EPIDEMIE DĚTSKÉ OBEZITY

Kardiovaskulární a metabolické komplikace obezity u dětí

Cardiovascular and metabolic complications of childhood obesity

Jana Křenek Malíková[1], Jana Čepová[2], Tereza Doušová[1], Marianna Durilová[1], Patrik Konopásek[1], Zdeněk Šumník[1], Jan Lebl[1]

[1]Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

[2]Ústav lékařské chemie a klinické biochemie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

SOUHRN

Křenek Malíková J, Čepová J, Doušová T, Durilová M, Konopásek P, Šumník Z, Lebl J. Kardiovaskulární a metabolické komplikace obezity u dětí

Obezita je velmi závažné chronické onemocnění s akumulací tělesného tuku. Strukturální a buněčné změny tukové tkáně při obezitě ovlivňují její sekreční a metabolickou aktivitu s produkcí adipokinů, lipokinů a dalších faktorů, které vedou k mírné chronické zánětlivé reakci a k poruše glukózového a lipidového metabolismu. Obezita se tak pojí s celou řadou komorbidit, mezi které patří hypertenze, diabetes 2. typu, dyslipidemie, steatóza jater, hyperurikemie, syndrom obstrukční spánkové apnoe a zvýšené onkologické riziko. Velmi důležitou úlohu hrají i komplikace pohybového systému a psychosociální. S vzrůstající prevalencí obezity narůstá také prevalence komorbidit, které snižují kvalitu života. Péče o pacienty s obezitou je tedy velmi komplexní proces. Vedle úsilí o redukci hmotnosti nefarmakologickou, farmakologickou či chirurgickou léčbou je kladen důraz i na včasnou detekci a léčbu těchto komplikací.

Klíčová slova: obezita, hypertenze, diabetes 2. typu, dyslipidemie, hyperurikemie, syndrom obstrukční spánkové apnoe, steatotické onemocnění jater spojené s metabolickou dysfunkcí

SUMMARY

Křenek Malíková J, Čepová J, Doušová T, Durilová M, Konopásek P, Šumník Z, Lebl J. Cardiovascular and metabolic complications of childhood obesity

Obesity is a very serious chronic disease with accumulation of body fat. Structural and cellular changes in adipose tissue in obese individuals affect its secretory and metabolic activity with the production of several adipokines, lipokines or other factors leading to a mild chronic inflammatory response, impaired glucose and lipid metabolism. Obesity is thus associated with comorbidities such as hypertension, type 2 diabetes, dyslipidemia, hepatic steatosis, hyperuricemia, obstructive sleep apnoea syndrome and increased cancer risk. Musculoskeletal and psychosocial complications also play a very important role. As the prevalence of obesity increases, so does the prevalence of these comorbidities, which reduce quality of life. The care of patients with obesity is therefore a very complex process. In addition to efforts to reduce weight by non-pharmacological, pharmacological, or surgical treatment, early detection and treatment of these complications is also important.

Key words: obesity, hypertension, type 2 diabetes, dyslipidemia, hyperuricemia, obstructive sleep apnea syndrome, steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction

Korespondenční adresa:
MUDr. Jana Křenek Malíková, Ph.D.
Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol
V Úvalu 84
Praha 5
jana.malikova@lfmotol.cuni.cz

ÚVOD

Tuková tkáň je endokrinně velmi aktivní. Mezi nejznámější hormony produkované adipocyty patří leptin a adiponektin. Kromě těchto hormonů adipocyty a další buňky tukové tkáně produkují velké množství adipokinů, lipokinů a mikro-RNA částic s parakrinním působením na okolní struktury či endokrinním efektem na pankreas, játra, svalovinu, kardiovaskulární či centrální nervový systém.[1] Tyto látky

ovlivňují pocity hladu a sytosti, termogenezi, metabolismus glukózy či lipidů. Produkce adipokinů, lipokinů a mikro-RNA je vázána na stav energetických zásob organismu. Je tedy rozdílná v tukové tkáni jedince bez obezity a trpícího obezitou.[1]

Obezita je doprovázena strukturálními a buněčnými změnami tukové tkáně.[1] Nadbytek uskladněné energie vede k hypertrofii a hyperplazii adipocytů, které postupně ztrácejí citlivost vůči inzulinu a obtížněji akumulují další lipidy. Ty se následně ukládají v jiných tkáních – zejména v játrech a svalech.[1] Současně se v tukové tkáni zvýšeně objevují buňky imunitního systému s prozánětlivou sekreční aktivitou.[2] Předpokládá se, že mírná chronická zánětlivá reakce a ukládání tukových částic mimo tukovou tkáň jsou podkladem k rozvoji systémové inzulinové rezistence a diabetu 2. typu, steatohepatitidy a kardiovaskulárního poškození.[2] Roli hraje i samotné rozložení tukové tkáně – viscerální depozita jsou rizikovější pro rozvoj komplikací v porovnání se subkutánním tukem.[3]

Komplikace, resp. komorbidity obezity, které se v různé míře mohou projevit, vedou k zhoršení kvality a zkrácení délky života.[4] Výskyt těchto komplikací obezity nabývá na významu se vzrůstající prevalencí obezity a nízkou úspěšností léčby.[5]

Kromě kardiovaskulárních a metabolických komplikací, jako jsou hypertenze, diabetes 2. typu, dyslipidemie, hyperurikemie, steatóza jater spojená s metabolickou dysfunkcí a částečně také syndrom obstrukční spánkové apnoe, je nutné myslet i na méně známý důsledek obezity, kterým je vyšší onkologické riziko. Nejedná se sice o komplikaci pozorovanou v dětství, ale část dětí s obezitou trpí obezitou i v dospělosti, proto i tuto problematiku v článku zmiňujeme.

