

Obezita v dětském a dospívajícím věku

MUDr. Petra Paterová, doc. MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D., prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

Dětská klinika FN a LF UK Plzeň

V přehledovém článku se budeme zabývat diagnostikou dětské nadváhy a obezity, diferenciální diagnostikou dětské obezity a zaměříme se na nové poznatky v regulaci jídelního chování. Shrňme komplikace tohoto metabolického onemocnění a zmíníme možnosti léčby obezity v dětském věku.

Klíčová slova: obezita, jídelní chování, endokrinopatie, leptin, liraglutid.

Obesity in childhood and adolescence

In the overview article, we will deal with the diagnosis of childhood overweight and obesity, the differential diagnosis of childhood obesity, and we will focus on new findings in the regulation of eating behavior. We will summarize the complications of this metabolic disease and mention the options for treating childhood obesity.

Key words: obesity, eating behavior, endocrinopathology, leptin, liraglutide.

Úvod

Prevalence dětské obezity se zvyšuje, mezi lety 1996 a 2021 došlo k nárůstu o jednu třetinu na 16 % obézních dětí. Nejvyšší výskyt byl u dětí v 11 a 13 letech (1). V etiopatogenezi primární (prosté, alimentární) obezity se v poslední době objevují nové poznatky v patofyziologii regulace jídelního chování, které nám lépe umožňují pochopit příčiny vzniku obezity. V rámci sekundárních obezit je třeba vždy vyloučit vliv farmakoterapie, pomýšlet na endokrinopatie a genetické příčiny obezity. V současné době máme možnost farmakoterapie u dětí nad 6 let věku s monogenně podmíněnou obezitou a nad 12 let věku u dětí s prostou (alimentární) obezitou.

Diagnostika dětské nadváhy a obezity

Stav výživy je u dětí určován hmotností a tělesnou výškou, z nich pak vyvozujeme po-

měr mezi hmotností a výškou a index tělesné hmotnosti (BMI). Hodnoty BMI mezi 85.–97. percentilem značí nadváhu, hodnoty nad 97. percentilem pak již obezitu (2). U dětí do 6 let věku používáme percentilové grafy poměru hmotnosti/výšky.

Diferenciální diagnostika dětské obezity

Kromě prosté obezity se vzácně můžeme setkat s obezitou monogenně podmíněnou a obezitou sekundární – endokrinopatie, genetické syndromy, farmakoterapie. Diferenciální diagnostika obezity je shrnuta v Tab. 1. Obezita při farmakoterapii vzniká z důvodu působení léků na receptory ovlivňující regulaci tělesné hmotnosti či z důvodu stimulace adipogeneze, léky mohou navyšovat chuť k jídlu či podporovat rozvoj tukové tkáně. Mezi léky, které hmotnost mohou zvy-

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Tab. 1. Diferenciální diagnostika obezity

Typ obezity	Příčina
prostá obezita	kombinace genetických a enviromentálních faktorů
monogenně podmíněná obezita	porucha genů zasahujících do regulace jídelního chování
sekundární obezita	farmakoterapie
	endokrinopatie
	genetické syndromy
	organické léze oblasti III. mozkové komory

Cit. zkr: **Pediatr. praxi.** 2024;25(1):9-11
<https://doi.org/10.36290/ped.2024.001>
Článek přijat redakcí: 30. 10. 2023
Článek přijat k tisku: 8. 11. 2023

MUDr. Petra Paterová
paterovap@fnplzen.cz

šovat, patří glukokortikoidy, antipsychotika, antidepressiva, antikonvulziva, antihistaminika, kontraceptiva. U prosté obezity se u dětí setkáváme s růstem ve středním či vyšším pásmu, naopak u dětí s progredující obezitou a s poruchou růstu se zpomalováním růstového tempa je vždy nutné pomýšlet na možnost endokrinopatie. Nejčastější endokrinopatie uvádí Tab. 2 (3). Genetické syndromy spojené s obezitou jsou charakterizovány těžkou obezitou od časného dětství a často jsou doprovázeny dalšími fenotypickými znaky – vrožené vývojové vady, mentální retardace. Tabulka 3 uvádí nejčastěji se vyskytující syndromy spojené s obezitou.

