

# PREDKLINICKÁ OBEZITA A POHL'AD NA METABOLICKY ZDRAVÚ OBEZITU

## Preclinical Obesity and the View on the Metabolically Healthy Obesity

Andrej DUKÁT<sup>1</sup>, Juraj PAYER<sup>1</sup>, Peter JACKULIAK<sup>1</sup>, Marián BERNADIČ<sup>2</sup>, Fedor ŠIMKO<sup>2</sup>, Juraj SMAHA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V. interná klinika LF UK a UNB v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

<sup>2</sup>Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. F. Šimko, CSc., FRCP

### Abstrakt

V súčasnosti predstavuje diabetizita jednu z najčastejších komorbidity v klinickej praxi takmer vo všetkých krajinách vo svete. Problematika definície metabolicky zdravej obezity a určenie jej prognózy je stále diskutovaná, naposledy počas tzv. týždňa obezity v Atlante. Panely expertov rozoberali problematiku patofyziologických a klinických aspektov, ako aj problémy v jej nomenklatúre. Pred časom sme v prehľadnej práci rozobrali kontext možností zmeny paradigmy obezity z klinického a prognostického hľadiska. Odvtedy bol zistených viacero nových poznatkov a nové návrhy na definovanie nomenklatúry (lit. 27). Text v PDF [www.lekarskyobzor.sk](http://www.lekarskyobzor.sk).  
**KLÚČOVÉ SLOVÁ:** metabolizmus, obezita, predklinická obezita.

Lek Obz 2026, 75 (4): 131-137

### Abstract

Diabetes currently represents one of the most prevalent comorbidities in the majority of the countries all of the world. Problems in the definition of metabolically healthy obesity and its prognosis are still being discussed, recently in Atlanta during the Week of obesity. A panel of experts discussed their pathophysiological and clinical aspects, as well as problems in nomenclature. In our previous review we discussed the possible change in paradigm from the clinical and prognostic perspectives. New results from recent studies have been published together with a proposed definition in the nomenclature (Ref. 27). Text in PDF [www.lekarskyobzor.sk](http://www.lekarskyobzor.sk).  
**KEY WORDS:** metabolism, obesity, preclinical obesity.

Lek Obz 2026, 75 (4): 131-137

### Úvod

Pred časom základná epidemiologická štúdia z Framingham Offspring Cohort, ktorá sledovala vzorku 4291 pacientov v dvoch cykloch (štyri roky 1979 – 1883 a sedem rokov 1998 – 2001). Štúdia zahŕňala celkovo 26 508 pozorovaní a sledovaní (1, 2). Sledovali sa aj fenotypy metabolicky zdravých neobéznych, metabolicky zdravých obéznych a metabolicky nezdravých osôb s obezitou (Adult Treatment Panel III). Hodnotili sa nasledovné ukazovatele: subklinické kardiovaskulárne ochorenie, výskyt ochorení (diabetes mellitus, chronické obličkové ochorenie a celková mortalita). Na začiatku sledovania malo fenotyp metabolicky zdravej obezity 4 % sledovaných osôb a metabolicky nezdravej obezity 31 %. 4-ročná pravdepodobnosť, že fenotyp zdravej prejde do nezdravej, bola 43 % u žien a 46 % u mužov. Keď sa porovnali metabolicky zdravé neobézne osoby s metabolicky zdravými obézny: prvé osoby mali 1,28-krát vyššiu pravdepodobnosť (95% CI 0,85 – 1,93) oproti druhej 1,92 (95% CI 1,38 – 2,68) – subklinickej kardiovaskulárnej choroby a kalcifikácie koronárnych artérií. Korešpondujúcimi s metabolicky nezdravými obézny: táto násobná pravdepodobnosť bola 1,95 (95% CI