Velmi významná je i psychosociální problematika obezity. Mezi další komplikace patří poruchy pohybového aparátu, kožní a neurologické komplikace. Ačkoliv syndrom polycystických ovarií není přímou komplikací obezity, působí obezita jako důležitý modifikátor tohoto onemocnění.[6] Aktivní vyhledávání a včasná léčba komplikací obezity jsou nedílnou součástí péče o tyto pacienty.

Tento článek se zaměřuje zejména na kardiovaskulární, metabolická a onkologická rizika obezity.

METABOLICKÝ SYNDROM

Metabolický syndrom je kombinací abdominální obezity, hypertenze, inzulinové rezistence a dyslipidemie, která vede ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku. Definice pro dospělou populaci je vcelku jasná, ale u dětí a adolescentů je obtížná vzhledem k dynamice vývoje.[7] Proto jsou některé parametry vyjádřeny jako percentily pro daný věk a pohlaví. V minulosti vzniklo několik definic metabolického syndromu pro pediatrický věk. Dle konsenzu International Diabetes Federation je pro děti ve věku 10–16 let metabolický syndrom definován přítomností centrální obezity s obvodem pasu ≥ 90. percentil pro daný věk a pohlaví a minimálně dvou z následujících tří kritérií – dyslipidemie (triglyceridy > 1,7 mmol/l, HDL cholesterol < 1,0 mmol/l), systolický tlak nad 130 mmHg a/nebo diastolický tlak nad 85 mmHg a zvýšená glykemie na lačno (vyšší než 5,6 mmol/l).[8] V jiných definicích je hodnota krevního tlaku hodnocena dle percentilových grafů a pozitivním kritériem je systolický či diastolický tlak nad 95. percentilem dle věku, pohlaví a výšky.[7] U dětí nad 16 let věku je metabolický syndrom definován stejně jako u dospělé populace – centrální obezita (obvod pasu u mužů více než 94 cm a u žen více než 80 cm) a přítomnost nejméně dvou z následujících tří kritérií: (1) dyslipidemie (triglyceridy > 1,7 mmol/l, HDL cholesterol < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,3 mmol/l u žen) nebo léčená dyslipidemie, (2) systolický tlak nad 130 mmHg a/nebo diastolický tlak nad 85 mmHg nebo léčená hypertenze, (3) zvýšená glykemie na lačno (vyšší než 5,6 mmol/l) nebo diabetes 2. typu.[9] Dle studie Reisingera, která shrnuje prevalenci metabolického syndromu u dětí podle různých států a definic, je střední četnost kolem 3,8 %, ale s velkým rozptylem (od 0,3 % v Kolumbii po 26,4 % v Íránu).[10] Včasná identifikace a léčba metabolického syndromu snižuje morbiditu a mortalitu.[11]

HYPERTENZE

Obezita je rizikový faktor pro rozvoj hypertenze (HT).[12] Jako primární označujeme HT v případě chybění sekundární příčiny, kterou však musíme v pediatrické populaci vždy zvažovat, především u menších dětí s negativní rodinnou anamnézou stran HT.[13] Prevalence HT u dětí se udává 1,4–3,5 %. Pokud se zaměříme na děti s nadváhou, prevalence činí až 7,1 %, u dětí s obezitou dokonce 25 %.[13–15] U části dětí s obezitou bylo pozorováno vymizení cirkadiánní variability krevního tlaku s nedostatečným nočním poklesem.[16]

U dětí s nadváhou či obezitou starších 3 let se krevní tlak měří při každé preventivní prohlídce u praktického lékaře pro děti a dorost.[17] Je nutná správná technika měření (vsedě, na pravé paži, po 3 minutách zklidnění, měření opakovat 3× a brát průměr z 2. a 3. měření; u dětí s nadváhou a obezitou volíme odpovídající šíři manžety, která by měla být 40 % obvodu paže, což není při obezitě III. stupně jednoduché). Diagnózu HT stanovíme na základě nejméně 3 nezávislých měření v časovém odstupu či pomocí ambulantního 24hodinového monitorování krevního tlaku (ABPM). ABPM lépe identifikuje HT, určí přítomnost či nepřítomnost nočního poklesu krevního tlaku a odliší HT bílého pláště. Dle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi je HT definována jako TK ≥ 95. percentil vzhledem k výšce, věku a pohlaví u dětí do 16 let věku.[13] Od 16 let věku je definice stejná jako u dospělých (tab. 1).