Prostá (alimentární) obezita a regulace jídelního chování

Zdravé dítě se nepřejídá, tělesná hmotnost je udržována rovnováhou mezi příjmem a výdejem energie. Regulace tělesné hmotnosti je znázorněna na Obr. 1. Příjem energie souvisí s dostupností stravy a s individuálním jídelním chováním, míru resorpce živin v gastrointestinálním traktu ovlivňuje střevní mikrobiom. Výdej energie je dán pohybovou aktivitou a bazální termogenezí (4). Termogeneze probíhá nepřetržitě v hnědé tukové tkáni v adipocytech bohatých na mitochondrie. Je prokázána silná genetická vazba mezi BMI a genem FTO (fat mass and obesity associated protein). Varianty v 1. (a v některých populacích i ve 3.) intronu tohoto genu jsou spjaty s hodnotami BMI. Stejně varianty jsou spojeny i se zvýšeným rizikem vzniku kardiovaskulárních komplikací a rozvoje diabetu II. typu (5). Nositelé obezigenních variant FTO mají větší podíl adipocytů s nižším množstvím mitochondrií, což vede k hromadění triglyceridů a vyšší hmotnosti (4). Jídelní chování vychází z centra hladu v laterálním hypotalamu a centra sytosti ve ventromediální části hypotalamu. Schéma regulace jídelního chování znázorňuje Obr. 2. V nucleus arcuatus hypotalamu jsou receptory pro hormony ghrelin, leptin a inzulin. Hormon ghrelin informuje o náplni žaludku a jeho koncentrace po jídle klesá. Hormon leptin přináší humorální signály z tukové tkáně, jeho koncentrace klesá při hladovění. Hormon inzulin informuje o glykemii. Aferentní informace preferenčně aktivují jednu ze dvou skupin

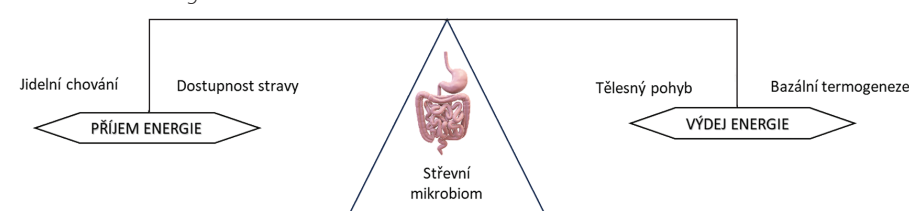
Tab. 2. Endokrinopatie spojené s obezitou

Endokrinopatie	
hypotyreóza	pokles energie při snížení bazálního metabolismu
deficit růstového hormonu	úbytek svalové hmoty a nárůst tukové tkáně
Cushingův syndrom	nadbytek kortizolu
pseudohypoparatyreóza typ 1A	inaktivační mutace genu <i>GNAS1</i> , rezistence cílových tkání k účinku parathormonu, Albrightova hereditární osteodystrofie (kromě obezity malý vzrůst, krátký krk, brachydaktylie)

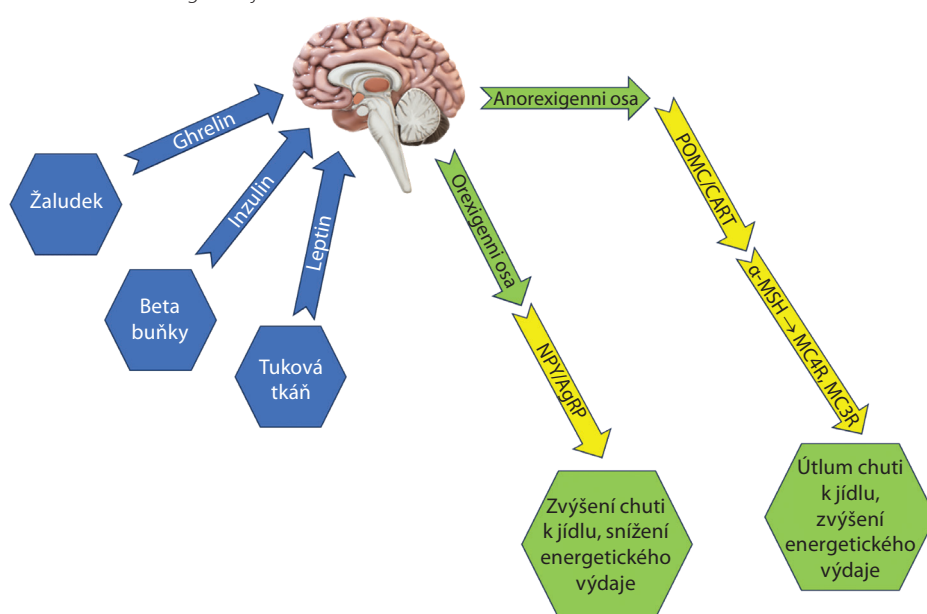
Tab. 3. Syndromy spojené s obezitou

Genetický syndrom	Charakteristické rysy
syndrom Pradera-Williho	mutace 15. chromozomu, hypotonie v kojeneckém věku, malý vzrůst, hypogenitalismus, hyperfagie v důsledku hypothalamické dysregulace
syndrom Bardet-Biedlův	polydaktylie, retinitis pigmentosa, VVV ledvin, hypogonadismus, porucha chování
syndrom Cohenův	retinální dystrofie, mentální retardace, mikrocefalie