1,54 – 2,47) oproti 1,92 (95% CI 1,38 – 2,68). Počas dlhodobého sledovania (medián 14 rokov) sa u sledovaných 231 osôb vyskytol diabetes mellitus, 784 hypertenzia, 423 chronické ochorenie obličiek, 639 kardiovaskulárne ochorenie a 1296 osôb zomrelo. Pri porovnaní zdravých neobéznych a obéznych mali zdraví obézni vyššie riziko diabetes mellitus HR: 4,69 (95% CI 2,21 – 9,06) a hypertenzie HR: 2,21 (95% CI 1,66 – 2,94). Pri porovnaní zdravých obéznych oproti nezdravým mali nižšie riziko diabetes mellitus 0,21 (0,12 – 0,39), kardiovaskulárneho ochorenia 0,64 (0,43 – 0,95) a chronického obličkového ochorenia 0,44 (0,27 – 0,73), čo bolo podobné s hypertenziou, kardiovaskulárnou mortalitou a rizikom celkovej mortality. S postupujúcim časom u viac osôb metabolicky zdravých obéznych sa vyvinuli metabolické abnormality a klinické ochorenie, takže vtedy Framinghamské sledovanie poukázalo, že fenotyp metabolicky zdravej obezity je predzvesťou budúceho rizika.

Uvedený panel expertov na jeseň minulého roka diskutoval aj o definícii, keďže existuje veľká nejednotnosť v spektre rôznych definícií. Dosiaľ nie je celkom konzistentný ani názor na validitu, na potenciál možné-

ho prechodu zo zdravej na nezdravú obezitu a na spoluprítomnosť nemetabolických stavov, ako napr. kardiálne ochorenie, či malignitu (3, 4).

### Epidemiologické implikácie

Z epidemiologických štúdií na populačnej úrovni nie je v literatúre dostatok relevantných údajov o vplyve štýlu života a prechode celkovej aj abdominálnej obezity na prechod z metabolicky zdravej na nezdravý fenotyp. V 10-ročnom sledovaní španielskej populácie bol tento fenotyp sledovaný v kontexte BMI, obvodu pásu, pomeru pás – boky a štýlu života (5).

Bola sledovaná vzorka 3052 osôb, mužov a žien vo veku 25 – 74 rokov s normálnym kardiometabolickým fenotypom (krvný tlak, celkový cholesterol, triacylglyceroly, HDL a LDL cholesterol, diabetes mellitus). Kompozitným ukazovateľom štýlu života boli diéta, fyzická aktivita počas voľného času a fajčenie. Na začiatku sledovania malo 20,8 % sledovanej populačnej vzorky zdravý fenotyp, z nich časom 49,2 % prešlo do nezdravého fenotypu. Pri multivariantnej analýze zmeny BMI, obvodu pásu a pomeru pás – boky pozitívne asociovali s týmto prechodom: ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,018$  a  $p = 0,016$ ). Na jednu jednotku zdravého štýlu života, vyjadreného v uvedenom bolo 33 % zníženie rizika prechodu do nezdravého fenotypu ( $p = 0,026$ ) po adjustácii na vek, pohlavie, stupeň vzdelania a bazálny energetický príjem, BMI, obvod pásu a pomer pás – boky. Toto epidemiologické sledovanie ukázalo na dve veci:

- a) prítomnosť metabolických porúch v zdravom fenotype predikovala vzostup antropometrických ukazovateľov celkovej a abdominálnej obezity,
- b) zdravý štýl života chránil pred prechodom do druhého fenotypu (6, 7).

Je však zrejmé, že reálne existuje veľká variabilita stavu, keď prevalencia podľa rôznych zdrojov varíruje od 6 – 60 % u dospelých s obezitou. Sledované skupiny populácie sú hlavným faktorom, keďže u žien je tendencia lepšieho metabolického zdravia než u mužov. A tiež mladšie osoby sú metabolicky zdravšie než osoby staršie. Existujú však aj zrejmé rasové a etnické rozdiely. Vo väčšine publikovaných prác sa v definovaní uvádzajú dva, alebo aj menej ako päť komponentov metabolického syndrómu (systolický/diastolický krvný tlak, hladina triacylglycerolov, nízka hladina HDL cholesterolu, zvýšená glykémia nalačno a väčší obvod pásu). Logický je však argument, že osoby nie sú skutočne zdravé, len jednoducho majú menej kardiometabolických abnormalít (8, 9).

### Patofyziologické implikácie

Patofyziológia obezity je typicky asociovaná s celým radom kardiometabolických abnormalít, ako inzulínová rezistencia, aterogénna dyslipidémia, nealkoholové stuhovanie pečene, prediabetes a metabolický syndróm (10). Niektoré osoby s obezitou tieto komplikácie nemajú, a preto sa označujú ako „metabolicky zdraví“ (11).