Cílem léčby hypertenze u dětí je pokles systolického a diastolického tlaku pod 95. percentil dle výšky, věku a pohlaví či pod 130/80 u dětí nad 16 let věku.[13] Při diabetu 2. typu bez poškození funkce ledvin je cílem pokles TK pod 90. percentil dle výšky, věku a pohlaví a v případě chronického poškození ledvin jsou cíle ještě přísnější.[13] Léčba první linie spočívá v zavedení režimových opatření – redukci hmotnosti a úpravě stravovacího a pohybového režimu. Jídelní úpravy s cílem redukce hmotnosti se zaměřují také na omezení příjmu sodíku.[13,15] Doporučuje se pohybová aktivita střední intenzity v délce minimálně 60 minut denně, zároveň je vhodné redukovat

Tab. 1: **Klasifikace hypertenze u dětí**

Kategorie	0–15 let Systolický a/nebo diastolický TK (mmHg)	16 let a více Systolický a/nebo diastolický TK (mmHg)
Normální TK	< 90. percentil	< 130/85
Normální vysoký TK	≥ 90. percentil až < 95. percentil	130–139/85–89
Hypertenze	≥ 95. percentil	≥ 140/90
Hypertenze 1. stupně	95. percentil až 99. percentil + 5 mmHg	140–159/90–99
Hypertenze 2. stupně	> 99. percentil + 5 mmHg	160–179/100–109
Izolovaná systolická hypertenze	Systol. TK ≥ 95. percentil a diastol. TK < 90. percentil	≥ 140 / < 90

sedavé mimoškolní aktivity na méně než 2 hodiny denně. Důležité je nekuřácké prostředí a podpora celé rodiny v dodržování režimu. Farmakologická terapie je indikována při nedostatečném efektu režimových opatření, při symptomatické HT, sekundární HT, u pacientů s diabetem, s chronickým onemocněním ledvin a při 2. stupni HT.[13,15] Z několika skupin antihypertenziv (ACE inhibitory, blokátory angiotenzinového receptoru, blokátory kalciového kanálu či diuretika) jsou při diabetu a dle některých poznatků i při obezitě nejvhodnější ACE inhibitory a blokátory angiotenzinového receptoru.[13,15]

DIABETES 2. TYPU

Diabetes 2. typu (T2D) se vyznačuje inzulinovou rezistencí s relativní inzulinovou insuficiencí, zvýšenou sekrecí glukagonu a dysfunkcí inkretinového efektu.[18] Postupná progrese onemocnění vede až k absolutnímu nedostatku inzulinu. T2D u adolescentů a mladých dospělých se liší od T2D u dospělé populace rychlejším poklesem funkce β buněk s následným poklesem produkce inzulinu a časnějším rozvojem komplikací.[19–21]

V současnosti se v České republice T2D vyskytuje jen u asi 1,0 % dětí a dospívajících do 19 let věku léčených pro diabetes.[22] Prevalence T2D ale roste paralelně s narůstající prevalencí a stupněm obezity.[23] U osob asijského původu je prevalence obezity u dětí s T2D nižší (65 %) oproti populaci bělošské (89 %).[24] V USA činí celková prevalence T2D cca 0,24/1000 dětí a adolescentů do 20 let věku,[24] s významnými rozdíly mezi etniky a s vyšší prevalencí u afroamerické (0,59/1000) a hispánské (0,40/1000) populace a u původních obyvatel Ameriky (0,63/1000).[25]

Klinický obraz T2D u dětí v době diagnózy je variabilní – od asymptomatických jedinců s náhodně zachycenou hyperglykemií až po těžké stavy, jako jsou diabetická ketoacidóza s prevalencí přibližně 5–12 % a hyperosmolární hyperglykemický stav.[26]

Diagnostická laboratorní kritéria prediabetu a diabetu jsou uvedena v tab. 2. V rámci diferenciální diagnostiky hyperglykemie je nutné odlišit diabetes 1. typu a monogenní diabetes. Pro T2D je příznačný záchyt v období puberty a později, obezita, známky inzulinové rezistence (acanthosis nigricans), další komorbidity jako hypertenze a dyslipidemie, pozitivní rodinná anamnéza T2D, vysoké hodnoty inzulinu a C-peptidu v korelaci s glykemií nalačno a negativita protilátek proti glutamátdekarboxyláze (anti-GAD), tyrosin-fosfatáze (anti-IA2), inzulinu (anti-IAA) a zinkovému přenašeči 8 (anti-ZnT8).

Dle doporučení International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) a American Diabetes Association (ADA) pro léčbu T2D u mladistvých z let 2022 a 2023 by měly být děti starší 10 let věku nebo po začátku puberty s BMI nad 85. percentilem a přítomností některého z rizikových faktorů (tab. 3) pravidelně testovány na přítomnost T2D alespoň jednou za 3 roky pomocí vyšetření glykemie na lačno nebo glykovaného hemoglobinu HbA1c, popřípadě dle hodnoty glykemie ve 120. minutě oGTT. Při narůstající hmotnosti, prediabetu, zhoršení kardiometabolických rizik či výskytu T2D v rodině je vhodné testování jednou ročně.[27,28]

