může být například Lp-PLA2, CRP, nebo adipocytární hormony leptin a adiponektin. Významné jsou také parametry, které mohou být používány v rámci predikce úspěšnosti léčby. Pomocí nich lze včas selektovat jedince a zvolit pak vhodný postup léčby. Na základě výsledků práce lze jako vhodný predikční parametr úspěšnosti léčby navrhnout poměr leptin/adiponektin. Ten statisticky koreluje s BMI a je odrazem množství tukové tkáně i metabolických změn už v dětské populaci.

Ověření pozitivních výsledků lázeňské léčby byl očekávaný výsledek studie. Důležitou součástí úspěšnosti léčby by měla být následná péče o tyto pediatrické pacienty. Ta souvisí s důkladnou edukací rodičů i dětí a také s průběžným sledováním stavu pacientů. Významnou roli zde sehrávají i pediatři. Součástí probíhající reformy primární péče je posilování kompetencí praktických lékařů pro děti a dorost. Dětská obezita byla zvolena jako jedna z prvních skupin chronických onemocnění. Včasný záchyt obezity dětí a její léčba je pro PLDD výzvou, pro děti a jejich rodiny nabídkou včasné pomoci a prevencí budoucích vážných zdravotních problémů. Od 1. 1. 2020 lze v rámci ambulantní péče PLDD vykazovat nový výkon pod názvem: „Záchyt a sledování pacienta s obezitou v ordinaci PLDD“.

VZP navíc vytvořila projekt „VZP Plus - Obezita“, který se snaží jít do problematiky hlouběji a sledovat některé kvalitativní prvky léčení obézních dětí a spolupráci rodiny s PLDD.

Přínosem naší studie je získání velkého množství souhrnných informací, potvrzujících úspěšnost lázeňské léčby na velkém počtu pediatrických pacientů. Naše výsledky z léčebny Dr. L. Filipa v Poděbradech (Obr. 2.8 a 2.9) by měly sloužit jako podklady pro další důležité kroky v oblasti detekce a léčby dětské obezity, jedná se o významná fakta pro pediatry, pracovníky léčeben, státní instituce i rodiče.



Obr. 2.8: Léčebna Dr. L. Filipa Poděbrady (zdroj: www.detska-lecebna.cz)



Obr. 2.9: Děti z léčebny Dr. L. Filipa (zdroj: www.detska-lecebna.cz)

3 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes*. 1996;45(12):1684-1693. doi:10.2337/diab.45.12.1684

Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest*. 2000;105(9):1243-1252. doi:10.1172/JCI8341

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

Aldhoon Hainerová, I. (2009). *Dětská obezita*. Praha: Maxdorf.

Aldhoon-Hainerová, I., Zamrazilová, H. (2015). Zdravotní a psychosociální komplikace obezity u dětí a dospívajících. *Pediatric pro praxi*, 16(3), 150–153.

Arenz S, Rückerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity—a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(10):1247-1256. doi:10.1038/sj.ijo.0802758

Arnaiz P, Acevedo M, Barja S, et al. Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children. *Int J Cardiol*. 2010;138(2):138-144. doi:10.1016/j.ijcard.2008.08.007

Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta*. 2006;368(1-2):1-19. doi:10.1016/j.cca.2005.12.026

Bado A, Levasseur S, Attoub S, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature*. 1998;394(6695):790-793. doi:10.1038/29547

Baker JL, Farpour-Lambert NJ, Nowicka P, Pietrobelli A, Weiss R; Childhood Obesity Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Evaluation of the overweight/obese child--practical tips for the primary health care provider: recommendations from the Childhood Obesity Task Force of the European Association for the Study of Obesity. *Obes Facts*. 2010;3(2):131-137. doi:10.1159/000295112

Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007; 120 Suppl 4: S164 –S192.

Bekhet OH, Zeljkovic A, Vekic J, et al. Hypertension, lipoprotein subclasses and lipid transfer proteins in obese children and adolescents. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76(6):472-478. doi:10.1080/00365513.2016.1201849

Bell DS, O'Keefe JH, Jellinger P. Postprandial dysmetabolism: the missing link between diabetes and cardiovascular events?. *Endocr Pract*. 2008;14(1):112-124. doi:10.4158/EP.14.1.112

Bencko V. et al. Hygiena a epidemiologie. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2006. ISBN: 80-246-1129-5.

Bláha P, Vignerová J et al. V. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže v roce 1991 (České země) – vybrané antropometrické charakteristiky. *Čsl. pediatrie* 1993, 48(10): 621–630. 3.

Bláha P, Vignerová J, Riedlová J et al. VI. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001. *Čes.-slov. Pediat* 2003; 58: 766–770.

Bláha P. Využití antropometrických metod v obezitologii. *Postgrad med*, 4, 2002, 4, 416–421.

Bobbert T, Rochlitz H, Wegewitz U, et al. Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction. *Diabetes*. 2005;54(9):2712-2719. doi:10.2337/diabetes.54.9.2712

Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(5):535-542. doi:10.1530/eje.0.1480535

Bureš J, Horáček J. *Základy vnitřního lékařství*. 1.vydání. Praha: Galén, 2003;870.

Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1112-1113. doi:10.1016/j.jacc.2005.06.017

Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet.* 1996;348(9021):159-161. doi:10.1016/s0140-6736(96)03173-x

Casavalle PL, Lifshitz F, Romano LS, et al. Prevalence of dyslipidemia and metabolic syndrome risk factor in overweight and obese children. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12(2):213-223.

Cífková R, Skodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA. *Atherosclerosis.* 2010;211(2):676-681. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.007

Cinti S. The adipose organ. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;73(1):9-15. doi:10.1016/j.plefa.2005.04.010

Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest.* 2001;108(12):1875-1881. doi:10.1172/JCI14120

Corson MA. Emerging inflammatory markers for assessing coronary heart disease risk. *Curr Cardiol Rep.* 2009;11(6):452-459. doi:10.1007/s11886-009-0065-1

Curat CA, Wegner V, Sengenès C, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2006;49(4):744-747. doi:10.1007/s00125-006-0173-z

Čapkova, Naděžda, Michala Lustigová, Jana Kratěnová a Kristýna Žejglicová. *Zdravotní stav české populace: výsledky studie EHES 2014*. V Praze: Státní zdravotní ústav, 2016. ISBN 978-80-7071-356-3.

Češka R. Cholesterol a aterosklerózy, léčba dislipidemií. Praha: Triton, 2005; p. 26-28.

Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*. 2005;111(15):1999-2012. doi:10.1161/01.CIR.0000161369.71722.10

Davison KK, Birch LL. Weight status, parent reaction, and self-concept in five-year-old girls. *Pediatrics*. 2001;107(1):46-53. doi:10.1542/peds.107.1.46

Dayal D, Jain H, Attri SV, Bharti B, Bhalla AK. Relationship of High Sensitivity C-Reactive Protein Levels to Anthropometric and other Metabolic Parameters in Indian Children with Simple Overweight and Obesity. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(8):PC05-PC8. doi:10.7860/JCDR/2014/8191.4685

Dengel DR, Galecki AT, Hagberg JM, Pratley RE. The independent and combined effects of weight loss and aerobic exercise on blood pressure and oral glucose tolerance in older men. *Am J Hypertens*. 1998;11(12):1405-1412. doi:10.1016/s0895-7061(98)00185-x

Després JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition*. 1993;9(5):452-459.

Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(3):182-189. doi:10.1097/MOL.0b013e32832ac03e

Dhuper S, Cohen HW, Daniel J, et al. Utility of the modified ATP III defined metabolic syndrome and severe obesity as predictors of insulin resistance in overweight children and adolescents: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:4. Published 2007 Feb 14. doi:10.1186/1475-2840-6-4

Dietz WH. Periods of risk in childhood for the development of adult obesity-what do we need to learn?. *J Nutr*. 1997;127(9):1884S-1886S. doi:10.1093/jn/127.9.1884S

Dobiášová M. Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications. *Clin Chem*. 2004;50(7):1113-1115. doi:10.1373/clinchem.2004.033175

Dobiášová, Milada. AIP - aterogenní index plazmy jako významný prediktor kardiovaskulárního rizika: od výzkumu do praxe. *Vnitřní lékařství*. 2006, 52(1), 64-71. ISSN 0042-773X.

Dolinková M, Dostálová I, Lacinová Z, et al. The endocrine profile of subcutaneous and visceral adipose tissue of obese patients. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;291(1-2):63-70. doi:10.1016/j.mce.2008.05.001

Dostalová Kopečná, Lenka. Primární poruchy metabolismu lipidů u dětí - naše zkušenosti. *Československá pediatrie*. 2006, 61(9), 506-512. ISSN 0069-2328.

Elmaoğulları S, Tepe D, Uçaktürk SA, Karaca Kara F, Demirel F. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors in Obese Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(3):228-234. doi:10.4274/jcrpe.1867

Erhardt E, Foraita R, Pigeot I, et al. Reference values for leptin and adiponectin in children below the age of 10 based on the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38 Suppl 2:S32-S38. doi:10.1038/ijo.2014.133

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood

Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May 16;285(19):2486–2497.

Feig DI. Uric acid and hypertension. *Semin Nephrol.* 2011;31(5):441-446. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.08.008

Felber JP, Acheson KJ, Tappy L (eds.). From obesity to diabetes. Chichester: Willey, 1993.

Fisher FM, Trujillo ME, Hanif W, et al. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diabetologia.* 2005;48(6):1084-1087. doi:10.1007/s00125-005-1758-7

Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2388-2398. doi:10.1056/NEJMsa053935

Fortuño A, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G, Díez J. Adipose tissue as an endocrine organ: role of leptin and adiponectin in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Physiol Biochem.* 2003;59(1):51-60. doi:10.1007/BF03179868

Fox S I. Human Physiology. 6. vydání. USA: The McGraw – Hill Companies, 1999: 731.

Framingham Heart Study. (2014). Načteno z A Project of the National Heart, Lung, and Blood Institute and Boston University: Dostupné z: <http://www.framinghamheartstudy.org/index.php>

Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, et al. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. *Front Physiol.* 2018;9:640. Published 2018 Jun 1. doi:10.3389/fphys.2018.00640

Franeková, Janka a Antonín Jabor. Fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny - nový marker kardiovaskulárního rizika. *Postgraduální medicína.* 2010, 12(Příloha 3), 5-16. ISSN 1212-4184.

Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr*. 2007;150(1):12-17.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2006.08.042

Fried M., Svačina Š., Moderní trendy v léčbě obezity a diabetu, Mlečice: Axonite CZ, 2018

Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA; San Antonio metabolism study. Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia*. 2004;47(1):31-39. doi:10.1007/s00125-003-1263-9

Goodman E, Dolan LM, Morrison JA, Daniels SR. Factor analysis of clustered cardiovascular risks in adolescence: obesity is the predominant correlate of risk among youth. *Circulation*. 2005;111(15):1970-1977. doi:10.1161/01.CIR.0000161957.34198.2B

Goodpaster BH, Theriault R, Watkins SC, Kelley DE. Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss. *Metabolism*. 2000;49(4):467-472. doi:10.1016/s0026-0495(00)80010-4

Gordon-Larsen P, Adair LS, Suchindran CM. Maternal obesity is associated with younger age at obesity onset in U.S. adolescent offspring followed into adulthood. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(11):2790-2796. doi:10.1038/oby.2007.331

Gulmans VA, de Meer K, Binkhorst RA, Helders PJ, Saris WH. Reference values for maximum work capacity in relation to body composition in healthy Dutch children. *Eur Respir J*. 1997;10(1):94-97.

Gunta SS, Mark RH. Hypertension in children with obesity. *World J Hypertens* 2014; 4(2): 15-24.

Gustafson SL, Rhodes RE. Parental correlates of physical activity in children and early adolescents. *Sports Med*. 2006;36(1):79-97. doi:10.2165/00007256-200636010-00006

Hainer, V. (2003). *Obezita – minimum pro praxi*. Praha: Triton.

Hainer, V. (2011). *Základy klinické obezitologie*. Praha: Grada.

Haluzík M, Parízková J, Haluzík MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res*. 2004;53(2):123-129.

Haluzík, M, Trachta, P, Haluzíková, D. *Hormony tukové tkáně*.

Vnitřní lékařství. 2010, roč. 56, č. 10, s. 1028-1034. ISSN: 0042-773X; 1801-7592.

Haluzík, M. Hormony tukové tkáně. *Postgraduální medicína*. 2008, 6, s. 625.

Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(1):51-59. doi:10.1097/00041433-200202000-00008

Hotta, K., T. Funahashi, et al. (2000). "Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20(6): 1595-9.

Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science*. 1997;275(5296):88-90. doi:10.1126/science.275.5296.88

Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010;11(1):11-18. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x

Ilcol YO, Hizli ZB, Ozkan T. Leptin concentration in breast milk and its relationship to duration of lactation and hormonal status. *Int Breastfeed J*. 2006;1:21. Published 2006 Nov 17. doi:10.1186/1746-4358-1-21

Inoue M, Maehata E, Yano M, Taniyama M, Suzuki S. Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2005;54(3):281-286. doi:10.1016/j.metabol.2004.09.006

James PT, Rigby N, Leach R; International Obesity Task Force. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(1):3-8. doi:10.1097/01.hjr.0000114707.27531.48

Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1784-1792. doi:10.1172/JCI29126

Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1784-1792. doi:10.1172/JCI29126

Kalman M. et al.: Národní zpráva o zdraví a životním stylu dětí a školáků. HBSC Česká republika 2010. Universita Palackého v Olomouci, 2011. ISBN 978-80-244- 2983-0.

Kalman, M. (2019), České děti přibírají. Pětina z nich má problém s hmotností. *Ministerstvo zdravotnictví: tiskové zprávy.* [cit. 2020-05-25]. Dostupné z: https://www.mzcr.cz/dokumenty/ceske-deti-pribirajipetina-z-nich-ma-problem-s-hmotnosti_17506_1.html

Kashyap S, Belfort R, Castaldelli A, et al. Chronically elevated free fatty acids concentrations produce a decrease in insulin secretion with no change in insulin sensitivity in individuals with heavy family history of T2DM. *Diabetes* 2003; 52: 2461–2474.

Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep.* 2001;2(4):282-286. doi:10.1093/embo-reports/kve071

Kintscher U, Hartge M, Hess K, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(7):1304-1310. doi:10.1161/ATVBAHA.108.165100

Kitsios K, Papadopoulou M, Kosta K, Kadoglou N, Papagianni M, Tsiroikidou K. High-sensitivity C-reactive protein levels and metabolic disorders in obese and

overweight children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(1):44-49. doi:10.4274/Jcrpe.789

Koester-Weber T, Valtueña J, Breidenassel C, et al. Reference values for leptin, cortisol, insulin and glucose, among European adolescents and their association with adiposity: the HELENA study. *Nutr Hosp*. 2014;30(5):1181-1190. Published 2014 Nov 1. doi:10.3305/nh.2014.30.5.7982

Koistinen HA, Koivisto VA, Andersson S, et al. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(10):3328-3330. doi:10.1210/jcem.82.10.4291

Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia*. 2010;53(1):10-20. doi:10.1007/s00125-009-1573-7

Kries R, Toschke AM, Koletzko B, Slikker W Jr. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol*. 2002;156(10):954-961. doi:10.1093/aje/kwf128

Kytnarová, J., Aldhoon Hainerová, I., & Zamrazilová, H. (2013). *Obezita v dětském věku*. (1. vyd.) Praha: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví.

Lacinová Z, Michalský D, Kasalický M, et al. Vliv obezity na genovou expresi adiponektinu a jeho receptorů v subkutánní tukové tkáni [The influence of obesity on the gene expression of adiponectin and its receptor in subcutaneous adipose tissue]. *Vnitr Lek*. 2007;53(11):1190-1197.

Lausten-Thomsen U, Christiansen M, Fonvig CE, et al. Reference values for serum total adiponectin in healthy non-obese children and adolescents. *Clin Chim Acta*. 2015;450:11-14. doi:10.1016/j.cca.2015.07.012

Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(6 Suppl):S502-S529. doi:10.1097/00005768-200106001-00021

Li G, Xu L, Zhao Y, et al. Leptin-adiponectin imbalance as a marker of metabolic syndrome among Chinese children and adolescents: The BCAMS study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186222. Published 2017 Oct 11. doi:10.1371/journal.pone.0186222

Lin H, Hu M, Zan Y et al. The effect of exercise on adiponectin and leptin levels in overweight or obese subjects: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Sport Sci Health* 2017; 13: 303–314.

Lisá, Lidka. Metabolický syndrom v dětství. *Česko-slovenská pediatrie*. 2019, 74(2), 93-97. ISSN 0069-2328.

Liu YL, Liang HR, Liu HT, et al. Association of serum adiponectin levels with atherosclerosis and the metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(8):743-751. doi:10.1515/jpem.2010.122

Lopez A, Stuckey P, Mallory D. Making Positive Health Changes in Obese/Overweight Children with Hypertension. *Pediatr Nurs*. 2016;42(5):243-246.

López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014;18(1):37-45. doi:10.1515/hmbci-2013-0053

Lullmann-Rauch, Renate (2012). *Histologie*. Praha, Czechia: Grada, 2012. ISBN 978-802-4737-294.

Macáková, Z., & Burianová, K. (2007). The influence of one month complex spa therapy on the muscular fitness and general physical fitness of obese children. *Acta Gymnica*, 37(4), 99-106.

Macleod J, Davey Smith G, Metcalfe C, Hart C. INTERHEART. *Lancet*. 2005;365(9454):118-120. doi:10.1016/S0140-6736(05)17694-6

Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;1(11):1155-1161. doi:10.1038/nm1195-1155

Machová, J., & Kubátová, D. (2015). *Výchova ke zdraví* (2. vyd.). Praha: Grada.

Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(4):1066-1070. doi:10.1210/jcem.82.4.3878

Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, Fargnoli JL, Kelesidis T, Gillman MW. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics.* 2009;123(2):682-689. doi:10.1542/peds.2008-0343

Marinov, Z. (2014). Nadváha a běžná obezita v dětském věku - zdravotní výzva 21. století. *Lékařské listy*, 9, 21-24.

Marinov, Z. Rizika dětské obezity. *Československá pediatrie*. 2009, roč. 64, č. 3, s. 141-146. ISSN: 0069-2328; 1805-4501.

Marinov, Z., Pastucha, D., Barčáková, U., Čepová, J., Divoká, J., Kalvachová, B., Kuželová, H., Málková, I., Nesrstová, M., Ptáček, R., Seeman, T., Vašíčková, L., Vignerová, J., & Zemková, D. (2012). *Praktická dětská obezitologie*. Praha: Grada.

Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, et al. Obesity and breastfeeding: The strength of association. *Women Birth.* 2015;28(2):81-86. doi:10.1016/j.wombi.2014.12.007

Mastná, Brigita. *Nadváha, obezita, výživa*. Praha: Triton, 2000. Vím víc. ISBN 80-7254-143-9.

Mather KJ, Goldberg RB. Clinical use of adiponectin as a marker of metabolic dysregulation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(1):107-117. doi:10.1016/j.beem.2013.06.008

Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442

- Matiegka, J. *The testing of efficiency*. Am J Phys Anthrop, 1921, 4, p. 223–230.
- Matoulek, M. (2014). *Manuál praktické obezitologie: nejen pro praktické lékaře* (1. vydání). Praha: NOL.
- McGovern L, Johnson JN, Paulo R, et al. Clinical review: treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4600-4605. doi:10.1210/jc.2006-2409
- McKee M, Leon DA, Tomkins S, Shkolnikov VM, Andreev E. INTERHEART. *Lancet*. 2005;365(9454):117-118. doi:10.1016/S0140-6736(05)17691-0
- Motyková E, Zlatohlávek L, Prusíková M, Lánská V, Češka R, Vašíčková L, Vrablík M. Lifestyle modification induced weight loss and changes of cardiometabolic risk factors including lowering of inflammatory response in obese children. *Neuroendocrinology Letters* 2011; 32(Suppl. 2), p. 55–59. ISSN 0172-780X.
- Müllerová, Dana a Klaus-Heinrich Röhm (2009). *Obezita - prevence a léčba*. (1st ed.). Praha, Czechia: Mladá fronta, 2009. ISBN 978-802-0421-463.
- Nedvídková J, Haluzík M, Schreiber V. "The decrease of serum leptin levels in oestrogentreated male mice. *Physiol Res*." 1997;46(4):291-4.
- Nobili V, Alisi A, Raponi M. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: preventive and therapeutic value of lifestyle intervention. *World J Gastroenterol*. 2009;15(48):6017-6022. doi:10.3748/wjg.15.6017
- O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):249-255. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.016
- Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(2):201-210. doi:10.1038/sj.ijo.0803760

Orlando A, Cazzaniga E, Giussani M, Palestini P, Genovesi S. Hypertension in Children: Role of Obesity, Simple Carbohydrates, and Uric Acid. *Front Public Health*. 2018;6:129. Published 2018 May 3. doi:10.3389/fpubh.2018.00129

Ouchi, N., S. Kihara, et al. (2001). "Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages." *Circulation* 103(8): 1057-63.

Park A, Kim WK, Bae KH. Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells*. 2014;6(1):33-42. doi:10.4252/wjsc.v6.i1.33

Pařízková J, Lisá L, et al. *Obezita v dětství a dospívání*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007.

Pařízková, J. *Body fat and physical fitness*. Martinus Nijhof b. v. Medical Division, The Hague, 1997, 279 p.

Pastucha, Dalibor, Jiří Hyjánek a Jana Malinčíková. Incidence dyslipidemií v populaci dětí s obezitou. *Československá pediatrie*. 2012, **67**(3), 147-151. ISSN 0069-2328.

Peco-Antić A. *Srp Arh Celok Lek*. 2009;137(1-2):91-97. doi:10.2298/sarh0902091p

Pelikánová, T., et al (2011). *Praktická diabetologie*. Maxdorf, 5. vydání.

Pischon T, Rimm EB. Adiponectin: a promising marker for cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2006;52(5):797-799. doi:10.1373/clinchem.2006.067819

Polak J, Kovacova Z, Jacek M, et al. An increase in plasma adiponectin multimeric complexes follows hypocaloric diet-induced weight loss in obese and overweight premenopausal women. *Clin Sci (Lond)*. 2007;112(11):557-565. doi:10.1042/CS20060296

Povýšil, C. at al. *Speciální patologie*. Vyd. 2, Praha: Galén, 2007, 430 s. ISBN: 978-80-7262-494-2.

Prokopec M, Bellisle F. Adiposity in Czech children followed from 1 month of age to adulthood: analysis of individual BMI patterns. *Ann Hum Biol.* 1993;20(6):517-525. doi:10.1080/03014469300002922

Pyorala, K., DE Backer, G., Graham, I., et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*, 1994, 15, p. 1300-1331; *Atherosclerosis*, 1994, p. 121-161.

Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature.* 2008;451(7181):904-913. doi:10.1038/nature06796

Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;967:363-378. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04292.x

Reaven G, Laws J. Insulin resistance – metabolic syndrom X. New York: Humana Press, 1999.

Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, Andler W. Long-term follow-up of cardiovascular disease risk factors in children after an obesity intervention. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(3):490-496. doi:10.1093/ajcn/84.3.490

Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3790-3794. doi:10.1210/jc.2003-031925

Reitman ML, Mason MM, Moitra J, et al. Transgenic mice lacking white fat: models for understanding human lipotrophic diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;892:289-296. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb07802.x

Sacks FM; Expert Group on HDL Cholesterol. The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert

group recommendations. *Am J Cardiol.* 2002;90(2):139-143. doi:10.1016/s0002-9149(02)02436-0

Savino F, Liguori SA, Oggero R, Silvestro L, Miniero R. Maternal BMI and serum leptin concentration of infants in the first year of life. *Acta Paediatr.* 2006;95(4):414-418. doi:10.1080/08035250500440428

Seki T, Hosaka K, Fischer C, et al. Ablation of endothelial VEGFR1 improves metabolic dysfunction by inducing adipose tissue browning. *J Exp Med.* 2018;215(2):611-626. doi:10.1084/jem.20171012

Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res.* 2007;48(6):1253-1262. doi:10.1194/jlr.R700005-JLR200

Schlenz H, Intemann T, Wolters M, et al. C-reactive protein reference percentiles among pre-adolescent children in Europe based on the IDEFICS study population. *Int J Obes (Lond).* 2014;38 Suppl 2:S26-S31. doi:10.1038/ijo.2014.132

Siahanidou T, Mandyla H, Papassotiriou GP, Papassotiriou I, Chrousos G. Circulating levels of adiponectin in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(4):F286-F290. doi:10.1136/adc.2006.106112

Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2518-2527. doi:10.2337/dc06-1317

Spalding KL, Arner E, Westermark PO, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008;453(7196):783-787. doi:10.1038/nature06902

Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009;23(1):73-83. doi:10.1007/s10557-008-6133-8

Stakos DA, Papaioannou HI, Angelidou I, et al. Plasma leptin and adiponectin concentrations correlate with cardiometabolic risk and systemic inflammation in healthy, non-obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(3-4):221-228. doi:10.1515/jpem-2013-0195

Stry HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355–1374.

Stry HC. The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease* 1996; p. 463–474.

Steinberger J, Daniels SR; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young); American Heart Association Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation.* 2003;107(10):1448-1453. doi:10.1161/01.cir.0000060923.07573.f2

Stejskal D, Stejskal P, Růžicka V, et al. Leptinémie v české populaci [Leptinaemia in the Czech population]. *Vnitř Lek.* 1999;45(3):139-147.

Strambi M, Giussani M, Ambruzzi MA, et al. Novelty in hypertension in children and adolescents: focus on hypertension during the first year of life, use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring, role of physical activity in prevention and treatment, simple carbohydrates and uric acid as risk factors. *Ital J Pediatr.* 2016;42(1):69. Published 2016 Jul 16. doi:10.1186/s13052-016-0277-0

Su HY, Sheu WH, Chin HM, Jeng CY, Chen YD, Reaven GM. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypertens*. 1995;8(11):1067-1071. doi:10.1016/0895-7061(95)00330-R

Svačina, Š. (2010). *Poruchy metabolismu a výživy*. Praha: Galén.

Swan HJ. The Framingham Offspring Study: a commentary. 1980. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):1136-1140. doi:10.1016/s0735-1097(99)00089-3

Šamánek, Milan, Zuzana Urbanová, Oleg Reich, Ivana Rušavá, Petr Tax A Jan Škovránek. Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze v dětství a dospívání: vypracované Pracovní skupinou dětské kardiologie. *Medicina po promoci*. 2008, 9 (suppl. 3), 26-35. ISSN 1212-9445.

Škrha J. Diabetes mellitus 2. typu jako subklinický zánět. *Čas Lék Čes*. 2010;149(6):277-81.

Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347-355. doi:10.1079/bjn20041213

Tunstall-Pedoe, H., Kuulasma, K., Mähönen, M., Tolonen, H., Ruokokoski, E., Amouyeil, P., for the WHO MONICA (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet*, 1999, 353, p. 1547-1557.

Ucar, B., Kirel, B., Bor, O. et al. Breast milk leptin concentrations in initial and terminal milk samples: relationships to maternal and infant plasma leptin concentrations, adiposity, serum glucose, insulin, lipid and lipoprotein levels. *J Pediatr. Endocrin. Metab.*, 2000, 13, s. 149–156.

Urbanová Z, Šamánek M, Češka R, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu hyperlipoproteinemií v dětství a dospívání vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Čas Lék čes* 1998;137:89–92.

Urbanová, Z a kol. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií u dětí a dospívajících, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Cor et Vasa*. 2008, roč. 50, č. 2 (Kardio), K 41-K 47. ISSN: 0010-8650; 1803-7712.

Urbanová, Z. (2008). Můžeme ovlivnit obezitu v dětství. *Pediatric pro praxi*, 9(4), 236-239.

ÚZIS ČR. Zdravotnická statistika: = Deaths .. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2019. ISSN 1210-9967.

Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart disease in Finland. *BMJ*. 1994;309(6946):23-27. doi:10.1136/bmj.309.6946.23

Vecchione C, Aretini A, Maffei A, et al. Cooperation between insulin and leptin in the modulation of vascular tone. *Hypertension*. 2003;42(2):166-170. doi:10.1161/01.HYP.0000082806.73530.68

Vignerová J, Riedlová J, Bláha P, a kol. 6. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001, Česka republika. Souhrnne vysledky. Praha: PřF UK, SZU, 2006.

Vignerová J., Bláha P. [eds]: *Sledování růstu českých dětí a dospívajících. Norma, vyhublost, obezita*. SZÚ a PřF UK v Praze, 2001. ISBN 80-7071-173-6.

Vítek, L. *Jak ovlivnit nadváhu a obezitu*. 1. Praha 7 : Grada, 2008. 148 s. ISBN 978-80-247-2247-4.

Vollmer, Helga. *Arterioskleróza: vyhnutelné riziko*. Praha: Pragma, [2003]. ISBN 80-7205-923-8.