Aj keď je riziko celkovej mortality, diabetes mellitus a koronárnej choroby srdca u osôb s obezitou charakterizovaných ako metabolicky zdraví nižšie, ako u nezdravých, riziko rozvoja kardiometabolických abnormalít je stále vyššie ako u zdravých osôb s normálnou telesnou hmotnosťou. Aj tak mnohí pacienti s časom konvertujú na zhoršený fenotyp, a preto máme klinický problém definície. Na tomto mieste je korektné uviesť, že v literatúre existuje viac ako 30 rôznych takých definícií. Ak sa však pripustí úvaha, že časť osôb s obezitou je skutočne rezistentná voči nežiaducim metabolickým účinkom nadmerného telesného tuku, s istotou ide o unikátnu populáciu.

Zásadným problémom v patofyziológii je, že u mnohých dochádza ku konverzii zo zdravej na nezdravú obezitu. Preto je to otázne u osôb, ktoré nie sú zdravé hneď na začiatku, keď už majú dva metabolické komponenty. Metabolickú destabilizáciu ovplyvňuje pokles metabolického zdravia v súvislosti so stúpajúcim vekom, problém prolongovaného excusu adipozity a tendencia k zvyšovaniu telesnej hmotnosti počas stredného veku života (8, 9). Údaje z longitudinálnych štúdií ukazujú, že 30 – 50 % osôb s metabolicky zdravou obezitou ku konverzii dochádza s mediánom 14 rokov. Medzi najdôležitejšie faktory patrí znižovanie inzulínovej senzitivity a zvyšovanie glykémie nalačno. HOMA-IR je dôležitým ukazovateľom inzulínovej rezistencie v tomto kontexte pre patológiu metabolických komplikácií obezity. Ak nie je prítomný metabolický syndróm, v 50 % osôb s obezitou sú metabolicky zdraví. Naopak, ak sú v definícii zahrnuté komponenty metabolického syndrómu za normálnej inzulínovej senzitivity (hodnotené HOMA-IR), iba 5 % s obezitou sú metabolicky zdraví. Je preto potrebné identifikovať tie osoby, ktoré nemajú inzulínovú rezistenciu, či sú reálne metabolicky zdraví. A v patogenéze metabolických komplikácií obezity, kedy excus adipozity je dôležitý pre vývoj nežiaducich následkov. Dosiaľ sa však systematicky nesledoval dlhodobý priebeh tejto skupiny pacientov, pretože sa ukázalo, že aj pri významnom zväčšení telesnej hmotnosti môžu byť osoby metabolicky zdravé. Otázka, ako je to v dlhodobom časovom úseku, nie je však nateraz známa, keďže je heterogénnosť nielen medzi adipozitou a metabolickou dysfunkciou, ale aj pri odpovedi na úbytok telesnej hmotnosti. Ak po diéte, alebo bariatrickej chirurgii dôjde k zníženiu telesnej hmotnosti o 18 %, zlepši sa ich inzulínová senzitivita priemerne o 75 %. Akokoľvek však existuje uvedená heterogénnosť, lebo u všetkých nedôjde k zlepšeniu inzulínovej senzitivity a u iných zasa dôjde k významnému zlepšeniu. U niektorých sa inzulínová senzitivita pri znížení hmotnosti nezmení, ak majú vysoký stupeň bazálnej inzulínom stimulujúcej glukózy. V tomto kontexte je potrebné upozorniť, že pohľad na metabolicky zdravú obezitu je dôležitý nielen vo vzťahu ku kardiometabolickému ochoreniu, ale aj na stavy, ako neoplazmy, artritídy, alebo dokonca aj na spánkové apnoe. Pre liečbu obezity sú teda veľmi dôležité aj iné súvislosti, nielen metabolické komplikácie. Preto je v súčasnosti veľkou otázkou

kou aj štandardná definícia. Problémom je teda aj epidemiológia, keďže demografické modulátory, ako sú vek, pohlavie, etnicita, by sa mali celkom iste zahrnúť do ich sledovaní. A ani tieto fakty z epidemiologických štúdií dosiaľ ešte nemáme. U žien, ktoré dosiahnu významný pokles telesnej hmotnosti a zostanú metabolicky zdravé, majú zrejme skutočnú metabolicky zdravú obezitu, ale vysokú pravdepodobnosť prechodu z metabolicky zdravej obezity na metabolicky nezdravú. Toto by mohli poukazovať na relatívne nízky výskyt metabolicky zdravej obezity.