Cílem nefarmakologické a farmakologické léčby je normalizace glykemie a dosažení glykovaného hemoglobinu HbA1c pod 53 mmol/mol, ideálně pod 48 mmol/mol, redukce hmotnosti a současně sledování komorbidit spojených s T2D.[27–29] Nefarmakologická léčba s cílem redukce hmotnosti spočívá v edukaci nutričním terapeutem o vhodném složení stravy s přiměřeným energetickým obsahem a o omezení konzumace potravin a nápojů s vysokým

Tab. 2: **Diagnostika prediabetu a diabetu. Diagnostika diabetu 2. typu je založená na přítomnosti symptomů diabetu, jednoho nebo více laboratorních parametrů zmíněných v tabulce a na negativitě protilátek (anti-GAD, anti-IA2, anti-IAA a anti-ZnT8).**

	Prediabetes	Diabetes
Glykemie na lačno	5,6–6,9 mmol/l	≥ 7,0 mmol/l
oGTT	oGTT test: glykemie ve 120. minutě testu 7,8–11,0 mmol/l	oGTT test: glykemie ve 120. minutě testu ≥ 11,1 mmol/l
Náhodně změřená glykemie		≥ 11,1 mmol/l
HbA1c	39–47 mmol/mol	≥ 48 mmol/mol

Tab. 3: **Rizikové faktory diabetu 2. typu (T2D), upraveno dle[27,28]**

Diabetes v anamnéze	Gestační diabetes u matky, přítomnost T2D u prvo- a druhostupňových příbuzných
Etnikum	Jiné než bělošské etnikum
Známky inzulinové rezistence	Acanthosis nigricans, hypertenze, dyslipidemie, syndrom polycystických ovarií
Porodní hmotnost	Děti narozené s nízkou porodní hmotností, děti narozené s vysokou porodní hmotností

obsahem sacharidů. Další opatření spočívají v zavedení pohybové aktivity, která by měla trvat alespoň 60 minut denně. Nedílnou součástí je spánkový režim s dostatečnou délkou spánku, která je u dětí ve věku 5–13 let 9–11 hodin denně a u dětí ve věku 14–17 let 8–10 hodin denně. Je nutno vyloučit narušení spánku v podobě syndromu obstrukční spánkové apnoe.[27,28] Důležitá je i psychosociální podpora pacienta a rodiny. Farmakologická léčba je zaměřena na rychlé dosažení a udržení cílových hodnot kompenzace. Lékem první volby v terapii T2D je metformin. Dle klinického stavu a efektu terapie metforminem lze užít i další léky jako GLP-1 analoga či inzulin.[27,28]

Součástí péče o pacienty s T2D je včasná identifikace a léčba komplikací; mezi nejčastější patří hypertenze, dyslipidemie, steatóza jater (MASLD) či nefropatie.

DYSLIPIDEMIE

Dyslipidemie je souhrnný název pro skupinu stavů s abnormálním spektrem lipoproteinů – vysokou hladinou celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, non-HDL cholesterolu, triglyceridů či sníženou hladinou HDL cholesterolu. Je spojena s časným vznikem aterosklerotických změn, a je tedy významným rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění.[30] Dyslipidemie jsou děleny na primární (vrozené) a sekundární dyslipidemie – ty provázejí jiná onemocnění jako obezitu, ale i anorexii, T2D, PCOS, hypotyreózu, hypopituitarismus, střádavá onemocnění, onemocnění ledvin, jater či pojivové tkáně.[30]

Prevalence dyslipidemie u dětí se celosvětově významně liší. U dětí s obezitou je prevalence vyšší (např. v Dánsku byla prevalence dyslipidemie u dětí s hodnotou BMI mimo pásmo nadváhy či obezity 6,4 %, u dětí s obezitou 28 %, v Chile je tato hodnota 38 %, respektive 54 %).[31,32]

U dětí s obezitou je možné pozorovat změny lipidogramu. Jsou pro ně charakteristické vysoká hladina triglyceridů, normální či mírně zvýšená hladina LDL cholesterolu a snížená hladina HDL cholesterolu.[28] Za patologické považujeme hodnoty celkového cholesterolu ≥ 5,0 mmol/l, LDL cholesterolu ≥ 3,3 mmol/l, triglyceridů ≥ 1,1 mmol/l (ve věkové skupině 0–9 let), ≥ 1,5 mmol/l (ve věku 10–19 let) a ≥ 1,7 mmol/l (ve věku 20–24 let), HDL cholesterolu < 1,0 mmol/l.[30] Ovšem vždy je nutné zvažovat i možnost kombinace primární dyslipidemie s obezitou.

K detekci dyslipidemie je vhodné lipidogram vyšetřovat po 10–12 hodinách lačnění. Mezi základní parametry patří hodnoty celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, non-HDL cholesterolu, HDL cholesterolu a triglyceridů, v rozšířenějším provedení také s hodnotami lipoproteinu A, apolipoproteinu B či genetické vyšetření. Kontrola lipidogramu v rámci selektivního screeningu je u dětí s rizikovou rodinnou anamnézou kardiovaskulárních onemocnění (ischemická choroba srdeční, angina pectoris, náhlá cévní mozková příhoda či hyperlipoproteinemie u rodinných příslušníků do 55 let věku) prováděna v období 5 a 13 let jako součást preventivních prohlídek, poté v období 17–21 let při převzetí do péče praktického lékaře a dále v 10letých intervalech.[17]

Nefarmakologická léčba dyslipidemie spojené s obezitou a metabolickým syndromem spočívá v redukci hmotnosti, dietním režimu, dostatečném pohybu a léčbě dalších složek metabolického syndromu. Dietní opatření zahrnují úpravu stravy s omezením množství tuků (30 % celkového denního kalorického příjmu) a s redukcí nasycených tuků.[30] Různá věková období dítěte mají specifické výživové nároky, proto je lépe dietní změny konzultovat s nutričním specialistou.