Vrablík, Michal, Michaela Janotová, Eva Motyková a Martina Prusíková. Endoteliální dysfunkce – první stádium aterosklerózy. *Medicína pro praxi*, 2011, roč. Ř, č. 7, s. 117-122. ISSN: 1803-5310.

Vrablík, Michal, Milada Dobiášová, Lukáš Zlatohlávek, Zuzana Urbanová a Richard Češka. Biomarkers of cardiometabolic risk in obese/overweight children: effect of lifestyle intervention. *Physiological research Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 2014, 63(6), 743-752. ISSN 1802-9973.

Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(1):11-25. doi:10.1080/17477160600586747

Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(3):405-419. doi:10.1016/j.beem.2005.04.009

Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2362-2374. doi:10.1056/NEJMoa031049

Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1785-1788. doi:10.1172/JCI20514

WHO 2000. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 894: 1—253.

WHO MONICA PROJECT PRINCIPAL INVESTIGATORS. The World Health Organization MONICA project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. *J Clin Epidemiol*, 1988, 41, p. 105-114.

Wirix AJ, Kaspers PJ, Nauta J, Chinapaw MJ, Kist-van Holthe JE. Pathophysiology of hypertension in obese children: a systematic review. *Obes Rev*. 2015;16(10):831-842. doi:10.1111/obr.12305

Wood, D., DE Backer, G., Faergeman, O., et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J*, 1998,19, p. 1434-1503.

World Health Organization. (2020). Fact Sheet. Obesity and Overweight. [cit. 2020-05-25] Dostupné z : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9

Zdraví dětí 2016. Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (2016). *Státní zdravotní ústav*. Dostupné z:

http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/odborne_zpravy/OZ_16/OZ_KVO.pdf

Zlatohlávek L, Hubáček JA, Vrablík M, Pejšová H, Lánská V, Češka R. The Impact of Physical Activity and Dietary Measures on the Biochemical and Anthropometric Parameters in Obese Children. Is There Any Genetic Predisposition?. *Cent Eur J Public Health*. 2015;23 Suppl:S62-S66. doi:10.21101/cejph.a4191

Zlatohlávek L, Urbanová Z, Vrablík M, Prusíková M, Češka R. Sledování faktorů aterosklerózy u obézních dětí. *Čes-slov Pediat* 2011; 66(3): s. 153–156. ISSN 0069-2328.

Zlatohlávek L, Vrablík M, Motykova E, et al. FTO and MC4R gene variants determine BMI changes in children after intensive lifestyle intervention. *Clin Biochem*. 2013;46(4-5):313-316. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.11.017

Zlatohlávek L, Zídková K, Vrablík M, Haas T, Prusíková M, Svobodová H, Češka R. Lipoprotein(a) and Its Position among Other Risk Factors of Atherosclerosis. [původní článek]. *Physiological Research* 2008; 57: 5, s. 777–783. ISSN 0862-8408.

Zlatohlávek L, Zídková K, Vrablík M. Lipoprotein (a) [Lipoprotein (a)]. *Vnitř Lek*. 2007;53(4):434-440.

Žák, Aleš a Jaroslav Macášek. *Ateroskleróza: nové pohledy*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3052-3.

4 PUBLIKAČNÍ ČINNOST AUTORKY

Pejšova H, Hubacek JA, Zemankova P, Zlatohlavek L. Baseline Leptin/Adiponectin Ratio is a Significant Predictor of BMI Changes in Children/Adolescents after Intensive Lifestyle Intervention. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(10):691-696. doi:10.1055/a-0859-7041

Zlatohlávek L, Hubáček JA, Vrablík M, **Pejšová H**, Lánská V, Češka R. The Impact of Physical Activity and Dietary Measures on the Biochemical and Anthropometric Parameters in Obese Children. Is There Any Genetic Predisposition?. *Cent Eur J Public Health*. 2015;23 Suppl:S62-S66. doi:10.21101/cejph.a4191

Zlatohlávek L, Vrablík M, Urbanová Z, **Pejšová H**, Hubáček J, Češka R. Nefarmakologická léčba - výsledky z Poděbrad [Non-pharmacological treatment - results from Poděbrady]. *Vnitr Lek*. 2014;60(11):958-962. ISSN 0042-773X.

Zlatohlávek, Lukáš a **Hana Pejšová**. Výživa a imunologie, alergologie. *Klinická dietologie a výživa*. Druhé rozšířené vydání. 2019, s. 297-309. ISBN 978-80-88129-44-8.

Zlatohlávek, Lukáš, **Hana Pejšová** a Štěpán Svačina. Základní složky potravy. *Klinická dietologie a výživa*. Druhé rozšířené vydání. 2019, s. 31-51. ISBN 978-80-88129-44-8.

Zlatohlávek, Lukáš a **Hana Pejšová**. Vegetariánská dieta. *Klinická dietologie a výživa*. Druhé rozšířené vydání. 2019, s. 395-412. ISBN 978-80-88129-44-8.

Šmídová, Zuzana a **Hana Pejšová**. Probiotika v naší výživě. *Výživa a potraviny*. 2019, 74(6), 158-161. ISSN 1211-846X.

Šmídová, Z., **Pejšová, H**. Prebiotika a synbiotika v naší výživě. *Výživa a potraviny*. 2020, 75(3), 62-65. ISSN 1211-846X.

Baseline Leptin/Adiponectin Ratio is a Significant Predictor of BMI Changes in Children/Adolescents after Intensive Lifestyle Intervention

Authors

Hana Pejsova¹, Jaroslav A. Hubacek², Petra Zemankova³, Lukas Zlatohlavek¹

Affiliations

- 1 III. Internal Clinic GUH and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic
- 2 Centre for Experimental Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic
- 3 Institute of Biochemistry and Experimental Oncology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

Key words

abdominal obesity, leptin, adiponectin, CRP, cardiovascular risk

received 15.11.2018

revised 21.01.2019

accepted 18.02.2019

Bibliography

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0859-7041>

Published online: 6.3.2019

Exp Clin Endocrinol Diabetes 2019; 127: 691–696

© J. A. Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0947-7349

Correspondence

H. Pejšová

III. Internal Clinic GUH and 1. MF UK

U Nemocnice 1

Prague,

Czech Republic

Tel.: +420/224/962 922, Fax: +420/224/919 780

Hana.Pejsova@lf1.cuni.cz

ABSTRACT

Introduction Abdominal obesity is a strong cardiometabolic risk factor that often occurs as early as in childhood. The negative effect of abdominal obesity on the metabolism is partially mediated by changes to the production of the major adipocyte hormones leptin and adiponectin. Leptin/adiponectin imbalance is associated with increased risk of developing obesity and type 2 diabetes mellitus.

Aim To determine whether leptin, adiponectin and the leptin/adiponectin ratio are significant predictors of body weight loss in intensively treated children/adolescents.

Methods 183 paediatric overweight or obese patients (71 boys and 112 girls), aged 7–16 years, were enrolled in a one-month intensive lifestyle intervention programme. Participants reduced their energy intake and engaged in a supervised exercise programme consisting of 5 physical activity units per day. The subjects were examined both before and after the intervention.

Results The mean BMI decrease achieved was -2.38 ± 0.07 kg/m² ($P < 0.01$). The decrease in plasma leptin concentration was -16.59 ± 0.84 ng/mL ($P < 0.001$) and CRP -0.38 ± 0.04 mg/L ($P < 0.001$). Changes in adiponectin concentrations were not statistically significant. The baseline leptin/adiponectin ratio was a significant predictor of decreases in body weight ($P < 0.005$), BMI ($P < 0.0001$) and waist circumference ($P < 0.05$).

Conclusion The leptin/adiponectin ratio at baseline may be a useful predictor of results from interventions focused on decreasing BMIs in children/adolescents.

Introduction

Obesity and overweight in childhood are common but difficult-to-treat diseases within the paediatric population [1]. According to recent surveys, the prevalence of overweight/obese children is approximately 20% in developed countries and 10% worldwide [2]. In the Czech Republic, the prevalence reaches approximately 15% [3]. The highly complex causes of child obesity can be related to inherited genetic predispositions, significant lack of physical activity, inappropriate family eating habits or reduced basal metabo-

lism. Obesity is further supported by abundant intake of high-energy foods and sweetened drinks, which are easily accessible and greatly promoted. Other important factors, such as higher indoor temperatures, aircondition and shorter sleeping times, deserve more attention as they tend not to be examined in detail [4, 5]. Finally, the psychosocial consequences associated with childhood obesity cannot be ignored [1].

Abdominal obesity is characterised by the accumulation of central visceral fat. In addition to storing energy, this type of fat has

important endocrine functions that influence insulin resistance, adipokine spectrum changes, and the metabolism of essential nutrients [6]. Among the factors that play an important role in the etiopathogenesis of insulin resistance are: adipose tissue-produced hormones and cytokines, and interaction and humoral communication between fat, muscle and hepatic tissue [7].

Two of the most important adipocyte-produced hormones, leptin and adiponectin, play an important role in body weight regulation. They also have pleiotropic effects, and their concentrations simultaneously reflect fat deposition.

Leptin influences the hypothalamic saturation centres as well as the regulation of malnutrition conditions and energetic homeostasis [8, 9]. It also regulates glucose and lipid metabolism by ameliorating insulin sensitivity [10]. Leptin plasma concentration directly correlates with adipose tissue quantity, i. e., leptin synthesis increases with adipocyte size. While leptin generally promotes a negative energy balance, this effect is negated in obese subjects due to leptin resistance [11]. The higher levels of leptin arising from leptin resistance can, however, be effectively reduced by regular physical activity [12]. Leptin levels may be a more accurate marker of estimating body fat quantity than BMI calculations [13].

Adiponectin is secreted exclusively by adipose tissue [14], increasing the sensitivity of tissues to insulin. Adiponectin plasma concentrations negatively correlate with BMI, triglyceride concentrations, fasting glycaemia and insulinaemia [15]. Additionally, it suppresses metabolic derangements that can cause diseases such as type 2 diabetes mellitus (T2DM), endothelial dysfunction and subsequent atherosclerosis. In obese patients, adiponectin levels are characteristically lower than in lean individuals [16].

Reports suggest that an imbalance between leptin and adiponectin production can have important metabolic consequences. Some authors to have studied the ratio between leptin and adiponectin report that it is better at distinguishing between patients with and without abdominal obesity (or further disease consequences) than leptin or adiponectin concentrations alone [17]. The ratio is also more reliable at indicating the presence of metabolic disturbances. Further, abdominal obesity is associated with simultaneous increases in plasma levels of leptin and decreased concentrations of adiponectin.

The increased leptin/adiponectin ratio has been observed in individuals with diabetes [18] and chronic kidney disease [19] and, significantly, is also associated with increased risk of cardiovascular disease [20, 21].

C-reactive protein (CRP) is a sensitive marker of inflammation [22]. It has been shown to be potentially useful as an indicator for predicting the risk of metabolic syndrome as a consequence of insulin resistance [23]. Obese patients exhibit higher CRP levels than lean subjects [24].

Guidelines for the treatment of obesity in children/adolescents primarily recommend non-pharmacological interventions in conjunction with consistent and regular nutrition education, diet regimens and exercise measurements [25]. Supervision at a specialist medical facility, such as a spa resort, is the best option for initiating treatment in severely obese children. Such an environment positively influences lifestyle choices and motivates patients to adhere to diet and exercise regimens.

The objective of our study was to determine the plasma level changes of leptin, adiponectin and CRP in overweight/obese children

as a means of identifying the types of relationships between these biomarker alterations and body mass index/body weight reduction.

Patients and Methods

Two hundred paediatric overweight/obese (based on baseline BMI at or above the 85th percentile for the same age and sex category; ► **Fig. 1**) patients aged between 7 and 16 years were enrolled in the study. All individuals participated in a one-month body weight reduction programme [26, 27] at the Poděbrady Children's Spa Resort (<https://www.lazne-podebrady.cz/detska-lecebna/popis-leceni>).

Under the guidance of trained staff, patients were placed on a daily diet and physical activity regimen for the duration of their stay at the facility. Patients, measurements and interventions have been described in detail previously [28, 29].

Briefly, children under 10 years of age received 5,000 kJ/day, with children 10 years or over on 7,000 kJ/day. An integral part of the treatment was the inclusion of regular physical activity into the daily regime. The exercise programme comprised aerobic and resistance training complemented by 5 exercise units (4 h in total) per day, including aerobics, dancing, ball games, swimming and fast walking. The proportion of each activity was identical, regardless of age, sex, health status, motion ability or baseline BMI.

All subjects underwent a thorough physical examination prior to entering and leaving the programme. Body weight was measured with a calibrated electric weight scale. Height and waist were measured to the nearest 0.5 cm. BMI was calculated from the measurements obtained. Biochemical parameters (leptin, adiponectin, hsCRP) were measured at the Endocrinology and Metabolism Laboratory of the 3rd Department of Internal Medicine, General University Hospital, Prague and at the 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague using commercially available kits (Human Adiponectin, EZHADP-61K, Merck, Darmstadt, Germany; Human Leptin, RD191001100, BioVendor, Heidelberg, Germany; CRP, BM-S288INSTCE, BenderMedSystem, Vienna, Austria).

Results were statistically processed using JMP 10.0 software (descriptive statistics, paired t-test, Spearman's correlation coefficient, linear regression). Data were presented as mean \pm SE both before and after treatment; P values < 0.05 were considered significant.

The study protocol was approved by the institutes' ethics committees and conducted according to good clinical practice guidelines. The legal representatives/parents gave their informed signed consent for their children/adolescents to participate in the study.

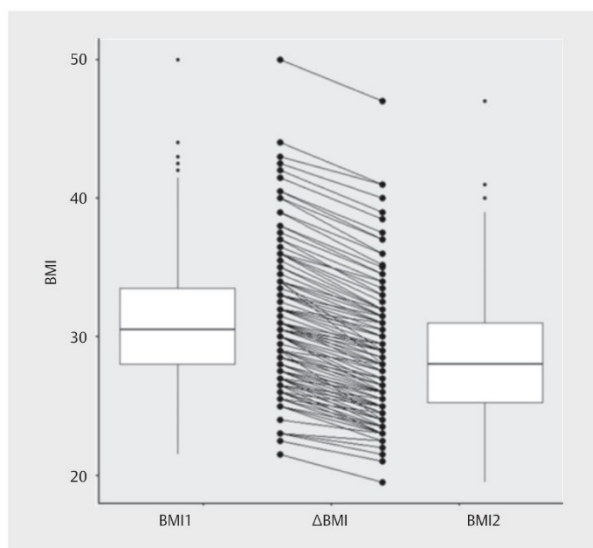
Results

Of the 200 subjects included at baseline, 183 (91.5%) obese/overweight patients (71 boys and 112 girls) completed the intervention programme. All biochemical and anthropometric parameters of interest were taken at baseline as well as at the end of the study (for more details on the descriptions of patients, ► **Table 1**). As expected, plasma levels of leptin were higher in girls (29.5 ± 17.2 ng/mL) than in boys (23.6 ± 13.3 ng/mL).