V už uvedenej štúdii (4) na 15 000 účastníkoch sa ukázalo, že komponenty metabolického syndrómu lineárne stúpajú so zvyšovaním BMI, ako funkcia veku a pohlavia. Ak nie sú žiadne prítomné komponenty metabolického syndrómu, prevalencia úplného metabolického zdravia bola 7,5 % pri BMI nad 30, pokles na menej než 1 % priu BMI s 36. Na základe uvedených nálezov v tejto štúdii možno uzatvoriť, že je dosiaľ nepresná definícia, diagnostika a prognostický význam metabolicky zdravej obezity, spolu s rizikom adipozity navyše od daného rizika hypertenzie a kardiovaskulárneho ochorenia (4). Biológia procesu bude zrejme závisieť od genetických variabilných faktoroch.

### Klinické implikácie

Klinici navrhujú používať v definícii miesto metabolicky zdravej obezity názov „predklinická obezita“. Takto je definovaná v Lancet Commission on Clinical Obesity (12). Názov je odvodený od potvrdenia excesívneho telesného tuku dvoma rozličnými metódami bez dokázaného postihnutia orgánovej / tkanivovej dysfunkcie obezitou asociovanou s variabilným zdravotným rizikom, ale bez znakov ochorenia (12). Napriek všetkým, aj najprísnejším kritériám to neznamená, že daná osoba je zdravým obézny. V súčasnosti je metabolicky zdravá obezita chápaná čisto vo vzťahu ku kardiometabolickým faktorom. Neznamená to však liečbu samotnej obezity, ale aj ovplyvnenie všetkých stavov, ktoré sú vzťahu k obezite, vrátane kvality života.

Je viac dokladov o tom, že obezita s clusterom bez metabolických rizikových faktorov progreduje do metabolicky nezdravej obezity s progresiou času (8). Presné patofyziologické zmeny, ku ktorým dochádza pri tomto dlhodobom procese, dosiaľ nie celkom poznáme. Podobne nie sú ani identifikované tie metabolické rizikové faktory, ktoré sú zodpovedné za tento prechod. Boli analyzované britské údaje z Whitehall II kohorty (s normálnym BMI 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>, nadváhou 25 až 29 kg/m<sup>2</sup>, obezitou > 30 kg/m<sup>2</sup>), označených ako zdraví, ak mali normálne charakteristiky HDL-C, krvného tlaku, glykémie, inzulínovej senzitivity (8, 10). Uvedených päť metabolických rizikových faktorov bolo analyzovaných v 20-ročnom sledovaní z hľadiska telesnej hmotnosti a obezity pomocou regresného modelovania u 2878 osôb. 1120 nemalo prítomný žiadny z metabolických faktorov na začiatku sledovania (39- až 61-roční, 68 % muži).

Progresívny pokles bol sledovaný so zvyšovaním BMI v uvedených troch kategóriách (51,5 %, 25,8 % a 13,4 %). Z relatívne zdravých osôb bol výskyt najmenej jedného rizikového faktora počas 5 rokov u 57,1 % s korešpondujúcimi proporciami 64,3 % počas 10 rokov a 78,6 % po 20 rokoch. Boli menšie i iníciaľne celkom zdravých (32,8 %, 46,7 % a 60,3 %). Po 5 rokoch relatívne zdravé osoby s normálnou telesnou hmotnosťou v porovnaní s normálne zdravými obézny mali nižší výskyt inzulínovej rezistencie. Oproti nim mala druhá skupina 4,4-krát vyšší výskyt inzulínovej rezistencie, 3,35-krát vyššiu glykémiu a 1,92-krát vyššiu pravdepodobnosť výskytu hypertenzie ( $p < 0,05$ ). Inzulínová rezistencia zostávala vyššia počas celého nasledujúceho sledovaného obdobia u obéznych zdravých v porovnaní so zdravými s normálnou telesnou hmotnosťou. Koncentrácie lipidov (HDL-C a TGL) sa počas sledovania významne nemenili, nebola zistená progresia dyslipidémie s časom (10).

Je známe, že u obéznych zdravých dochádza v budúcom období k zvýšeniu rizika vzniku diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárneho ochorenia oproti porovnateľným zdravým s normálnou telesnou hmotnosťou (5, 13). Indikátorom je inzulínová rezistencia ako budúca porucha metabolizmu glukózy (RR: 4,0 vzniku diabetes mellitus 2 a RR: 1,2 incidencie kardiovaskulárneho ochorenia). Teda zdravá obezita silne asocjuje s budúcou inzulínovou rezistenciou, ktorá indukuje kardiometabolickú patológiu (5, 11).