Hypolipidemickou farmakoterapii podáváme zejména dětem s primární formou dyslipidemie. Měl by ji řídit specialista.

HYPERURIKEMIE

Hyperurikemie je označení pro zvýšené množství kyseliny močové v séru. Sérová hladina kyseliny močové je výsledkem rovnováhy mezi její produkcí danou metabolismem endogenních, exogenních purinů a fruktózy a exkrecí kyseliny močové ledvinami či gastrointestinálním traktem.[33] Hyperurikemie je u dětí často důsledkem chronického onemocnění ledvin či vrozených poruch metabolismu.[33] Ovšem při stoupající prevalenci obezity a metabolického syndromu u dětí roste i výskyt hyperurikemie.[34,35]

Hladina kyseliny močové může být ovlivněna fyzickou aktivitou, stravou s vysokým obsahem purinů či doslazovanou fruktózou a také léky ze skupiny diuretik.[36] Referenční hodnoty jsou specifické pro věk a pohlaví.

Zatímco léčba hyperurikemie spojené s dnou je jasná, stále se vede diskuse o léčbě asymptomatické hyperurikemie. I asymptomatickou hyperurikemii bychom se měli snažit ovlivnit, a to zejména v rámci úpravy stravy (omezení masných výrobků, mořských plodů, alkoholu a sladkostí s obsahem fruktózového sirupu). Vhodné je zvýšení fyzické aktivity a redukce hmotnosti.[37] Farmakologická léčba se podává jen ve specifických případech (velmi vysoké hladiny kyseliny močové, probíhající léčba onkologického onemocnění).[38]

STEATOTICKÉ ONEMOCNĚNÍ JATER SPOJENÉ S METABOLICKOU DYSFUNKCÍ

Nomenklatura steatotického onemocnění jater prošla v posledních letech několika změnami – od NAFLD (nealkoholová tuková choroba jater, non-alcoholic fatty liver disease) přes MAFLD (ztukovatění jater spojené s metabolickou dysfunkcí, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease) až po nejnovější MASLD (steatotické onemocnění jater asociované s metabolickou dysfunkcí, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease).[39,40] V červnu 2023 byla představena nová nomenklatura steatotického onemocnění jater na základě konsenzu mezinárodní skupiny expertů a zástupců pacientských organizací.[40] V novém názvu bylo vynecháno slovo „nealkoholické" a „tučné/fatty", protože oba termíny byly vnímány jako stigmatizující.

Steatotické onemocnění jater je široký pojem, zahrnuje patologickou akumulaci tuku v játrech různé etiologie (včetně toxických a metabolických příčin). Nahromadění tuku v játrech vede asi ve 20 % ke steatohepatitidě, která nese riziko progrese do fibrózy a posléze cirhózy se všemi komplikacemi – portální hypertenzí a rizikem hepatocelulárního karcinomu.[41]

S rostoucí celosvětovou prevalencí obezity se MASLD stává nejčastějším chronickým onemocněním jater. Před zavedením definice MASLD byla prevalence NAFLD u dětí v obecné populaci 7,6 % (95% interval spolehlivosti 5,5 % až 10,3 %), zatímco u dětí s obezitou 34,2 % (95% interval spolehlivosti 27,8 % až 41,2 %).[42] Prevalence jasně stoupá se zvyšující se hodnotou BMI a je vyšší u mužů než u žen a u asijské populace ve srovnání s Evropany.[42]

MASLD u dětí definujeme jako steatózu jater (prokázanou histologicky nebo zobrazovacími metodami) za přítomnosti alespoň jednoho z pěti rizikových kardiovaskulárních faktorů: (1) BMI ≥ 85. percentil pro věk a pohlaví nebo obvod pasu > 95. percentil pro věk a pohlaví; (2) glykemie nalačno ≥ 5,6 mmol/l nebo náhodně odebraná glykemie ≥ 11,1 mmol/l nebo glykemie ve 120. minutě oGTT testu ≥ 7,8 mmol/l nebo HbA1c ≥ 39 mmol/mol nebo diagnóza T2D či T2D již léčený; (3) krevní tlak u dětí nad ≥ 95. percentil dle věku, výšky a pohlaví nebo léčená hypertenze; (4) sérová hladina triglyceridů u dětí do 10 let ≥ 1,1 mmol/l, u dětí nad 10 let ≥ 1,5 mmol/l nebo léčba hypolipidemiky; (5) sérová hladina HDL cholesterolu ≤ 1,0 mmol/l nebo léčba hypolipidemiky.[41] Pro stanovení diagnózy MASLD je důležité vyloučit jiné příčiny steatózy.[43]