The observed mean weight decrease was 6.59 ± 0.16 kg ($P < 0.01$), with a minimum of 1.8 kg and a maximum of 14.4 kg. The BMI decrease was 2.38 ± 0.07 kg/m² ($P < 0.01$; ► **Fig. 1**), independent of the sex of

► **Table 1** Characteristics of the examined subjects. Values are given as mean ± SE.

Parameter	Baseline	After intervention	Δ	p
N	183	–	–	–
Boys/Girls (N)	71/112	–	–	–
Weight (kg)	82.4 ± 18.9	75.8 ± 17.4	-6.6 ± 0.2	<0.01
BMI (kg/m ²)	30.8 ± 4.5	28.4 ± 4.2	-2.4 ± 0.1	<0.01
Waist (cm)	86.5 ± 12.9	83.0 ± 15.2	-3.5 ± 1.9	<0.05
Leptin (ng/mL)	27.49 ± 0.95	10.89 ± 0.89	-16.59 ± 0.84	<0.001
Adiponectin (mg/L)	8.90 ± 0.93	9.66 ± 0.90	0.76 ± 0.41	0.06
CRP (mg/L)	0.50 ± 0.18	0.12 ± 0.17	-0.38 ± 0.04	<0.001



► **Fig. 1** Decrease of the BMI values through the intensive spa intervention. (BMI1 refers to the baseline BMI values, BMI2 for the values after one month intervention.).

the participants. As a marker of abdominal obesity, waist circumference decreased from 86.5 ± 12.9 cm to 83.0 ± 15.2 cm (P < 0.05).

We detected a decrease in mean plasma concentrations of leptin (Δ -16.59 ± 0.84 ng/ml; p < 0.001) and CRP (Δ -0.38 ± 0.04 mg/L; P < 0.001). Plasma adiponectin concentrations increased to Δ 0.76 ± 0.4 mg/L, which was borderline non-significant (P = 0.06).

Baseline values of plasma leptin and adiponectin were significant predictors of BMI reduction (► **Table 2**). In the case of plasma leptin, our linear model revealed a 2.9% decrease in BMI (P < 0.05), with similar results observed for plasma adiponectin (a 3.1% decrease in BMI; P < 0.01).

The strongest predictor of BMI reduction was the ratio of baseline values between leptin and adiponectin. This parameter corresponded to a 7.9% (P < 0.0001) reduction in BMI (► **Fig. 2**) and a 4.8% reduction in body weight (P < 0.005) (► **Fig. 3**) over the course of the intervention.

The leptin/adiponectin ratio also predicted a decrease in waist circumference (P < 0.05, a 2.8% decrease) (► **Fig. 4**).

All trajectories were in identical directions in boys and girls, but more pronounced in girls.

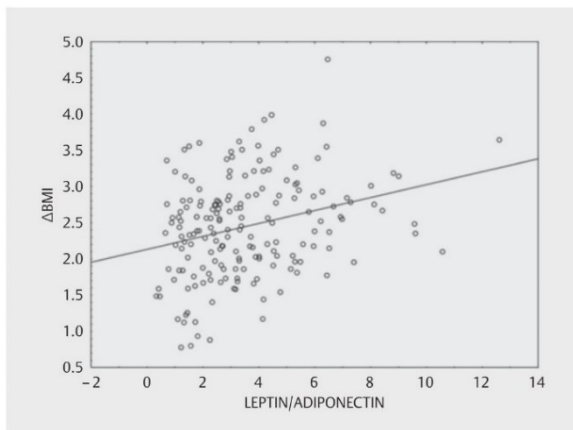
► **Table 2** Associations between examined parameters and obesity treatment success.

Model used	correlation coefficient	P value
Weight decrease 6.08 + 1.09 * baseline CRP	0.31	0.00002
Weight decrease 5.94 + 0.03 * baseline leptin	0.18	0.02
Weight decrease 7.29 - 0.07 * baseline adiponectin	0.16	0.03
Weight decrease 5.82 + 0.23 * baseline leptin/adiponectin	0.22	0.0029
BMI decrease 2.13 + 0.09 * baseline leptin/adiponectin	0.28	0.0001
Waist decrease 5.69 + 0.21 * baseline leptin/adiponectin	0.17	0.02
BMI decrease 2.03 + 0.09 * baseline leptin1/ adiponectin + 0.008 * age	0.28	0.001
BMI decrease 2.99 + 0.11 * baseline leptin/ adiponectin - 0.56 * sex	0.47	0.000001
Waist decrease 9.56 + 0.3 * baseline leptin/ adiponectin - 2.5 * sex	0.47	0.000001
Waist decrease 6.81 + 0.21 * baseline leptin/ adiponectin - 0.08 * age	0.18	0.05
Weight decrease 1.63 + 0.24 * baseline leptin/ adiponectin + 0.32 * age	0.36	0.000001
Weight decrease 9.59 + 0.32 * leptin1/adiponectin - 2.46 * sex	0.55	0.000001

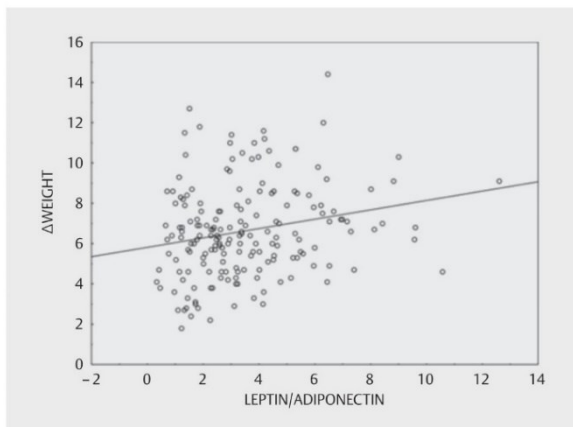
Higher decreases in BMI/body weight and waist circumference were observed in subjects with an increased leptin/adiponectin ratio at baseline.

Discussion

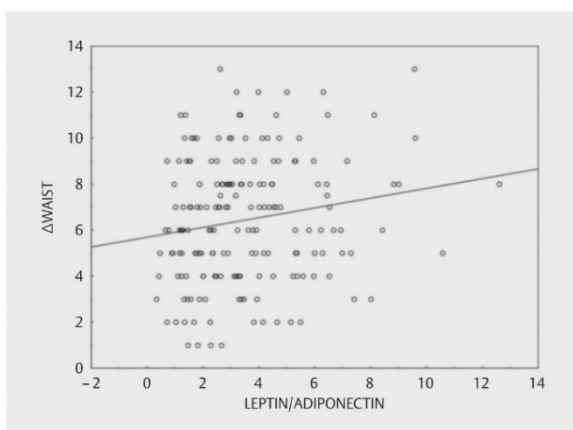
Our study reveals that the baseline ratio between plasma leptin and adiponectin values is an important predictor of successfully treating childhood/adolescent obesity, a finding based on patients undergoing strict and uniform dietary/exercise interventions at an inpatient clinic.



► **Fig. 2** Correlation ($r=0.28$; $P<0.0001$) between the baseline leptin/adiponectin ratio and subsequent BMI decrease.



► **Fig. 3** Correlation ($r=0.22$; $P<0.005$) between the baseline leptin/adiponectin ratio and subsequent body weight decrease.



► **Fig. 4** Correlation ($r=0.17$; $P<0.05$) between the baseline leptin/adiponectin ratio and subsequent waist circumference decrease.

Obesity is a multifactorial chronic disease connected with a number of metabolic disturbances in early childhood. Obesity and dyslipidaemia in children are significant risk factors of T2DM and future cardiovascular disease [30, 31].

We recommend treatment at a specialist spa facility as the most intensive intervention strategy, especially for initial obesity/overweight management. Such an environment helps children reduce BMI and acquire healthy habits (unknown to most of the children upon entering the programme) that they can implement in their everyday lives. However, although intensive therapeutic treatment at such a facility is successful over the short term (as shown in our study), weight gain is likely to recur over the long term. To keep body weight low, parents must nurture a co-operative supportive atmosphere by motivating children to implement the lifestyle changes introduced. Regular monitoring of body weight is also crucial and, to that end, regular check-ups are advised [4]. Additional exercise classes and nutrition-centred educational lessons are further recommended [32].

Although our intervention was generally successful over the short term, major inter-individual differences were observed. Different responses to changes in an identical regime are common [33]. To achieve the maximum benefit for all subjects, it is of vital importance to individualise disease treatment [34]. This can be carried out by, for instance, assessing genetic predispositions and factoring in a wider range of biochemical and anthropometric parameters [35–37].

It has long been acknowledged that adipose tissue (adipocytes) functions as a storage reservoir, while the rise in obesity and related problems has led professionals to conclude that the tissue has negative effects [38, 39]. Adipocytes are involved in a large number of regulatory and homeostatic processes. They play an important role in energy balance regulation and have endocrine, paracrine and autocrine functions. Adipocyte products (known as adipokines) are involved in regulating glucose and lipid metabolism, food intake, immune function modulation, inflammatory processes and other homeostatic processes [40].

The results of our study suggest that the ratio between plasma leptin and adiponectin levels may be a more reliable predictive marker of body weight loss than individual leptin and/or adiponectin values. Both leptin and adiponectin play an important role in regulating body weight.

Leptin and adiponectin reflect the amount of adipocyte tissue within the body, but do so in opposite ways. Plasma levels of leptin directly correlate with the proportion of adipocyte tissue. However, in the case of abundant adipose tissue accumulation (which is associated with increased plasma levels of leptin), the body weight-reducing effects of the hormone are repressed, an effect known as leptin resistance [41]. In contrast, adiponectin plasma levels decrease as body fat increases [42]. Due to their opposite effects, it has been suggested that the leptin/adiponectin ratio could be a more powerful tool for predicting many of the associated diseases arising from the presence of abundant body fat/obesity [reviewed by 43].

Our study is in agreement with previously reported assumptions. Firstly, we suggest that the leptin/adiponectin ratio could be a useful indicator of body changes in overweight/obese children/adolescents after an intensive short-term intervention. Some previous studies have focused on similar, but not identical, topics. In a small group of 25 obese girls, it was shown that the leptin/ad-

iponectin ratio correlates with insulin resistance development in this group during puberty, and decreases in response to weight loss [44]. Another study suggested that the leptin/adiponectin ratio is associated with BMI and some cardiovascular risk factors in obese as well as lean children [45].

In line with the results of the BCAMS Study [46], which found an association between an increased leptin/adiponectin ratio and metabolic syndrome, it seems that leptin/adiponectin imbalance may be an important marker, indicating elevated risk of children developing abdominal obesity. Leptin levels may have profound physiological effects on the development of various disease states and represent a vital resource in predicting future obesity-related comorbidities. BMI reduction directly correlates with decreases in the plasma concentrations of this hormone, and even small variations in body fat mass result in significant differences in leptin levels.

Leptin resistance can be effectively reduced by regular physical activity. Despite the relatively high weight loss achieved by our patients, most of the patients remained obese/overweight after the one-month treatment (according to BMI values) due to the very high BMI at baseline. Still, all parameters of interest showed positive changes after the intervention [27, 28, 34].

Unfortunately, we were unable to obtain exact information about changes in body fat and body musculature in our subjects. In fact, these parameters better reflect body changes than BMI alone. It must also be acknowledged that following an intensive increase in physical activity, body fat percentages decrease but some musculature can also develop [47, 48]. Nevertheless, BMI remains a better marker of treatment success than body weight alone.

We therefore conclude that the leptin/adiponectin ratio at baseline may be a useful predictor of results from interventions focused on decreasing BMI in children/adolescents. These results need to be confirmed by further independent studies.

Acknowledgements

The work has been supported by the project of Charles University Progres Q25; grant No. 15–28876 A and by Ministry of Health, Czech Republic - conceptual development of research organization („Institute for Clinical and Experimental Medicine – IKEM, IN 00023001“). PZ is supported by the Charles University Project SVV 260367.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Gurnani M, Birken C, Hamilton J. Childhood obesity: Causes, consequences, and management. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 821–840
- Karnik S, Kanekar A. Childhood obesity: A global public health crisis. *Int J Prev Med* 2012; 3: 1–7
- Kunešová M, Vignerová J, Pařízková J et al. Long-term changes in prevalence of overweight and obesity in Czech 7-year-old children: Evaluation of different cut-off criteria of childhood obesity. *Obes Rev* 2011; 12: 483–491
- Anderson PM, Butcher KE. Childhood obesity: Trends and potential causes. *Future Child* 2006; 16: 19–45
- Hubacek JA. Eat less and exercise more – is it really enough to knock down the obesity pandemic? *Physiol Res* 2009; 58: (Suppl 1): S1–S6
- Svačina S, Owen K. [Syndrom of insulin resistance]. Svačina S, Owen K. (eds.) In [Metabolic syndroma and lipids] [Article in Czech]. Triton. 2003: 53–57
- Polák J, Klimčáková E, Kováčiková M et al. The endocrine function of adipose tissue in the pathogenesis of insulin resistance. [Article in Czech] *Interní Med* 2006; 8: 443–446
- Muller G, Ertl J, Gerl M et al. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 1997; 272: 10585–10593
- Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 670–676
- Yadav A, Kataria MA, Saini V et al. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta* 2013; 417: 80–84
- DePaoli AM. 20 years of leptin: Leptin in common obesity and associated disorders of metabolism. *J Endocrinol* 2014; 223: T71–T81
- Lin H, Hu M, Zan Y et al. The effect of exercise on adiponectin and leptin levels in overweight or obese subjects: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Sport Sci Health* 2017; 13: 303–314
- Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S et al. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3909–3913
- Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol*. 2013; 33: 2–13
- Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 84
- Silha JV, Krsek M, Skrha JV et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 331–335
- Rueda-Clausen CF, Lahera V, Calderón J et al. The presence of abdominal obesity is associated with changes in vascular function independently of other cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol* 2010; 139: 32–41
- Nguyen PA, Heggmont WA, Vanhaverbeke M. Leptin-adiponectin ratio in pre-diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Acta Cardiol* 2015; 70: 640–646
- Lim CC, Teo BW, Tai ES et al. Elevated serum leptin, adiponectin and leptin to adiponectin ratio is associated with chronic kidney disease in Asian adults. *PLoS One* 2015; 10: e0122009
- Lekva T, Michelsen AE, Aukrust P et al. Leptin and adiponectin as predictors of cardiovascular risk after gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 5
- Kappelle PJ, Dullaart RP, van Beek AP et al. The plasma leptin/adiponectin ratio predicts first cardiovascular event in men: A prospective nested case-control study. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 755–759
- Dali-Youcef N, Mecili M, Ricci R et al. Metabolic inflammation: Connecting obesity and insulin resistance. *Ann Med* 2013; 45: 242–253
- Lau DC, Yan H, Dhillon B. Metabolic syndrome: A marker of patients at high cardiovascular risk. *Can J Cardiol* 2006; 22: (Suppl B) 85B–90B
- Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14: 232–244
- Dolinsky DH, Armstrong SC, Kinra S. The clinical treatment of childhood obesity. *Indian J Pediatr* 2013; 80: (Suppl 1): S48–S54