Obr. 1. Schéma regulace tělesné hmotnosti



Obr. 2. Schéma regulace jídelního chování



NPY = neuropeptide Y, AgRP = agouti – related protein, POMC = proopiomelanokortin, CART = cocaine and amphetamine regulated transcript, MSH = melanostimulující hormon, MC4R, MC3R = melanokortinový receptor typ 4 a 3

neuronů, orexigenní či anorexigenní osy. Při aktivaci anorexigenní osy (tlumící chuť k jídlu) se začne štěpit proopiomelanokortin (POMC) na melanokortiny, mezi které patří i alfa-melanostimulující hormon (alfa-MSH). Ten aktivuje melanokortinové receptory 3. a 4. typu (MC3-R, MC4-R). Poté dojde ke snížení příjmu potravy a zvýšení energetického výdaje. V anorexigenní ose se uplatňuje také regulace pomocí CART (cocaine-and amphetamine-regulated transcript), jehož výdej se

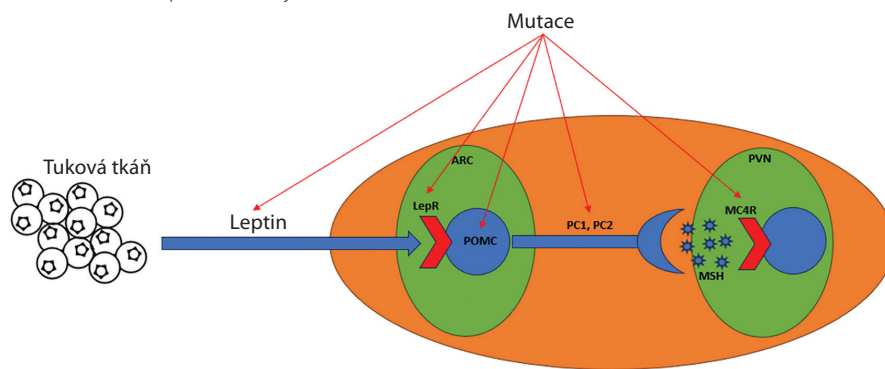
zvýšuje po jídle. Při aktivaci orexigenní osy (stimulující chuť k jídlu) se signály přenášejí pomocí neuropeptidu Y (NPY) a agouti-related proteinu (AgRP). Není to pouze hlad, který stimuluje příjem potravy, ale také libé pocity, které někdy zastíní i signály sytosti. Mluvíme o hedonické regulaci jídelního chování, což je komplexní systém napojený na jádra hypotalamu, zrakovou a čichovou dráhu, na amygdalu (2). Jak bylo zmíněno již výše, i střevní mikrobiom má své místo

v regulaci tělesné hmotnosti. Obézní lidé mají jiné složení střevního mikrobiomu než lidé štíhlí. U obézních je vyšší přítomnost bakterií, které produkují vodík a zároveň bakterií, které vodík využívají k produkci metanu (4). To pomáhá natrávit rostlinné polysacharidy a vstřebat i jinak nestravitelné složky potravy.

Monogenně podmíněné obezity

Leptinová signalizační dráha hraje důležitou roli v hypothalamickém řízení jídelního chování. Při poruše některého z genů, které kódují klíčové molekuly této signalizace, vzniká abnormální jídelní chování. Na Obr. 3 jsou jednotlivé možné mutace vyznačeny. Klinické odlišení nositelů monogenních forem obezity je obtížné. Pacienti s poruchou genu pro leptin či leptinový receptor jsou charakterizováni časné vzniklou těžkou obezitou s hyperfagií, endokrinními poruchami jako hypogonadotropní hypogonadismus (6). Při deficitu leptinu jsou hladiny leptinu nízké, při deficitu leptinového receptoru naopak vysoké. Deficit v genu pro POMC vede také k deficitu ACTH (adrenokortikotropní hormon), což má za následek poruchu pigmentace a sekrece kortizolu. Monogenní obezity jsou vzácné, výjimkou je deficit genu pro *MC4-R*. Populační studie ukázaly, že z dětí s časné nastupující obezitou či dospělých s těžkou obezitou s BMI nad 40 kg/m² má 5–10 % mutaci v genu pro *MC4-R* (2). Je popsáno více než 200 různých mutací napříč populacemi (7). Fenotyp u této mutace byl dlouhou dobu předmětem zkoumání. Tato mutace přispívá k časnějšímu nástupu obezity, u dětí se objevuje hyperfagie. Některé studie prokázaly