Screening MASLD by měl začít ve věku 9–11 let u dětí s obezitou (při BMI nad 95. percentil dle věku a pohlaví) nebo s nadváhou (BMI mezi 85. a 94. percentilem dle věku a pohlaví) a s přídatnými rizikovými faktory (např. inzulinovou rezistencí či T2D, syndromem obstrukční spánkové apnoe, dyslipidemií). Ještě dříve by měl začít u dětí s rizikovými faktory (obezita III. stupně, hypopituitarismus, pozitivní rodinná anamnéza MASLD či steatohepatitidy).[44] Více než dvojnásobné zvýšení hladiny ALT, které trvá déle než 3 měsíce, je důvodem pro podrobnější vyšetření jater s cílem vyloučit jiné příčiny nebo současně probíhající jiné chronické onemocnění jater (infekční, autoimunitní či metabolické).[44]

Rutinní ultrazvukové vyšetření není vhodným screeningem steatózy jater, protože má nedostatečnou senzitivitu i specificitu.[44] Jaterní biopsie je u dětí zlatým standardem pro zhodnocení tíže jaterní fibrózy, i když u dospělých se nyní nahrazuje neinvazivními metodami, mezi které patří sérologický index Fibrosis-4 nebo elastografie jater.[45]

Jedinou možností léčby MASLD je v současnosti úprava životního stylu se snahou o snížení hmotnosti, zvýšení fyzické aktivity a také přiměřená léčba ostatních komplikací metabolického syndromu (HT, T2D a dyslipidemie).[44]

SYNDROM OBSTRUKČNÍ SPÁNKOVÉ APNOE

Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSAS) je charakterizován epizodami částečné či kompletní obstrukce horních cest dýchacích, které vedou k hypopnoickým či apnoickým epizodám spojeným se změnami v hodnotách krevních plynů (hypoxemie, hyperkapnie) a k atypickému spánkovému vzorci s častým krátkým probuzením.[46] Prevalence u dětí je 2–4 %.[47] OSAS vede k zvýšení kardiovaskulárního rizika (cor pulmonale, hypertenze systémová či plicní), kognitivním obtížím, jako jsou poruchy soustředění, rozhodování, myšlení, a snižuje kvalitu života.[48]

Obezita je jedním z rizikových faktorů vzniku OSAS. Přítomnost tuku v měkkých tkáních zvyšuje riziko kolapsu struktur v oblasti hltanu. Současně zvýšené množství tuku v oblasti hrudníku a břicha snižuje plicní funkce a dechové objemy.[49]

Mezi další rizikové faktory OSAS patří hypertrofie adenoidní vegetace a krčních tonzil, kraniofaciální anomálie, neuromuskulární onemocnění a zvýšená produkce zánětlivých cytokinů v rámci obezity.[46]

Podezření na OSAS vzniká při přítomnosti rizikových faktorů či symptomů (tab. 4). K posouzení rizika OSAS je k dispozici několik dotazníků – např. Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ) se senzitivitou 85 % a specificitou 81 %.[50] Nejpřesnější metodou zhodnocení a stanovení tíže OSAS je (video)polysomnografie (PSG). Mezi základní hodnotící parametry patří jednak typ hypopnoických a apnoických epizod a jejich počet během hodiny spánku, jednak hodnocení saturace (hodnocení počtu desaturací a podíl spánku s poklesem saturace pod 90 %). Hodnocení tíže OSAS u dětí dle počtu apnoických a hypopnoických epizod (AHI index) je uvedeno v tab. 5. Ostatní metody jako limitovaná polygrafie a noční monitoring saturací patří mezi metody pomocné.[46]

Při léčbě OSAS usilujeme o ovlivnění rizikových faktorů – odstranění hypertrofické adenoidní vegetace a hypertrofických krčních tonzil a o redukci hmotnosti. Ventilační podpora kontinuálním pozitivním přetlakem (CPAP) či dvojúrovňovým přetlakem v dýchacích cestách (BiPAP) je indikována u pacientů se středně těžkým či těžkým OSAS.[46] Při hypertrofii adenoidní vegetace či tonzil léčbu pozitivním přetlakem s výhodou zahajujeme již před operačním výkonem, což vede k poklesu výskytu pooperačních komplikací. Po odstranění adenoidní vegetace či tonzil provádíme kontrolní (video)polysomnografické vyšetření v odstupu 6–8 týdnů.