- [26] Motyková E, Zlatohlávek L, Prusíková M et al. Lifestyle modification induced weight loss and changes of cardiometabolic risk factors including lowering of inflammatory response in obese children. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32: (Suppl 2): 55–59
- [27] Zlatohlávek L, Hubáček JA, Vrablík M et al. The impact of physical activity and dietary measures on the biochemical and anthropometric parameters in obese children. Is there any genetic predisposition? *Cent Eur J Public Health* 2015; 23 (Suppl): S62–S66
- [28] Zlatohlávek L, Vrablík M, Motyková E et al. FTO and MC4R gene variants determine BMI changes in children after intensive lifestyle intervention. *Clin Biochem* 2013; 46: 313–316
- [29] Zlatohlávek L, Maratka V, Tumova E et al. Body adiposity changes after life style interventions in children/adolescents and the NYD-SP18 and TMEM18 variants. *Med Sci Monit* 2018; 24: 7493–7498
- [30] Kwiterovich PO. Plasma lipid and lipoprotein levels in childhood. *Ann NY Acad Sci* 1991; 623: 90–107
- [31] Canas JA, Sweeten S, Balagopal PB. Biomarkers for cardiovascular risk in children. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28: 103–114
- [32] Weber KS, Spörkel O, Mertens M et al. Positive effects of promoting physical activity and balanced diets in a primary school setting with a high proportion of migrant school children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017; 125: 554–562
- [33] Bouchard C, Tremblay A, Després JP et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990; 322: 1477–1482
- [34] Vrablík M, Dobiášová M, Zlatohlávek L et al. Biomarkers of cardiometabolic risk in obese/overweight children: Effect of lifestyle intervention. *Physiol Res* 2014; 63: 745–752
- [35] Kitsios GD, Kent DM. Personalised medicine: Not just in our genes. *BMJ* 2012; 344: e2161
- [36] Parkes M. Personalised medicine and genetic prediction – are we there yet? *Clin Med (Lond)* 2013; 13: (Suppl 6): s62–s64
- [37] Visvikis-Siest S, Aldasoro Arguinano AA, Stathopoulou M et al. 8th Santorini Conference: Systems medicine and personalized health and therapy, Santorini, Greece, 3-5 October 2016. *Drug Metab Pers Ther* 2017; 32: 119–127
- [38] Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS et al. Adipose tissue: The new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1847–1856
- [39] Škop V, Kontrová K, Zídková J et al. Adipocytokins – recently discovered hormones of the adipose tissue. *Chem Listy* 2009; 103: 187–192
- [40] McGown C, Birendinc A, Younossi ZM. Adipose tissue as an endocrine organ. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 41–58
- [41] Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015; 22: 353–359
- [42] Nigro E, Scudiero O, Monaco ML et al. New insights into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 658913
- [43] López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2014; 18: 37–45
- [44] Donoso MA, Muñoz-Calvo MT, Barrios V et al. Increased leptin/adiponectin ratio and free leptin index are markers of insulin resistance in obese girls during pubertal development. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 363–370
- [45] Stakos DA, Papaioannou HI, Angelidou I et al. Plasma leptin and adiponectin concentrations correlate with cardiometabolic risk and systemic inflammation in healthy, non-obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 221–228
- [46] Li G, Xu L, Zhao Y et al. Leptin-adiponectin imbalance as a marker of metabolic syndrome among Chinese children and adolescents: The BCAMS study. *PLoS One* 2017; 12: e0186222
- [47] Suchanek P, Kralova-Lesna I, Poledne R et al. An AHSG gene variant modulates basal metabolic rate and body composition development after a short-time lifestyle intervention. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32: (Suppl 2): 32–36
- [48] Suchanek P, Lanska V, Hubacek JA. Body composition changes in adult females after lifestyle intervention are influenced by the NYD-SP18 variant. *Cent Eur J Public Health* 2015; 23 (Suppl:): S19–S22

THE IMPACT OF PHYSICAL ACTIVITY AND DIETARY MEASURES ON THE BIOCHEMICAL AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN OBESE CHILDREN. IS THERE ANY GENETIC PREDISPOSITION?

Lukáš Zlatohlávek¹, Jaroslav Alois Hubáček², Michal Vrablík¹, Hana Pejšová¹, Věra Lánská², Richard Češka¹

¹3rd Department of Internal Medicine, General University Hospital and 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague

²Centre for Experimental Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague

SUMMARY

Aim: The aim of the study was to monitor the importance of laboratory, anthropometric and genetic determination of the presence of risk factors for atherosclerosis, obesity, dyslipidemia and components of the metabolic syndrome in obese children and the response to dietary and regimen interventions in obese children.

Methods: As a part of the study, 353 paediatric patients (46% boys, 54% girls) with obesity and dyslipidemia, aged 8–16 years, participated in a one-month lifestyle intervention programme. The programme involved a reduction of energy intake and supervised exercise programme consisting of 5 exercise units per day, each 50 minutes long. Standard biochemical methods were applied, including Lp-PLA2, as were anthropometric measurements and genetic analyses.

Results: During the reduction programme for the children there was a statistically significant decrease in all anthropometric indicators of body-weight ($p < 0.001$) as well as in lipid parameters and LpLPA2. Carriers of the FTO GG genotype and/or MC4R CC genotype lost significantly more body weight in comparison to non-carriers.

Conclusion: Child obesity is an important social issue. After regimen interventions, there is weight loss as well as an improvement in biochemical parameters. There are individuals with a genetic predisposition for obesity, as well as individuals with a better response to regimen interventions which could, among other things, be determined by the FTO and MC4R genotypes.

Key words: child obesity, risk factors, regimen intervention, genetic predisposition

Address for correspondence: L. Zlatohlávek, III. Internal Clinic GUH and 1. MF UK, U Nemocnice 1, Prague, Czech Republic. E-mail: lukas.zlatohlavek@ff1.cuni.cz

INTRODUCTION

At present, atherosclerosis, or rather cardiovascular disease (CVD), is one of the most common causes of mortality and morbidity in developed countries. One of the most important ways to reduce the prevalence of cardiovascular disease is the reduction of the risk factors linked to atherosclerosis. The risk factors for atherosclerosis are divided into non-influenceable (age, sex, family history of serious cardiovascular disease) and influenceable (including dyslipidemia, diabetes mellitus, arterial hypertension, smoking, obesity, and low physical activity). In addition, the accumulation of risk factors in one individual does not culminate in the risk of CVD, it multiplies it. For example, the presence of dyslipidemia and arterial hypertension increases the risk of CVD nine times; the additional presence of smoking increases the risk of CVD sixteen times (1).

Although these risk factors appear to relate to adult age, their prevalence is shifting to ever-younger age groups, even to childhood (2). The presence of certain risk factors in childhood is alarming. For example, in the Czech Republic, 6% of children

suffer from obesity, and 9% of children are overweight, 23% of children have dyslipidemia and 1.8% suffer from arterial hypertension (3). According to WHO, in the age group of 15–18 years, 16% of boys and 11% of girls are smokers. The incidence of diabetes mellitus is distorted, in particular due to the prevalence of type 1 diabetics; however, cases of type 2 diabetes mellitus occur more frequently in childhood, which used to be the prerogative of adults (4).

The causes of the increased prevalence of risk factors are in particular lifestyle changes, reduced physical activity and changes in the eating habits of children. This increasingly allows phenotypic manifestations of gene polymorphisms involved in the presence of obesity, metabolic syndrome and dyslipidemia to be unmasked (5).

The prevention and treatment of the above described risk factors for atherosclerosis is both non-pharmacological and pharmacological. Non-pharmacological intervention is primarily recommended for children. This includes the consistent and regular dietary education of the paediatric patients as well as their parents or family members. Furthermore, regular physical activity

is essential. At the same time it is necessary to motivate parents and children to implement these measures themselves and to check their compliance through regular check-ups (6).

In order to consistently prevent subsequent complications resulting from the accumulation of risk factors that may manifest themselves in early adulthood, it is extremely important to select children who already have the risk factors present.

The Children's Sanatorium of Dr. L. Filip in Podebrady mainly organizes programmes for children with diseases of the musculoskeletal system, cardiovascular apparatus, dyslipidemia, arterial hypertension, but also treatments for childhood obesity. This represents a selected group of children with a high accumulation of risk factors linked to atherosclerosis.

A series of clinical studies with large numbers of patients have not only shown that dietary and regimen measures lead to weight loss and a reduction in waist circumference, but that there is also an improvement in laboratory indicators and reduction in cardiovascular risk (7).

The effect of diet and exercise interventions on the weight reduction and improvements in laboratory monitored parameters in children varies. The results are likely to be affected by a combination of differences in their internal environment (metabolism, genetic predisposition) and the influence of their external environment (8).

In literature, discussions focus on a number of specific genetic variants which have the potential to influence their reactions to dietary and regimen measures. The most analysed are polymorphisms of the FTO (fat mass and obesity related gene, OMIM acc. No 610966) (9) and MC4R (melanocortin 4 receptor, OMIN acc. No 155541) genes (10–12).

Lp-PLA2, phospholipase A2 associated with lipoproteins, is an enzyme produced by cells of the monocyte-macrophage system, in particular by inflammatory cells of atherosclerotic plaque. The largest producers are the macrophages and foam cells in the subendothelial space. Previous studies refer to a higher concentration of Lp-PLA2 in vulnerable atheromatous plaques. In circulation, Lp-PLA2 is largely bound to the carboxyl terminus of the apoB-100 LDL particles (up to 80%); the remaining part is bound to HDL, VLDL and Lp(a). It appears that there is a greater association with the small dense LDL particles. An increase in the concentration of, or activities relating to, Lp-PLA2 are associated with an increase in cardiovascular risk (13, 14).

Lp-PLA2 activity is influenced by a number of factors: hypolipidemics, antihypertensives and a number of other agents. It is assumed that increased physical and dietary interventions also affect the lipoprotein lipase activity. A group of local children undergoing weight loss programmes is a suitable model for studying the effects of regimen and dietary measures on Lp-PLA2 levels.

MATERIALS AND METHODS

As a part of the study 353 paediatric patients were examined. The patients (46% boys, 54% girls) suffering from obesity and dyslipidemia were aged 8–16 years and participated in a one-month programme at the Children's Sanatorium of Dr. L. Filip in Podebrady. The examinations were carried out at the beginning and at the end of their hospitalization (14).

The children with obesity participating in the study were prescribed a weight reduction diet according to their age. Children under 10 years of age received 5000 kcal/day, children over 10 years of age 7,000 kcal/day. Children with hypercholesterolemia received a low cholesterol diet. The exercise programme consisted of aerobic and resistance training (5 units a day, each 50 minutes long) complemented with ball games, swimming, dancing, and fast walking.

Upon arrival, the children and their parents received information about the project. If the parents, the legal guardians of the child, consented to their child's participation in the project, they signed an informed consent form.

The following examinations were carried out: measurement of anthropometric parameters (height, weight, calculation of Body Mass Index, waist, abdomen and hip circumferences as well as skinfold over the left triceps, below the right scapula and abdominal skinfold).

All participants underwent a thorough physical examination prior to entering and leaving the programme. Body weight was measured with a calibrated electronic weight scale. Height was measured to the nearest 0.5 cm. Waist and hip circumferences were also measured with an accuracy of 0.5 cm. BMI (kg per m²) was calculated on the basis of obtained measurements. Diastolic and systolic blood pressures were measured after 10 minutes in a sitting position using a mercury manometer. The skinfold thickness was measured with a BEST II-501 calliper. Total body fat was determined by impedance analysis using a Bodystat analyser (1500 MDD, Bodystat, Isle of Man, UK).

The blood test measured total cholesterol, LDL-, HDL- cholesterol, triglycerides, apolipoprotein A, apolipoprotein B, lipoprotein (a), blood glucose level, C-peptide and insulin level. Basic biochemical tests (sodium, potassium, chloride, urea, creatinine, liver function tests, TSH) were also carried out.

Total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, apolipoprotein A, apolipoprotein B, lipoprotein (a), gamma-glutamyl transferase, and basic biochemistry parameters were measured in the central laboratory of the General University Hospital (Institute of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, 1st Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital). The results for LDL cholesterol were calculated using the Friedewald equation (total cholesterol – HDL cholesterol – (triglycerides/2.2)) and the atherogenic index of plasma (log (TG/HDL)).

In addition, blood was collected for DNA isolation. DNA was isolated using a standard salting out method (15). The MC4R rs17782313 polymorphism and rs17817449 variant within the FTO gene were determined by PCR-RFLP as previously described in detail (16, 17).

The principle of phospholipase activity is based on substrate conversion. The antibody-based sandwich enzyme, immunoassay, was used to determine the concentration thereof.

Standard statistical methods for comparing the differences between the monitored parameters before and after the intervention (t-test and the non-parametric Wilcoxon test, Chi-square test, ANOVA and ANCOVA) were used for statistical processing.

Examined Individuals

Within the study, the results of 349 obese children aged 9–16 years, average age 13.7±2.1 years, average height 163±10.6

Table 1.

