
Vědce zaujala epidemie obezity

Vědce zaujala epidemie obezity

LIDOVÉ NOVINY

14.6.2008, autor: LENKA MALETÍNSKÁ, JANA MAIXNEROVÁ
Nové směry v léčbě nadměrné hmotnosti – budoucnost, nebo falešné naděje?

Dříve se obezita považovala za estetický a společenský problém. V posledních desetiletích, kdy se stává celosvětovou epidemií, se ukázalo, že představuje i závažný zdravotní problém.

Nadváha a obezita podmiňují vznik diabetu druhého typu (cukrovky spojené se sníženou citlivostí na inzulín). Nadměrná tělesná hmotnost většinou stojí za onemocněním vysokým krevním tlakem, zvyšuje úmrtnost na choroby kardiovaskulárního systému i výskyt mnoha typů nádorových onemocnění.

Obezita je nyní nejrozšířenější metabolickou nemocí na světě s trvale vzestupným trendem výskytu. V České republice je přibližně šestina populace obézní a více než třetina populace trpí nadváhou. Podíl obézních lidí stoupá rychlým tempem ve všech vyspělých zemích, ale možná překvapivě také v mnoha rozvojových zemích. Navíc přibývá obézních mladistvých a dětí.

U obezity hrají roli dva vlivy – geny (ze 40 až 50 procent) a prostředí. Charakteristický je nadbytečný příjem energeticky bohaté stravy při minimální tělesné námaze. Tyto vlivy se projevují změnami v regulaci příjmu potravy i chuti k jídlu a hromaděním tukové tkáně.

Do nedávné minulosti měla většina populace potravy nedostatek, vyvinuly se proto silné mechanismy pro uchování energie. Ty jsou v době nadbytku potravy nevýhodou a vedou k obezitě.

O příjmu potravy rozhoduje hypotalamus. Energetická rovnováha lidského organismu je regulována řadou metabolických procesů. Účastní se jich jak složky potravy (glukóza, aminokyseliny, volné mastné kyseliny), tak hormony vytvářené v zažívacím ústrojí i centrální nervové soustavě.

Za oblast regulující příjem potravy je považován hypotalamus, který je řídicím střediskem a končí v něm podněty z jiných oblastí centrální nervové soustavy i z periferie. Zmíněných procesů se účastní řada neuropřenašečů, jejichž významnou část tvoří peptidové hormony. Ty v organismu vznikají v důsledku dějů spojených s příjmem potravy a působí v cílových tkáních přes specifické receptory.

V posledních 15 letech objevili odborníci velké množství nových peptidů regulujících příjem potravy, které mnohdy působí paralelně a jejichž přesná funkce v organismu není dosud plně objasněna.

Nejvýznamnější byl v roce 1994 objev leptinu, hormonu produkovaném zejména buňkami tukové tkáně, který snižuje příjem a zvyšuje výdej energie. Objev vyvolal velké naděje, ale brzy se ukázalo, že obézní lidé jsou k účinku leptinu rezistentní (podobně jako existuje rezistence k inzulínu u diabetu 2. typu). Vědci se začali zajímat o další hormony produkované tukovou tkání, hlavně o adiponektin a rezistin.

V České republice byly k léčbě obezity schváleny zatím pouze dva léky: sibutramin – navozuje pocit sytosti a orlistat – snižuje vstřebávání tuku ve střevě. Oba léky se podávají dlouhodobě. Hmotnost snižují v kombinaci s úpravou složení stravy, množství potravy a životního stylu. Vedlejším účinkem sibutraminu je nejčastěji nespavost. Průjmy po orlistatu jsou důsledkem nedostatečného omezení tuků v potravě.

Dalším nadějným lékem je rimonabant, který potlačuje kanabinoidní receptory v mozku i periférii (ty jsou stimulovány například při kouření marihuany). Tato látka je již na trhu v USA i v Evropě. V České republice by měla být registrována již brzy. Rimonabant snižuje nejen příjem potravy, ale i hladinu cholesterolu, triglyceridů a zlepšuje citlivost k inzulínu. Podle časopisu Lancet ale významně zvyšuje výskyt depresí.

Několik následujících látek je již ve III. fázi klinických testů a v budoucnu by se mohly uplatnit v léčbě obezity. Pramlintid snižuje příjem potravy a způsobuje pokles tělesné hmotnosti. Sertralin, který se používá jako antidepresivum, je nyní ve vyšších dávkách testován jako lék proti obezitě.

Podle současných kritérií musí potenciální lék proti obezitě snižovat u statisticky významného počtu pacientů hmotnost alespoň o pět procent v USA nebo o 10 procent v Evropě.

Látka se podává rok a její účinky se srovnávají s placebem. Pro člověka o hmotnosti 100 kg to znamená pokles hmotnosti „pouze“ o pět až deset kg, avšak i toto malé snížení hmotnosti již má obvykle příznivý efekt. Snižuje koncentraci glukózy a triglyceridů, zlepšuje citlivost na inzulín apod.

Pomáhají i „knokoutované“ myši Pro výzkum mechanismů a látek regulujících příjem potravy a při studiu příčin obezity se nejčastěji využívají myši a potkani, kteří jsou jako savci vhodnými modelovými organismy pro studium lidských onemocnění nebo účinků látek.

Dnes je možné u myši vyřadit libovolný gen a vytvořit „knokoutované myši“. Tak lze určit možnou funkci produktu genu v rámci celého organismu.

Existuje řada myši, kterým chybí gen pro peptid stimulující, nebo naopak potlačující příjem potravy, popřípadě gen pro jeho receptor v cílové tkáni.