Tab. 4: **Symptomy syndromu obstrukční spánkové apnoe**

Noční příznaky	Chrápání
	Paradoxní dýchání
	Lapání po dechu
	Apnoické pauzy
	Časté probouzení
	Enuréza
	Ranní obtížné buzení
	Abnormální poloha ve spánku
	Náměsíčnost
Denní příznaky	Agresivita
	Impulzivita
	Hyperreaktivita
	Netrpělivost
	Poruchy soustředění
	Poruchy řeči a učení
Kardiovaskulární příznaky	Plicní hypertenze a pravostranné srdeční selhání

Tab. 5: **Stupeň tíže syndromu obstrukční spánkové apnoe (OSAS) u dětí, upraveno dle[55]**

Stupeň OSAS	Počet apnoických a hypopnoických epizod za hodinu spánku
Mírný	1–5
Středně těžký	5–10
Těžký	> 10
Velmi těžký	> 30

ZVÝŠENÉ ONKOLOGICKÉ RIZIKO

V longitudinálních observačních studiích byla prokázána spojitost mezi obezitou v dětství a dospívání a signifikantně zvýšeným výskytem nejméně 14 druhů nádorů v dospělosti. Mezi tyto nádory patří akutní myeloidní leukemie, non-hodgkinské lymfomy, karcinom dutiny ústní, jícnu, slinivky břišní, jater, kolorektální karcinom a karcinom ledvin a dělohy.[51]

Jednou z příčin zvýšeného rizika nádorů u jedinců s obezitou je mírná chronická zánětlivá aktivita. Obezita vede ke změně sekrece adipokinů jako leptinu, adiponektinu, rezistinu či lipokinů tukové tkáně, dále ke zvýšené sekreci prozánětlivých cytokinů, jako jsou interferon-γ (IFN-γ), interleukin 6 (IL-6) a tumor nekrotizující faktor α (TNF-α), což podporuje infiltraci buněk imunitního systému (makrofágy, T lymfocyty, B lymfocyty, NK buňky) a zároveň vede k alteraci jejich funkce (NK buňky, makrofágy).[52–54] Mezi další rizikové faktory patří sekrece růstových faktorů, steroidních hormonů či oxidativní stres.[55]

ZÁVĚR

Obezita je komplexní onemocnění. Včasná detekce komplikací a jejich léčba ovlivní kvalitu života pacientů. V posledních letech se sice významně rozšiřují možnosti léčby těchto komplikací, ale zásadním léčebným momentem stále zůstává redukce hmotnosti. |

LITERATURA

1. **Scheja L, Heeren J.** The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. Nat Rev Endocrinol 2019; 15(9): 507–524.
2. **Saltiel AR, Olefsky JM.** Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. J Clin Invest 2017; 127(1): 1–4.
3. **Tchernof A, Després JP.** Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev 2013; 93(1): 359–404.
4. **Lindberg L, Danielsson P, Persson M, et al.** Association of childhood obesity with risk of early all-cause and cause-specific mortality: A Swedish prospective cohort study. PLoS Med 2020; 17(3): e1003078.
5. **van de Pas KGH, Lubrecht JW, Hesselink ML, et al.** The effect of a multidisciplinary lifestyle intervention on health parameters in children versus adolescents with severe obesity. Nutrients 2022; 14(9): 1795.
6. **Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T.** Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106(3): e1071–e1083.
7. **Tagi VM, Samvelyan S, Chiarelli F.** Treatment of metabolic syndrome in children. Horm Res Paediatr 2020; 93(4): 215–225.
8. **Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes.** The metabolic syndrome in children and adolescents. Lancet 2007; 369(9579): 2059–61.
9. **Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group.** The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet 2005; 366(9491): 1059–62.
10. **Reisinger C, Nkeh-Chungag BN, Fredriksen PM, Goswami N.** The prevalence of pediatric metabolic syndrome-a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance. Int J Obes (Lond) 2021; 45(1): 12–24.
11. **Vishnu A, Gurka MJ, DeBoer MD.** The severity of the metabolic syndrome increases over time within individuals, independent of baseline metabolic syndrome status and medication use: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Atherosclerosis 2015; 243: 278–285.
12. **Parker ED, Sinaiko AR, Kharbanda EO, et al.** Change in Weight Status and Development of Hypertension. Pediatrics 2016; 137(3): e20151662.
13. **Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al.** 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens 2016; 34(10): 1887–920.
14. **Genovesi S, Antolini L, Giussani M, et al.** Usefulness of waist circumference for the identification of childhood hypertension. J Hypertens 2008; 26(8): 1563–70.
15. **Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al; Subcommittee On Screening And Management Of High Blood Pressure In Children.** Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2017; 140(3): e20171904.
16. **Westerståhl M, Hedvall Kallerman P, et al.** Nocturnal blood pressure non-dipping is prevalent in severely obese, prepubertal and early pubertal children. Acta Paediatr 2014; 103(2): 225–30.
17. **Vyhláška Ministerstva zdravotnictví ČR č.** 45/2021 Sb., kterou se mění vyhláška 70/2012 Sb., o preventivních prohlídkách, ve znění pozdějších předpisů.
18. **Michaliszyn SF, Mari A, Lee S, et al.** Beta-cell function, incretin effect, and incretin hormones in obese youth along the span of glucose tolerance from