Parameter	Input	Output	Difference	p
Weight (kg)	81.43 ± 19.92	75.06 ± 18.28	6.37 ± 2.26	<0.001
BMI (kg/m ²)	30.78 ± 4.58	28.44 ± 4.28	2.33 ± 0.78	<0.001
Waist circumference (cm)	88.7 ± 11.3	83.1 ± 10.5	5.6 ± 3.1	<0.001
Abdominal circumference (cm)	101.9 ± 11.7	96.0 ± 11.6	5.8 ± 3.8	<0.001
Hip circumference (cm)	104.0 ± 11.2	98.6 ± 10.8	5.4 ± 3.8	<0.001
Abdominal skinfold (cm)	4.06 ± 0.93	3.3 ± 0.6	0.74 ± 0.73	<0.001
Triceps skinfold (cm)	2.5 ± 0.9	2.0 ± 0.7	0.5 ± 0.7	<0.001
Subscapular skinfold (cm)	2.7 ± 0.9	2.2 ± 0.8	0.5 ± 0.7	<0.001
SBP (mmHg)	120.2 ± 13.8	117.2 ± 11.9	3.1 ± 12.8	<0.01
DBP (mmHg)	76.8 ± 10.3	73.1 ± 9.53	3.7 ± 12.5	<0.001
P (min)	83.8 ± 12.9	77.0 ± 12.9	6.83 ± 11.8	<0.001
Cholesterol (mmol/L)	4.54 ± 0.93	3.66 ± 0.86	0.89 ± 0.55	<0.001
LDL (mmol/L)	2.79 ± 0.76	2.09 ± 0.72	0.69 ± 0.49	<0.001
HDL (mmol/L)	1.31 ± 0.3	1.17 ± 0.25	0.14 ± 0.18	<0.001
TG (mmol/L)	1.01 ± 0.57	0.82 ± 0.32	0.19 ± 0.45	<0.001
apo A (mmol/L)	1.29 ± 0.18	1.08 ± 0.17	0.21 ± 0.12	<0.001
apo B (mmol/L)	0.88 ± 0.22	0.75 ± 0.24	0.13 ± 0.16	<0.001
Lp (a) (mmol/L)	0.28 ± 0.34	0.20 ± 0.27	0.08 ± 0.12	<0.001
Glycaemia (mmol/L)	4.88 ± 0.39	4.86 ± 0.35	0.02 ± 0.4	NS
C-peptide (mmol/L)	0.82 ± 0.3	0.76 ± 0.3	0.05 ± 0.2	<0.05
INZ (mIU/L)	13.54 ± 7.9	11.5 ± 6.4	2.0 ± 5.9	<0.001
GGT (μkat/L)	0.33 ± 0.22	0.22 ± 0.11	0.11 ± 0.16	<0.001

cm were statistically processed. The initial average weight was 81.43 ± 19.9 kg and BMI 30.78 ± 4.6 kg/m². As a result of the examinations a girl was newly diagnosed with familial hypercholesterolemia and subsequently excluded from monitoring. In addition, 3 boys who were being treated for arterial hypertension were excluded as well.

RESULTS

Anthropometric, Laboratory Parameters

The heaviest participant was a 15-year-old boy with a BMI of 50 and weight of 158 kg, who reduced his weight to 146 kg. During the children's reduction programme there was a statistically significant decrease in weight ($p < 0.001$), BMI ($p < 0.001$), reduction in skinfold thickness ($p < 0.001$), and waist circumference ($p < 0.001$), as well as abdomen and hips circumference. Simultaneously, there was a statistically significant decrease in both systolic ($p < 0.01$) and diastolic ($p < 0.001$) blood pressure as well as a decrease in heart rate ($p < 0.001$).

Laboratory tests showed a statistically significant decrease in both total and LDL, HDL cholesterol, triglycerides and monitored apolipoproteins (apo A, Apo B, Lp(a)) ($p < 0.001$). During monitoring, a decrease in gamma-glutamyl transferase was detected. Although the blood glucose levels remained statistically unchanged, there was a decline in the levels of C-peptide ($p < 0.05$) and a significant decrease in insulinemia ($p < 0.001$).

Accurate input and output values as well as the differences in values before and after the intervention with appropriate p values are given in Table 1.

FTO, MC4R VARIANTS

As previously described in detail (17), in a subgroup of children with complete data, FTO and MC4R variants were genotyped. No gender differences were identified in the genotype distribution. If compared with a set of Czech adults (post-MONICA study) a higher frequency of the GG FTO genotype (24.9% vs 17.3%) and MC4R genotypes (4.7% in adults and 6.0% in obese probands) were detected in the children.

Individual polymorphisms had no effect on BMI, body weight, or WHR. However, the highest initial BMI were found in probands with a combination of the FTO GG and MC4R CC genotypes. On the contrary, both variants were predictors of the success of the intervention.

FTO GG homozygotes reduced BMI ($p = 0.02$) and body weight ($p = 0.04$) more than for carriers of the T allele.

In case of the MC4R variant, CC homozygotes reduced BMI units (2.8 ± 0.9 BMI units) more than for carriers of the T allele (2.3 ± 0.7 BMI units).

Analyses of all genotype combinations show that carriers of at least one risk genotype, either FTO (GG) or MC4R (CC), reduced weight as well as BMI more efficiently than patients without the presence of these variants.

Lp-PLA2

In this study we also investigated the effect of regimen measures (diet and exercise intervention) on the Lp-PLA2 mass concentration in a subset of 40 children (25 girls and 15 boys) with an average age of 12.4 years. The Lp-PLA2 mass concentration was 402.0 ± 93.7 $\mu\text{g/L}$ before the intervention, 368.2 ± 104.7 $\mu\text{g/L}$ after the intervention. A statistically significant relationship was detected between the decrease in Lp-PLA2 values and TG levels (Fig. 1).

DISCUSSION

Reduction of weight, BMI, circumferences and skinfolds is the expected result of weight reduction programmes for children. Although the recommended standard anthropometric measurements were not carried out (4 to 7 anthropometric points, anthropometry was not the primary objective of this study), statistically significant results were achieved. A significant decrease in both the systolic and diastolic blood pressures as well as heart rate is statistically remarkable. It is accepted that the results can be challenged on the basis of measurement uncertainty, in particular by the children's decreased anxiety and fear of the measurements being taken (during the second measurement they were already aware of the procedures to be performed and knew the team in charge).

The decrease in insulin is very likely to be due to a decrease in insulin resistance associated with weight reduction in children, although the level of glycaemia was not affected likewise.

The decline in cholesterolemia and triglyceridemia was determined by dietary interventions in the diet of children (18). Despite intense physical activity, a statistically significant increase in HDL cholesterol could not be expected in such a short period of time. In our group there was even a statistically significant decline. This effect is probably due to a decrease in total cholesterolemia shortly after the dietary intervention. Exercise over a longer period of time would be required to increase the levels of HDL cholesterol. A decline in GGT, as an indirect indicator of hepatic steatosis, could be a reduction indicator for hepatosteatosis development.

When monitoring decreases in body weight, significant inter-individual differences were found. As previously documented (19–23), the importance of the role of FTO rs17817449 and MC4R rs17782313 variants is similar to that in adult groups (17).

Our study is the first to demonstrate the important role of the effects of FTO polymorphisms on changes to BMI in children after a short term intensive intervention programme. In our study, the children were almost completely isolated in a spa resort for a relatively short period of time. The amount of physical activity the individuals undertook was also much higher than in other studies. With 350 probands, it is one of the largest paediatric studies undertaken so far.

Previous studies (9, 12, 21) have shown that the effect of FTO variant on BMI is similar regardless of the default BMI value. Each "risky" allele is associated with a 1.5/2 kg increase in body weight. We have proved that carriers of a risky allele respond better to lifestyle interventions and that a negative genetic predisposition can be overcome by a similar intensive lifestyle change. Non-responders diagnosed on the basis of the FTO and MC4R genotypes will require more intensive or prolonged therapy to achieve the same effect (17).

Lp-PLA2 is a candidate for being a new supplementary atherosclerosis risk marker (13, 19, 24). A significant decrease in Lp-PLA2 concentrations was associated with weight reduction in obese children as a result of caloric restriction and exercise. However, the concentrations remained above the values found in the healthy adult population. A possible explanation for this is the duration of the intervention and the lack of weight reduction. Further monitoring may show a larger decrease in BMI resulting in greater reductions in Lp-PLA2 concentrations. What this study has proved is that there is a clear effect from rapid weight reduction on metabolic risk factors for atherosclerosis along with markers of subclinical inflammation due to diet adjustment and physical activity. Atherosclerosis risk factors are closely associated with obesity and may already be present in childhood.

There are no data on serum concentrations of Lp-PLA2 in children with normal weight in available literature, however, the observed set of children reported significantly higher levels compared to healthy adults. We can assume that childhood obesity affects the inflammatory response of the organism more significantly than that in the adult population. This is probably due to the responsive immune system of children.

Changes in Lp-PLA2 concentrations after weight reduction were statistically significantly associated with a decrease in triglyceride levels. This relationship is probably due to the fact that higher levels of plasma triglyceride are associated with a higher proportion of small dense LDL particles, which exhibit the highest Lp-PLA2 affinity. We detected a surprisingly insignificant correlation between Lp-PLA2 and apoB. This was probably due to the small number of individuals studied.

The results show that the spa treatment for children with severe atherosclerosis risk factors is effective and should become an integral part of the care of children at risk of premature atherosclerosis. The educational effect should also not be underestimated. The children learn healthy habits which they can implement in their home environment. It is necessary to continue to identify high-risk groups of children and adults (defined by either anthropometric, laboratory or genetic indicators) in which the early manifestation of atherosclerosis can be expected.

Acknowledgements

Supported by grant: NT 14152-3/2013

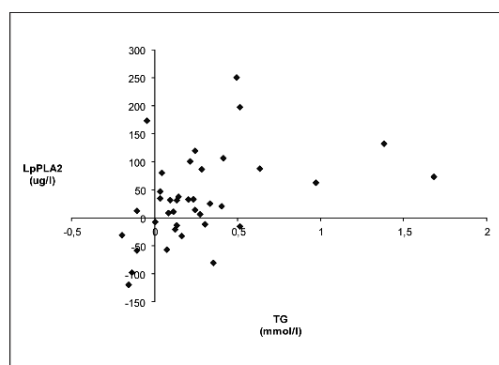


Fig. 1. Connection of Lp-PLA2 values and TG ($p < 0.05$).

REFERENCES

1. Češka R, Kvasilová M, Procházková R, Šmelková G, Vrablík M. Hyperlipoproteinaemia and dyslipoproteinaemia I. Classification, diagnostics, cardiovascular, cardiometabolic and residual risk. *Vnitr Lek.* 2010;56(6):526-31. (In Czech.)
2. Kamik S, Kanekar A. Childhood obesity: a global public health crisis. *Int J Prev Med.* 2012 Jan;3(1):1-7.
3. Kunešová M, Vignerová J, Pařízková J, Procházka B, Braunerová R, Riedlová J, et al. Long-term changes in prevalence of overweight and obesity in Czech 7-year-old children: evaluation of different cut-off criteria of childhood obesity. *Obes Rev.* 2011 Jul;12(7):483-91.
4. Zlatohlávek L, Urbanová Z, Vrablík M, Prusíková M, Češka R. Monitoring atherosclerotic factors in obese children. *Cesk-Slov Pediatr.* 2011;66(3):153-6. (In Czech.)
5. Peng S, Zhu Y, Xu F, Ren X, Li X, Lai M. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Med.* 2011 Jun 8;9:71. doi: 10.1186/1741-7015-9-71.
6. Anderson PM, Butcher KE. Childhood obesity: trends and potential causes. *Future Child.* 2006 Spring;16(1):19-45.
7. Češka R, Krutská S, Kašná L, Šmelková G, Zlatohlávek L, Vrablík M. Hyperlipoproteinaemia and dyslipoproteinaemia II. Therapy: non-pharmacological and pharmacological approaches. *Vnitr Lek.* 2010;56(7):647-54. (In Czech.)
8. Rankinen T, Roth SM, Bray MS, Loos R, Pérusse L, Wolfarth B, et al. Advances in exercise, fitness, and performance genomics. *Med Sci Sports Exerc.* 2010 May;42(5):835-46.
9. Hubáček JA, Stanek V, Gebauerová M, Pilipincová A, Dlouhá D, Poledne R, et al. A FTO variant and risk of acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta.* 2010 Aug 5;411(15-16):1069-72.
10. Haupt A, Thamer C, Heni M, Tschritter O, Machann J, Schick F, et al. Impact of variation near MC4R on whole-body fat distribution, liver fat, and weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2009 Oct;17(10):1942-5.
11. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.* 2008 Jun;40(6):768-75.
12. Dlouhá D, Hubáček JA. FTO gene and his role in genetic determination of obesity. *Vnitr Lek.* 2012;58(3):208-15. (In Czech.)
13. Zalewski A, Nelson JJ, Hegg L, Macphee C. Lp-PLA2: a new kid on the block. *Clin Chem.* 2006 Sep;52(9):1645-50.
14. Motykova E, Zlatohlavek L, Prusikova M, Lanska V, Ceska R, Vasickova L, et al. Lifestyle modification induced weight loss and changes of cardiometabolic risk factors including lowering of inflammatory response in obese children. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32 Suppl 2:55-9.
15. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Res.* 1988;16(3):1215.
16. Hubáček JA, Pikhart H, Peasey A, Kubinová R, Bobák M. FTO variant, energy intake, physical activity and basal metabolic rate in Caucasians. The HAPIEE study. *Physiol Res.* 2011;60(1):175-83.
17. Zlatohlavek L, Vrablik M, Motykova E, Ceska R, Vasickova L, Dlouha D, et al. FTO and MC4R gene variants determine BMI changes in children after intensive lifestyle intervention. *Clin Biochem.* 2013 Mar;46(4-5):313-6.
18. Zlatohlavek L, Vrablik M, Ceska R, Adamkova V, Urbanova Z, Prusikova M, et al. APOA5 haplotypes determine triglyceride decrease after lifestyle induced weight loss in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 Sep;22(9):e22-3.
19. Dada N, Kim NW, Wolfert RL. Lp-PLA2: an emerging biomarker of coronary heart disease. *Expert Rev Mol Diagn.* 2002 Jan;2(1):17-22.
20. Hubacek JA, Pitha J, Adamkova V, Lanska V, Poledne R. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index in males and postmenopausal females but not in premenopausal females. Czech post-MONICA and 3PMFs studies. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(4):387-90.
21. Rendo T, Molerés A, Martí Del Moral A. Effects of the FTO gene on lifestyle intervention studies in children. *Obes Facts.* 2009;2(6):393-9.
22. Dlouhá D, Suchánek P, Lánská V, Hubáček JA. Body mass index change in females after short-time life style intervention is not dependent on the FTO polymorphisms. *Physiol Res.* 2011;60(1):199-202.
23. Balthasar N, Dalgaard LT, Lee CE, Yu J, Funahashi H, Williams T, et al. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. *Cell.* 2005 Nov 4;123(3):493-505.
24. Caslake MJ, Packard CJ. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (platelet-activating factor acetylhydrolase) and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003 Aug;14(4):347-52.