Dalším vhodným modelem jsou myši obézní nikoliv kvůli vyřazení některého genu, ale po dlouhodobém krmení vysokoenergetickou potravou. Tato obezita je podobná lidské. Myši mají nejen zvýšené množství tuku, ale také vykazují rezistenci k leptinu a inzulínu i vysoké hladiny glykémie. Mohou proto dobře sloužit jako model pro testování látek snižujících příjem potravy, tedy potenciálních antiobezitik.

Peptidy, potenciální látky pro léčbu obezity Jednu z hlavních skupin hormonů účastnících se regulace příjmu potravy tvoří peptidy. Jako potenciální terapeutika mají své pro a proti.

Výhodou je fakt, že jde o látky přirozené, které se v organismu snadno odbourávají. Tato vlastnost je ale zároveň jejich nevýhodou z hlediska terapie, protože jsou velmi rychle enzymaticky odbourávány v krvi či cílových tkáních, mnohdy za několik minut. V žaludku jsou rychle natráveny, a nemohou se tedy podávat orálně.

Proto se pro terapeutické účely vyvíjejí jejich analogy, které mají prodloužený účinek, ale jsou odolné vůči rychlému rozložení. Těmito analogy mohou být rovněž peptidy, ale k jejich syntéze se používají aminokyseliny, které se přirozeně v organismu nevyskytují, a jsou tedy odolné vůči enzymatickému rozkladu. Další možností je syntéza peptidomimetik, molekul, které napodobují účinky peptidů.

Peptidů ovlivňujících příjem potravy je mnoho a stále jsou objevovány nové. Analogy několika z nich jsou v současné době považovány za horké kandidáty pro budoucí terapii obezity, některé jsou již v preklinických testech.

K peptidům působícím v centrální nervové soustavě patří například hormon koncentrující melanin. Stimuluje příjem potravy a vytváří se v hypotalamu. Látky blokující cílový receptor tohoto peptidu dokážou procházet do mozku. Pro léčbu obezity jsou nadějnými kandidáty a vyvíjí je několik velkých farmaceutických firem. Mají totiž další příznivé účinky: antidepresivní a erektilní.

Nově objevený hormon ghrelin, peptid vylučovaný žaludkem při hladu, má dvojitý účinek. V hypofýze podporuje vylučování růstového hormonu a v hypotalamu stimuluje příjem potravy, a ovlivňuje se tak navzájem s leptinem, který příjem potravy potlačuje.

Hormon vytvářený ve střevě, GLP-1, stimuluje hlavně vylučování inzulínu, takže je potenciálním léčivem proti diabetu 2. typu. Jeho analog exendin, odolný proti degradaci, je již v preklinických testech i jako lék proti obezitě.

Velké množství peptidů regulujících příjem potravy je neustále doplňováno dalšími objevy. Některé jejich analogy mají nepochybně budoucnost v léčbě obezity.

Celoživotní léčba V minulosti se za příčinu obezity často považovala lenost a přejídání. Tento pohled se mění, protože obezita se stala epidemií a počet obézních lidí se patrně bude kvůli životnímu stylu části populace zvyšovat. Je důležité pacientům zdůraznit, že obezita pro ně představuje zásadní zdravotní problém, který je nutno řešit celoživotně, stejně jako hypertenzi nebo cukrovku.

Cílem farmakoterapie je upravit metabolické a regulační poruchy příjmu potravy, které přispívají k rozvoji obezity, podáváním antiobezitik. Léky používané dnes jsou účinné zejména tehdy, když se pacient na léčbě podílí úpravou svého životního stylu.

V blízké budoucnosti budou nepochybně objeveny nové léky proti obezitě se sníženými nežádoucími vedlejšími účinky. Pravděpodobně půjde o kombinaci několika léků v nižších dávkách. Budou také vyvíjeny léky cílené na skupiny pacientů s různými typy zdravotních problémů. Vzhledem k tomu, jak složité je regulovat příjem potravy, si však lze těžko představit, že by mohla být vyvinuta jedna „záračná“ látka, která by byla účinná, bezpečná a nevyžadovala by pacientovu spolupráci ani změnu jeho životního stylu.

Článek byl převzat z červnového čísla časopisu Vesmír, které vyšlo minulý týden. Text zkrátila a mezititulky doplnila redakce LN.

Lenka Maletínská se v Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR zabývá studiem peptidů regulujících příjem potravy. Jana Maixnerová vystudovala Přírodovědeckou fakultu UK a nyní je doktorandkou na 1. lékařské fakultě UK (biochemie a patobiochemie).

V Česku je asi šestina populace obézní a více než třetina lidí trpí nadváhou

Nadměrná hmotnost v laboratoři Pochopit příčiny obezity a najít postup, jak ji léčit. Tento úkol řeší řada týmů na světě. Vědci zjistili, že příjem potravy reguluje hypotalamus. Procesu se v této části mozku účastní řada neuropřenašečů, jejichž významnou část tvoří peptidy.

Vhodným modelem pro studium nadměrné

hmotnosti jsou myši z kmene C57Bl: Po dlouhodobém krmení vysokoenergetickou potravou získají obezitu podobnou lidské. Mohou proto dobře sloužit pro testování látek, které snižují příjem potravy.

Výzkum obezity neprobíhá pouze na myších: V Ústavu organické chemie a biochemie AV zkoumají, jak peptidy působí na buněčnou kulturu. Získají tak informace o vlivu peptidů na buňky v živém organismu.