normal to prediabetes to type 2 diabetes. Diabetes 2014; 63(11): 3846–3855.
19. **Narasimhan S, Weinstock RS.** Youth-onset type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the TODAY study. Mayo Clin Proc 2014; 89(6): 806–16.
20. **Bacha F, Gungor N, Lee S, Arslanian SA.** Progressive deterioration of β-cell function in obese youth with type 2 diabetes. Pediatr Diabetes 2013; 14(2): 106–11.
21. **Hannon TS, Arslanian SA.** The changing face of diabetes in youth: lessons learned from studies of type 2 diabetes. Ann N Y Acad Sci 2015; 1353: 113–37.
22. **Šumník Z, Venháčová J, Škvor J, et al; ČENDA Project Group.** Five years of improving diabetes control in Czech children after the establishment of the population-based childhood diabetes register ČENDA. Pediatr Diabetes 2020; 21(1): 77–87.
23. **Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study.** Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. JAMA 2014; 311(17): 1778–86.
24. **Cioana M, Deng J, Nadarajah A, et al.** the prevalence of obesity among children with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2022; 5(12): e2247186.
25. **Pettitt DJ, Talton J, Dabelea D, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group.** Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009: the SEARCH for diabetes in youth study. Diabetes Care 2014; 37(2): 402–8.
26. **Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group.** Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. Pediatrics 2014; 133(4): e938–45.
27. **Shah AS, Zeitler PS, Wong J, et al.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2022; 23(7): 872–902.
28. **ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al, on behalf of the American Diabetes Association.** 2. classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023. Diabetes Care 2023; 46(Suppl 1): S19–S40.
29. **Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al.** Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2022; 65(12): 1925–1966.
30. **Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute.** Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics 2011; 128 Suppl 5(Suppl 5): S213–56.
31. **Nielsen TRH, Lausten-Thomsen U, Fonvig CE, et al.** Dyslipidemia and reference values for fasting plasma lipid concentrations in Danish/North-European White children and adolescents. BMC Pediatrics 2017; 17: 116.
32. **Sapunar J, Aguilar-Farías N, Navarro J, et al.** High prevalence of dyslipidemia and high atherogenic index of plasma in children and adolescents. Revista Medica De Chile 2018; 146: 1112–1122.
33. **Gustafsson D, Unwin R.** The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. BMC Nephrol 2013; 14: 164.
34. **Lee TS, Lu TM, Chen CH, et al.** Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and accelerates atherosclerosis by disturbing the asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminotransferase 2 pathway. Redox Biol 2021; 46: 102108.
35. **Goli P, Riahi R, Daniali SS, et al.** Association of serum uric acid concentration with components of pediatric metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. J Res Med Sci 2020; 25: 43.
36. **Major TJ, Topless RK, Dalbeth N, Merriman TR.** Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts. BMJ 2018; 363: k3951.
37. **Togashi K, Masuda H, Iguchi K.** Effect of diet and exercise treatment for obese Japanese children on abdominal fat distribution. Res Sports Med 2010; 18(1): 62–70.
38. **Honda M, Horiuchi H, Torii T, et al.** Urate-lowering therapy for gout and asymptomatic hyperuricemia in the pediatric population: a cross-sectional study of a Japanese health insurance database. BMC Pediatr 2021; 21(1): 581.
39. **Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al.** A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol 2020; 73(1): 202–209.
40. **Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al; NAFLD Nomenclature consensus group.** A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol 2023: S0168-8278(23)00418-X.
41. **Lindenmeyer CC, McCullough AJ.** The natural history of nonalcoholic fatty liver disease-an evolving view. Clin Liver Dis 2018; 22(1): 11–21.
42. **Anderson EL, Howe LD, Jones HE, et al.** the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015; 10(10): e0140908.
43. **European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology (ESPGHAN) and European Association for the Study of the Liver (EASL), on behalf of co-authors.** Diagnosis of fatty liver in children should occur in parallel to investigation for other causes of liver disease. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023; 8(7): 598–600.
44. **Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al.** NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64(2): 319–334.
45. **Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al.** Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. Hepatology 2017; 66(5): 1486–1501.
46. **Bitners AC, Arens R.** Evaluation and management of children with obstructive sleep apnea syndrome. Lung 2020; 198(2): 257–270.
47. **Lumeng JC, Chervin RD.** Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008; 5(2): 242–52.
48. **Savini S, Ciorba A, Bianchini C, et al.** Assessment of obstructive sleep apnoea (OSA) in children: an update. Acta Otorhinolaryngol Ital 2019; 39(5): 289–297.
49. **Arens R, Sin S, Nandalike K, et al.** Upper airway structure and body fat composition in obese children with obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(6): 782–7.
50. **Kadmon G, Chung SA, Shapiro CM.** I'M SLEEPY: a short pediatric sleep apnea questionnaire. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2014; 78(12): 2116–20.
51. **Furer A, Afek A, Sommer A, et al.** Adolescent obesity and midlife cancer risk: a population-based cohort study of 2·3 million adolescents in Israel. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8(3): 216–225.
52. **Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, et al.** Obesity, fat mass and immune system: role for leptin. Front Physiol 2018; 9: 640.
53. **Tobin LM, Mavinkurve M, Carolan E, et al.** NK cells in childhood obesity are activated, metabolically stressed, and functionally deficient. JCI Insight 2017; 2(24): e94939.
54. **Bähr I, Spielmann J, Quandt D, Kielstein H.** Obesity-associated alterations of natural killer cells and immunosurveillance of cancer. Front Immunol 2020; 11: 245.
55. **Weihe P, Spielmann J, Kielstein H, et al.** Childhood obesity and cancer risk in adulthood. Curr Obes Rep 2020; 9(3): 204–212.