Received

Accepted in revised form

Nefarmakologická léčba – výsledky z Poděbrad

Lukáš Zlatohlávek¹, Michal Vrablík¹, Zuzana Urbanová², Hana Pejšová¹, Jaroslav Hubáček³, Richard Češka¹

¹ III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

² Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.

³ Laboratoř molekulární genetiky IKEM Praha, přednosta MUDr. Jan Piřha, CSc.

Souhrn

Úvod: Prevalence rizikových faktorů aterosklerózy se posouvá do mladších věkových kategorií. U vybrané již pre-selektované skupiny dětí s obezitou, dyslipidemií a metabolickým syndromem jsme sledovali antropometrické a laboratorní ukazatele během měsíčního redukčního pobytu dětí v Léčebně dr. Filipa, s.r.o., v Poděbradech. Současně byly sledovány genetické parametry spolupodílející se na vzniku obezity. **Soubor:** V rámci projektu byly statisticky zpracovány výsledky u 350 obézních dětských pacientů ve věku 8–16 let, průměrného věku $13,7 \pm 2,1$ roku, průměrné výšky $163 \pm 10,6$ cm. **Metody:** Při vstupu a při ukončení hospitalizace byly změřeny antropometrické parametry (výška, váha, tloušťka kožních řas, obvody tělesných částí), změřen krevní tlak a pulz. Byl stanoven lipidogram a další metabolické ukazatele, izolována DNA ke stanovení polymorfizmů genů pro FTO a MC4R. **Výsledky:** Během pobytu dětí došlo ke statisticky významnému poklesu metabolických ukazatelů a redukci antropometrických hodnot. Současně jsme prokázali skutečnost, že u nositelů rizikových polymorfizmů asociovaných s obezitou byla lepší odezva na režimová a dietní opatření. **Závěr:** Identifikovat jedince s horší odezvou na režimová opatření bude velice důležité, jelikož u těchto jedinců bude nutné časněji zahájit farmakologickou léčbu s cílem zabránit rozvoji komplikací plynoucích z přítomnosti těchto rizikových faktorů.

Klíčová slova: dětská obezita – odezva na intervenci – predispozice – složky metabolického syndromu

Non-pharmacological treatment – results from Poděbrady

Summary

Objectives: The study was aimed to determine risk factors of atherosclerosis after one month lifestyle intervention in overweight/obese children and also FTO and MC4R gene variants associated with obesity. **Design and Methods:** 350 non-diabetic Czech children (age 13.7 ± 2.1 years, 163 ± 10.6 cm height) was examined. Before and after 4 weeks of lifestyle intervention (comprising a reduction of energy intake), biochemical and anthropometrical measurements were performed. **Results:** The mean weight loss achieved was 6.2 ± 2.1 kg ($P < 0.001$). Significant associations between BMI decrease and FTO and MC4R variants were found. Carriers of the FTO GG genotype and/or MC4R CC genotype lost significantly more body weight in comparison to the non-carriers ($P < 0.0009$ for BMI and $P < 0.002$ for body weight). The differences remain significant after adjustment for sex age and baseline values ($P = 0.004$ for BMI and $P = 0.01$ for body weight). **Conclusions:** It is necessary to look for the risk individuals with wrong response to the regime intervention. This individuals is necessary early treat with drugs to prevention clinically complications.

Key words: childhood obesity – components of metabolic syndrome – predisposition – response to intervention

Úvod

Ateroskleróza, resp. kardiovaskulární onemocnění, představují i v dnešní době jednu z nejčastějších příčin mortality a morbidity v rozvinutých zemích. Jednou z nejdůležitějších možností, jak snížit prevalenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO), je snížení výskytu rizikových faktorů aterosklerózy. Kumulací rizikových faktorů u jednoho jedince se riziko KVO nesčítá, ale násobí.

Ač se rizikové faktory aterosklerózy zdánlivě týkají dospělého věku, jejich prevalence se posouvá do stále

nižších věkových kategorií, ba dokonce do dětského věku. Výskyt některých rizikových faktorů v dětském věku je alarmující. Např. obezitou trpí v České republice 6 % dětí a 9 % dětí má nadváhu, dyslipidemií má 23 % dětí a arteriální hypertenzí trpí 1,8 %. Ve věku 15–18 let kouří 16 % chlapců a 11 % dívek. Výskyt diabetes mellitus je zkrácen zejména prevalencí diabetiků 1. typu (DM1T), nicméně již v dětském věku se objevují stále častěji případy diabetes mellitus 2. typu (DM2T), který byl výsadou dospělých [1].

Vnitř Lék 2014; 60(11): 958–962

Tento článek podléhá autorskému zákonu a jeho využití je možné v souladu s právním prohlášením: www.vnitrnilekarstvi.cz/prohlaseni

Příčinou zvýšené prevalence rizikových faktorů je zejména změna životního stylu, snížená pohybová aktivita a změny stravovacích návyků dětí. Tím je umožněno ve zvýšené míře demaskovat fenotypové projevy genových polymorfizmů spolupodílejících se na přítomnosti obezity, metabolického syndromu či dyslipidemie.

Prevence a léčba výše popsaných rizikových faktorů aterosklerózy je nefarmakologická a farmakologická. V dětském věku se primárně apeluje na nefarmakologickou intervenci. Ta zahrnuje důslednou a pravidelnou dietní edukaci dětských pacientů včetně jejich rodičů či rodinných příslušníků. Nedílnou součástí je pravidelná pohybová aktivita. Současně je nutno rodiče i děti motivovat k vlastní realizaci těchto opatření a kontrolovat jejich dodržování při pravidelných kontrolách.

Nesmírně důležitá je selekce pacientů s přítomnými rizikovými faktory již v dětském věku s cílem co nejdříve předcházet následným komplikacím plynoucím z kumulace rizikových faktorů, které se mohou manifestovat již v časném dospělém věku.

V Léčebně Dr. L. Filipa, s.r.o., v Poděbradech probíhají primárně redukční pobyty obézních dětí. Jedná se o vybranou skupinu dětí s vysokou kumulací rizikových faktorů aterosklerózy (obezita, dyslipidemie, arteriální hypertenze, inzulinová rezistence).

Z řady klinických studií s velkými počty sledovaných pacientů bylo prokázáno, že dietní a režimová opatření vedou nejen k redukci váhy, zmenšení obvodu pasu, ale i ke zlepšení laboratorních ukazatelů a ke snížení kardiovaskulárního rizika [2].

Obr. 1–6. Vstupní vyšetření: odběr antropometrických parametrů



Vnitř Lék 2014; 60(11): 958–962

Tento článek podleha autorskému zákonu a jeho využití je možné v souladu s právním prohlášením: www.vnitrnilekarstvi.cz/prohlaseni

Po dietní a pohybové intervenci u dětí dochází v rozdílné míře k redukci váhy a zlepšení sledovaných laboratorních parametrů. Příčinou jsou zřejmě rozdílné vlivy vnitřního prostředí (metabolismus, genetická predispozice) spolu s vlivem vnějšího prostředí, které velkou měrou odezvu modifikují.

Jedněmi velice pravděpodobnými kandidátními geny uplatňujícími svůj vliv na rozdílnou odezvu na dietní a režimová opatření jsou genetické polymorfismy genů FTO a MC4R [3,4].

Polymorfismy genu FTO (fat mass and obesity related gene, OMIN acc. No 610966) jsou asociovány s obezitou či vyšší hodnotu BMI.

Podobně polymorfismy genu MC4R (melanocortin 4 receptor, OMIN acc. No 155541) jsou asociovány s obezitou a vyšší hodnotou BMI.

U selektovaného souboru pacientů s dyslipidemií a obezitou a dalšími rizikovými faktory je velká pravděpodobnost přítomnosti rozdílných vztahů lipidového metabolismu a genetických polymorfizmů predisponujících ke vzniku těchto onemocnění.

Metody

V rámci projektu bylo vyšetřeno 354 dětských pacientů (46 % chlapců, 54 % dívek) ve věku 8–16 let s obezitou, dyslipidemií, kteří absolvovali pobyt v Léčebně Dr. L.Filipa, s.r.o., pro děti v Poděbradech po dobu 1 měsíce. Vyšetření bylo provedeno na začátku a na konci hospitalizace.

Během pobytu mají děti s obezitou ordinovanou redukční dietu v závislosti na věku. Děti do 10 let dostávají 5 000 kcal/den, děti nad 10 let věku 7 000kcal/den. Děti s hypercholesterolemií dostávají dietu s omezením cholesterolu. Během pobytu mají děti pravidelně 5krát denně cvičení v podobě míčových her, plavání, dynamického cvičení v posilovně.

Při nástupu k pobytu obdrželi děti a jejich rodiče informace týkající se projektu, a pokud rodiče dětí souhlasili se vstupem jejich dítěte do projektu, podepsali jako jejich zákonní zástupci informovaný souhlas.

Při vstupu a ukončení hospitalizace byla provedena následující vyšetření: změřeny antropometrické parametry (zjištěna výška, hmotnost, vypočten Body Mass Index, změřen obvod pasu, břicha a boků, změřena kožní řasa nad levým tricepssem, pod pravou lopatkou a na břiše), změřen arteriální krevní tlak rtuťovým tlakoměrem. Tloušťka kožní řasy byla změřena pomocí kaliperu BEST II K-501 (obr. 1–6).

Byl stanoven celkový cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceridy, apolipoprotein A, apolipoprotein B, lipoprotein(a), hladina glykemie, C-peptidu, hladina inzulinu. Vstupně byly odebrány základní biochemické odběry (natrium, kalium, chloridy, urea, kreatinin, jaterní testy, TSH).

Dále byla vstupně odebrána krev na izolaci DNA.

Celkový cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceridy, apolipoprotein A, apolipoprotein B, lipoprotein(a) včetně základní biochemie byly stanovovány v centrálních laboratořích VFN Praha (Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha). Z výsledků byly sta-

noveny: LDL-cholesterol vypočtený pomocí Friedewaldovy rovnice:

$$\text{LDL-cholesterol} = \text{celkový cholesterol} - \text{HDL-cholesterol} - (\text{triglyceridy}/2,2)$$

DNA byla izolována pomocí standardní metody vysořování. Varianty genotypu MC4R rs17782313 byly stanoveny pomocí PCR oligonukleotidů 5'AAG TTC TAC CTA CCA TGT SK TGG a 5'TTC CCC CTG AAG CTT TTC TTG TCA TTT TGA T následně pomocí restrikčního enzymu BclI (nesestříhaný PCR produkt 137 bp představuje alelu C, restrikční fragmenty 30 bp a 107 bp poté alely T). Rs17817449 varianta v genu pro FTO byla analyzována stejnou metodou popsanou výše [5].

Ke statistickému zpracování byly použity standardní statistické metody k porovnání rozdílu sledovaných parametrů před a po intervenci (t-test a Wilcoxonův neparametrický test, χ^2 test, ANOVA a ANCOVA).

Soubor

V rámci projektu byly statisticky zpracovány výsledky u 350 obézních dětských pacientů ve věku 8–16 let průměrný věk $13,7 \pm 2,1$ roku, průměrné výšky $163 \pm 10,6$ cm. Průměrná vstupní váha byla $81,43 \pm 19,9$ kg a BMI $30,78 \pm 4,6$ kg/m². Nejvíce vážil 15letý chlapec s BMI 50 a váhou 158 kg, který zredukoval váhu na 146 kg. V rámci vyšetření byla nově diagnostikována dívka s familiární hypercholesterolemií, která byla ze sledování vyřazena, a dále byli vyřazeni 3 chlapci s léčenou arteriální hypertenzí.

Výsledky

Antropometrické, laboratorní parametry

Během redukčního pobytu dětí došlo ke statisticky významnému poklesu hmotnosti ($p < 0,001$), BMI ($p < 0,001$), redukci tloušťky kožních řas ($p < 0,001$) i obvodu pasu ($p < 0,001$), břicha a boků. Současně byl zjištěn statisticky významný pokles jak systolického ($p < 0,01$), tak diastolického ($p < 0,001$) krevního tlaku a současně došlo k poklesu tepové frekvence ($p < 0,001$).

Laboratorně byl zaznamenán statisticky významný pokles jak celkového cholesterolu, tak LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglyceridů i sledovaných apolipoproteinů [apo A, apo B, Lp(a)] ($p < 0,001$). Během sledování byl zjištěn pokles gamaglutaryltransferázy. Ač hladina glykemie zůstala statisticky nezměněna, došlo k poklesu jak hladiny C-peptidu ($p < 0,05$), tak významnému poklesu inzulinemie ($p < 0,001$). Přesné vstupní, výstupní hodnoty a rozdíl hodnot před a po intervenci jsou uvedeny v tab. 1.

FTO, MC4R

V podskupině dětí s kompletními daty byly provedeny DNA analýzy, tj. 96,8 % u FTO rs17817449 a 95,6 % u variant MC4R. Po použití Hardy-Weinbergova testu byly potvrzeny nezávislé segregací jednotlivých genotypů, $p = 0,38$ pro FTO a $p = 0,37$ pro MC4R. Nebyly zaznamenány pohlavní rozdíly v distribuci genotypu.