Obr. 3. Mutace leptinové dráhy



ARC = nucleus arcuatus, PVN = nucleus paraventricularis, LepR = leptinový receptor, POMC = proopiomelanokortin, MSH = melanocyty stimulující hormon, MC4R = melanocortinový receptor typ 4, PC1, PC2 = protein-konvertáza 1, 2

růst v pásmu vyššího vzrůstu v prvních 5 letech života, finální výška v dospělosti se ale nijak neodlišuje od zdravé populace (7).

Komplikace obezity

Obezita v dětství má velkou tendenci přecházet do dospělého věku. Přináší sebou řadu zdravotních komplikací a komorbidit. Jmenujme hypertenzi, dyslipidemii, diabetes II. typu či poruchu glukózové tolerance, jaterní steatózu, hirsutismus, poruchy menstruačního cyklu a syndrom polycystických ovarií, poruchy chůze, bolesti kloubů. V neposlední řadě také psychické problémy.

Terapie obezity

V současné době jsou pro použití v léčbě dětské obezity schváleny tři léky (8). Metreleptin pro léčbu geneticky prokázaného deficitu leptinu, setmelanotid u dětí s poruchou genu pro leptinový receptor, POMC a protein-konvertázu, dále i u dětí s Bardet-Biedlovým syndromem. U dětí s prostou obezitou nad 12 let věku je od roku 2021 schválena

léčba analogem glucagon – like peptidu 1 (GLP-1), liraglutidem. Tento preparát reguluje chuť k jídlu, zvyšuje pocit sytosti a zpomaluje vyprazdňování žaludku. Zvyšuje sekreci inzulínu a potlačuje sekreci glukagonu v buňkách pankreatu. Podle klinických studií přináší terapii redukcí hmotnosti přibližně o 4,6 % (9). Preparát se aplikuje 1× denně subkutánně a není v této indikaci hrazen ze zdravotního pojištění.

Závěr

V diferenciální diagnostice obezity je potřeba vždy pomýšlet i na vzácnější příčiny obezity. V okamžiku, kdy je spolu s obezitou přítomna porucha růstu, přítomny vývojové anomálie či mentální retardace, abnormální jídelní chování, musíme pomýšlet na sekundární příčinu obezity. Jedinec s obezitou může být nositelem patogenní varianty v genu pro *MC4-R* či jiného, dosud neznámého genu, což ho předurčuje ke vzniku obezity. Regulace jídelního chování je velmi složitý proces, který ještě není zcela objasněn.

LITERATURA

1. Dětská obezita v ČR, Available from: https://szu.cz/wp-content/uploads/2023/02/obezita_web_2023.pdf.
2. Lebl J, et kol. Dětská endokrinologie a diabetologie. Galén, 2016: 616 s.
3. Pomahačová R, Paterová P, Nykodýmová E, et al. Endokrinní příčiny obezity v dětství a adolescenci. Ces-slov Pediat. 2022; 77(Suppl 3):S24-29.

4. Lebl J, Malíková Křenek J, Hainerová Aldhoon I. Regulace energetické rovnováhy a jídelního chování. Ces-slov Pediat. 2023;78(1):48-53.
5. Dlouhá D, Hubáček JA. Gen pro FTO a jeho role v genetické determinaci obezity. Vnitř Lek. 2012;58(3):208-215.
6. Dubern B. Leptin Deficiency. 2015. Dostupné z: <https://ebook.ecog-obesity.eu>.
7. Dubern B. MC4R and MC3R mutations. 2015. Available from: <https://ebook.ecog-obesity.eu>.

8. Malíková Křenek J, Hainerová Aldhoon I, Lebl J. Současné možnosti farmakoterapie dětské obezity. Ces-slov Pediat. 2023;78(2):122-126.
9. Malíková Křenek J, Lebl J. Analoga GLP-1 v léčbě obezity u adolescentů. První praktické zkušenosti s podáváním liraglutidu. Ces-slov Pediat. 2023;78(3):176-181.