Tab. 1. Vstupní a výstupní hodnoty a rozdíl hodnot před a po intervenci				
parametr	vstup	výstup	rozdíl	p
váha (kg)	81,43 ± 19,92	75,06 ± 18,28	6,37 ± 2,26	< 0,001
BMI (kg/m ²)	30,78 ± 4,58	28,44 ± 4,28	2,33 ± 0,78	< 0,001
obvod pas (cm)	88,7 ± 11,3	83,1 ± 10,5	5,6 ± 3,1	< 0,001
obvod břicho (cm)	101,9 ± 11,7	96,0 ± 11,6	5,8 ± 3,8	< 0,001
obvod boky (cm)	104,0 ± 11,2	98,6 ± 10,8	5,4 ± 3,8	< 0,001
řasa – břicho (cm)	4,06 ± 0,93	3,3 ± 0,6	0,74 ± 0,73	< 0,001
řasa – triceps (cm)	2,5 ± 0,9	2,0 ± 0,7	0,5 ± 0,7	< 0,001
řasa – lopatka (cm)	2,7 ± 0,9	2,2 ± 0,8	0,5 ± 0,7	< 0,001
STK (mm Hg)	120,2 ± 13,8	117,2 ± 11,9	3,1 ± 12,8	< 0,01
DTK (mm Hg)	76,8 ± 10,3	73,1 ± 9,53	3,7 ± 12,5	< 0,001
P (min)	83,8 ± 12,9	77,0 ± 12,9	6,83 ± 11,8	< 0,001
cholesterol (mmol/l)	4,54 ± 0,93	3,66 ± 0,86	0,89 ± 0,55	< 0,001
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,79 ± 0,76	2,09 ± 0,72	0,69 ± 0,49	< 0,001
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,31 ± 0,3	1,17 ± 0,25	0,14 ± 0,18	< 0,001
TG (mmol/l)	1,01 ± 0,57	0,82 ± 0,32	0,19 ± 0,45	< 0,001
apoA (mmol/l)	1,29 ± 0,18	1,08 ± 0,17	0,21 ± 0,12	< 0,001
apoB (mmol/l)	0,88 ± 0,22	0,75 ± 0,24	0,13 ± 0,16	< 0,001
Lp(a) (mmol/l)	0,28 ± 0,34	0,20 ± 0,27	0,08 ± 0,12	< 0,001
glykemie (mmol/l)	4,88 ± 0,39	4,86 ± 0,35	0,02 ± 0,4	NS
C-peptid (mmol/l)	0,82 ± 0,3	0,76 ± 0,3	0,05 ± 0,2	< 0,05
INZ (mIU/l)	13,54 ± 7,9	11,5 ± 6,4	2,0 ± 5,9	< 0,001
GGT (μkat/l)	0,33 ± 0,22	0,22 ± 0,11	0,11 ± 0,16	< 0,001

Je třeba zmínit, že alelické frekvence nemohly být porovnány s kontrolní skupinou s štíhlých zdravých dětí. Nicméně v porovnání s reprezentativně vybraným souborem české dospělé populace studie MONICA [6] (1,191 mužů a 1,368 žen ve věku 25–64 let, průměrný věk 49,0 ± 10,7 let) byla detekována vyšší frekvence genotypu GG FTO (24,9 % vs 17,3 %), $p = 0,0005$. Nicméně, distribuce MC4R genotypů se nelišila mezi dětmi a touto populací ($p = 0,06$) zejména z důvodu nízké frekvence obezity spojené CC genotypem (4,7 % v kontrolních dospělých a 6,0 % u obézních probandů).

Oba polymorfismy nevykazují signifikantní vliv na parametry asociované s obezitou (BMI, tělesná hmotnost, WHR), ale byly zjištěny zvýšené počáteční hodnoty BMI u probandů genotypu FTO GG a MC4R CC (zjištěný rozdíl mezi homozygoty byl téměř 2 jednotky BMI). Tento výsledek lze pravděpodobně vysvětlit tím, že probandi představují poměrně úzkou část obyvatel (obézní a jedinci s nadváhou) a extrémní hodnoty BMI mohou maskovat skutečný účinek obou polymorfizmů, který v absolutních číslech se odhaduje 1,5–2,0 kg tělesné hmotnosti u dospělých na jednu rizikovou alelu. Naopak, obě varianty byly silné faktory intervenčního úspěchu.

Varianty genu FTO byly významným faktorem určujícím efekt režimových opatření. Nositelé rizikového

GG genotypu GG zredukovali více ($p = 0,02$ pro BMI a $p = 0,04$ na tělesnou hmotnost, respektive) tělesnou hmotnost ($6,7 \pm 2,3$ kg, $2,52 \pm 0,75$ BMI jednotky) než nositelé alespoň jedné ochranné T alely ($6,0 \pm 2,1$ kg, $2,25 \pm 0,69$ BMI jednotky).

V absolutních číslech byl ještě silnější vliv na BMI sledován při analýze variant MC4R. Nositelé rizikového genotypu CC zredukovali více ($p = 0,004$) BMI jednotek ($2,8 \pm 0,9$ BMI jednotky) než nositelé alespoň jedné ochranné alely T ($2,3 \pm 0,7$ BMI jednotky).

Změny v dalších sledovaných parametrech (plazmatické lipidy, CRP a další) nebyly asociovány ani s FTO, ani s MC4R polymorfizmy.

Pokud bylo analyzováno všech 9 možných variant kombinací FTO a MC4R genotypů (a všech 9 bylo rovněž zjištěno), byl nejvyšší pokles BMI zjištěn u nositelů variant FTO GG/MC4R CC ($\Delta -3,9 \pm 1,3$ BMI jednotky), oproti nositelům variant FTO TT/MC4R TT, kteří vykazují nejnížší BMI pokles ($\Delta -2,1 \pm 0,6$ BMI jednotky). Nicméně tito nositelé byli pouze 4, oproti 43 jedincům s variantou FTO TT/MC4R TT, a rozdíl zůstává tedy statisticky nevýznamný.

Rozšíření analýzy genotypu kombinací ukazuje, že nositelé alespoň jednoho rizikového genotypu ($n = 98$) buď v FTO (GG), nebo MC4R (CC) snížili hmotnost

Tab. 2. Rozdělení jednotlivých genotypů a jejich kombinací

		N (%)	MC4R					
			CC		CT		TT	
			N	%	N	%	N	%
FTO	GG	87 (24,9)	4	1,2	34	9,7	49	14,0
	GT	182 (52,1)	11	3,2	79	22,6	92	26,4
	TT	80 (22,9)	6	1,7	31	8,9	43	12,3

($\Delta -6,7 \pm 2,2$ kg) a BMI ($\Delta -2,5 \pm 0,7$ jednotek) efektivněji ($p = 0,0009$ pro BMI a $p = 0,002$ pro tělesnou hmotnost) než pacienti bez přítomnosti těchto variant ($N = 231$; hmotnost $\Delta -5,9 \pm 2,1$ kg, BMI $\Delta -2,2 \pm 0,7$ jednotek). Výsledky jsou zobrazeny v tab. 2.

Diskuse

Pokles váhy, BMI, obvodů a kožních řas je očekávaným výsledkem redukčních pobytů dětí. Ač nebyla prováděna standardní doporučená antropometrická měření (4–7 antropometrických bodů, antropometrie nebyla dominantním cílem našeho projektu), bylo dosaženo statisticky významných výsledků. Parciálně očekávatelný byl statisticky významný pokles ať systolického, tak diastolického krevního tlaku a tepové frekvence. Výsledek je samozřejmě možno zpochybnit jednak nepřesností měření, ale zejména suspektním poklesem nervozity a strachu dětí z prováděných měření (při 2. měření již znaly prováděné procedury a vyšetřující kolektiv).

Pokles inzulínu je velmi pravděpodobně dán poklesem inzulínové rezistence související s redukcí váhy dětí, ač na hladinu glykemie redukce váhy neměla vliv.

Pokles cholesterolemie a triglyceridemie byl dán dietní intervencí v jídelníčku dětí. I přes intenzivní pohybovou aktivitu nelze v takto krátkém časovém období očekávat statisticky významný vzestup HDL-cholesterolu, ba dokonce v našem souboru došlo ke statisticky významnému poklesu. Tento efekt byl pravděpodobně dán poklesem celkové cholesterolemie v krátkém čase po dietní intervenci. K vzestupu HDL-cholesterolu by bylo zapotřebí delší časové období pohybové intervence. Pokles GGT, jako nepřímého ukazatele jaterní steatózy, by mohl být ukazatel redukce vývoje hepatosteatózy.

Při sledování poklesu tělesné hmotnosti byly zjištěny velké interindividuální rozdíly. Dokumentovali jsme důležitou roli v odpovědi vliv FTO a MC4R variant. Předchozí intervenční studie FTO rs1717817449 a MC4R rs17782313 polymorfismy byly zaměřeny hlavně na dospělé populaci.

V případě varianty FTO, jejichž výsledky nejsou zcela konzistentní a většinu z nich se nepodařilo odhalit důležitou roli variant FTO. Proto naše studie jako první prokazuje důležitou roli vlivu polymorfismů FTO při změně BMI po intervenčním programu. V naší studii byly děti za relativně krátké časové období téměř izolovány v lázeňských zařízeních a množství fyzické aktivity bylo mnohem vyšší než v jiných studiích.

Z předchozích studií [7] je známo, že účinek varianty FTO na BMI je podobný bez ohledu na výchozí hodnotu BMI – každá „riskantní“ alela je spojena s 1,5–2 kg zvýšením tělesné hmotnosti. Prokázali jsme, že nosiči rizikové alely dokáží lépe reagovat na intervence životního stylu a současně negativní genetická predispozice může být překonána intenzivní změnou životního stylu.

Naše výsledky naznačují, že varianty rs17817449 polymorfismu v genu FTO a rs17782313 v genu MC4R mají potenciál výrazně ovlivnit tělesnou reakci na provádění pravidelné fyzické aktivity při optimalizovaném energetickém příjmu u dětí jak individuálně, tak v interakci. Respondenti diagnostikovaní na základě FTO a MC4R genotypů budou potřebovat intenzivnější nebo delší terapii k dosažení stejného účinku.

Podpořeno grantovým projektem IGA: NT 14152–3/2013.

Literatura

- Zlatohlávek L, Urbanová Z, Vrablík M et al. Sledování faktorů aterosklerózy u obézních dětí. *Čes-Slov Pediat* 2011; 66(3): 153–156.
- Šamánek M, Urbanová Z. Výskyt nadváhy a obezity u 7 427 českých dětí vyšetřených v roce 2006. *Čes-Slov Pediat* 2008; 63(3): 120–126.
- Hubacek JA, Pikhart H, Peasey A et al. FTO variant, energy intake, physical activity and basal metabolic rate in Caucasians. The HAPIEE study. *Physiol Res* 2011; 60(1): 175–183.
- Haupt A. Impact of variation near MC4R on whole-body fat distribution, liver fat, and weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(10): 1942–1945.
- Loos RJ, Lindgren CM, Li S et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 2008; 40(6): 768–765.
- Hubacek JA, Pitha J, Adamkova V et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index in males and postmenopausal females but not in premenopausal females. *Czech post-MONICA and 3PMFs studies. Clin Chem Lab Med* 2009; 47(4): 387–390.
- Dlouhá D, Suchánek P, Lánská V et al. Body mass index change in females after short-time life style intervention is not dependent on the FTO polymorphisms. *Physiol Res* 2011; 60(1): 199–202.

MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D.

✉ lukas.zlatohlavek@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1- LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 31. 8. 2014

Přijato po recenzi 1. 10. 2014

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1.1: Vývoj prevalence nadváhy a obezity u dětí mezi lety 1996 až 2016	24
Graf 1.2: Hodnoty BMI u chlapců a dívek dle věku.....	24
Graf 1.3: Hodnoty lipidů u dětí dle kategorie BMI	66
Graf 2.1: Závislost změn hmotnostní koncentrace Lp-PLA2 a koncentrace TG během redukce tělesné hmotnosti.....	80
Graf 2.2: Pokles tělesné hmotnosti po měsíční intervenci.....	82
Graf 2.3: Pokles BMI po měsíční intervenci	82
Graf 2.4: Závislost leptin 1 na věku dle pohlaví.....	83
Graf 2.5: Závislost adiponektin 1 na věku dle pohlaví	84
Graf 2.6: Závislost (a) leptin 1, (b) adiponektin 1 na BMI dle pohlaví.....	85
Graf 2.7: Závislost změny BMI na poměru vstupních koncentrací leptin/adiponektin.	87
Graf 2.8: Závislost změny hmotnosti na poměru vstupních koncentrací leptin/adiponektin	87
Graf 2.9: Závislost změny obvodu pasu na poměru vstupních koncentrací leptin/adiponektin	88
Graf 2.10: Závislost vstupní hodnoty obvodu pasu na poměru vstupních koncentrací leptin/adiponektin	88
Graf 2.11: Závislost poklesu hmotnosti na CRP 1.....	89
Graf 2.12: Závislost CRP 1 na obvodu pasu dle pohlaví.....	90
Graf 2.13: Závislost CRP 1 na adiponektin 1	90
Graf 2.14: Závislost koncentrace leptinu, kortisolu, insulinu a glukosy na BMI	101

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1.1: Nejdůležitější RF KVO	16
Tabulka 1.2: Prevalence rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v dospělé populaci.....	18
Tabulka 1.3: Hodnocení dětské obezity dle percentilových pásem	29
Tabulka 1.4: Produkty tukové tkáně.....	45
Tabulka 1.5: Adipokiny a jejich funkce	46
Tabulka 1.6: Definice metabolického syndromu pro dospělou populaci	55
Tabulka 1.7: Definice rizikové skupiny a metabolického syndromu u dětí	55
Tabulka 1.8: Normální hodnoty lipidů u zdravých dětí	65
Tabulka 2.1: Vstupní antropometrické údaje 1. a 2. souboru.....	76
Tabulka 2.2: Antropometrické parametry 1. soubor	77
Tabulka 2.3: Antropometrické parametry 2. soubor	78
Tabulka 2.4: Porovnání výsledků souborů 1 a 2	78
Tabulka 2.5: Krevní tlak 1. soubor.....	78
Tabulka 2.6: Krevní tlak 2. soubor.....	78
Tabulka 2.7: Biochemické parametry 1. soubor.....	79
Tabulka 2.8: Biochemické parametry 2. soubor.....	79
Tabulka 2.9: Změna vybraných parametrů po měsíční intervenci	81
Tabulka 2.10: Regresní analýza – závislost vstupních hodnot sledovaných parametrů na změně hmotnosti, BMI a obvodu pasu.....	86
Tabulka 2.11: Klasifikace hypertenze u dětí	94
Tabulka 2.12: Koncentrace leptinu u evropských adolescentů (studie HELENA).....	101
Tabulka 2.13: Vybrané charakteristické vlastnosti CRP a Lp-PLA2.....	107

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1.1: Aterogeneze	14
Obrázek 1.2: Měření kožních řas u dětí.....	30
Obrázek 1.3: Histologie bílé (A) a hnědé (B) tukové tkáně	43
Obrázek 1.4: Pleiotropní účinky leptinu.....	47
Obrázek 1.5: Pleiotropní účinky adiponektinu	52
Obrázek 1.6: Děti se známkami metabolického syndromu	57
Obrázek 1.7: Vztah koncentrace CRP a KV rizika	59
Obrázek 2.1: Měření tělesných obvodů	74
Obrázek 2.2: Měření kožních řas.....	74
Obrázek 2.3: Mechanismy, kterými hyperurikémie vede k poškození kardiovaskulárního systému	95
Obrázek 2.4: Referenční hodnoty pro leptin dle BMI u dětí.....	100
Obrázek 2.5: Referenční hodnoty pro adiponektin dle BMI u dětí	100
Obrázek 2.6: Korelace velikosti lipoproteinů s AIP.....	106
Obrázek 2.7: Pohybové aktivity v rámci redukční léčby v léčebně Dr. L. Filipa	113
Obrázek 2.8: Léčebna Dr. L. Filipa Poděbrady.....	120
Obrázek 2.9: Děti z léčebny Dr. L. Filipa	120