Na základe pozorovaní z viacerých štúdií sa ukázalo, že dokonca aj osoby s tzv. morbidnou obezitou nemajú celkom opisované črty s metabolickými abnormalitami, v nomenklatúre sa niekedy aj opisujú ako „normometabolická obezita“. Táto koncepcia predpokladá, že táto skupina je určitým spôsobom chránená pred obezitou ako následok metabolického syndrómu. Je to pre dva patofyziologické nálezy:

- metabolicky zdravá obezita je zriedkavá u pacientov s vysokým BMI a klesá s vekom,
- najčastejším komponentom metabolického syndrómu u mužov je hypertenzia, kým u žien je vyšší vek, než u mužov s rovnakým BMI.

Metabolické zdravie klesá s vekom a BMI takmer u všetkých týchto osôb. Teda jedným z prediktívnych faktorov je u mužov vzostup krvného tlaku a skutočná hypertenzia predchádza ostatným komponentom metabolického syndrómu. Vo veľkej štúdii s 19 328 osobami v skríningu bola analyzovaná vzorka 14 093 zdravých probandov s BMI 18,5 kg/m<sup>2</sup> (18,5 - 46 kg/m<sup>2</sup>). Sledovaný bol vzťah medzi BMI a komponentami metabolického syndrómu ako funkcia kategórií veku a pohlavia. 16 % malo jeden a viac komponentov metabolického syndrómu ( $MS \geq 1$ ), počet ich komponentov stúpil s vekom. Najčastejším komponentom pri  $MS = 1 - 4$  bola hypertenzia (u mužov) a zvýšený obvod pásu (u žien). U 6391 neobéznych s  $MS = 0$  bol zistený lineárny vzostup krvného tlaku, glykémie a hladiny triacylglycerolov, pokles HDL-cholesterolu, tak ako stúpil

BMI. U 2087 osôb s BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> a normálnym metabolickým stavom (MS = 0) bol iba u 7,8 %, s poklesom na 1 % pri BMI  $\geq 36$  kg/m<sup>2</sup> (4, 13). Ženy mali metabolickú ochranu oproti mužom vo veku 30 - 50 rokov. Metabolické zdravie u osôb klesalo so stúpajúcim vekom a BMI takmer u všetkých osôb s obezitou (4, 13).

Metaanalýza 7 štúdií a štúdie ELSA (The English Longitudinal Study of Ageing) zo vzorky 1770 zdravých obéznych upozornila u nich na riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu. RR: 4,03 (95% CI 2,66 - 6,09) a RR: 8,93 (95% CI 6,86 - 11,62) u metabolicky nezdravých obéznych v porovnaní s osobami s normálnou telesnou hmotnosťou. Napriek heterogenosti štúdií (I<sup>2</sup> = 49,8 %; p = 0,03), RR je vyššie riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu aj u metabolicky zdravých obéznych v porovnaní so zdravými osobami s normálnou telesnou hmotnosťou (14).

Ďalšia metaanalýza sledovala celkovú mortalitu a kardiovaskulárne príhody a klinické charakteristiky 6 skupín pacientov definovaných BMI kategórií (normálna hmotnosť/nadhmotnosť/obezita) a metabolický stav (zdraví/nezdraví), definovaných podľa prítomnosti, alebo chýbaním komponentov metabolického syndrómu podľa kritérií Adult Treatment Panel III, alebo International Diabetes Federation. V ôsmich štúdiách (n = 61 386; 3988 príhodami) sa hodnotila celková mortalita a/alebo kardiovaskulárne príhody. Metabolicky zdravé obézne osoby mali relatívne riziko RR: 1,24 (95% CI 1,02 - 1,55), mali zvýšené riziko príhod v porovnaní s metabolicky zdravými osobami s normálnou hmotnosťou počas nasledovných 10 rokov, alebo viac rokov sledovania. Všetci s metabolicky nezdravou skupinou mali podobne zvýšené riziko: normálna hmotnosť RR: 3,14 (95% CI 2,36 - 3,93), nadhmotnosť RR: 2,70 (CI 2,08 - 3,30) a obézni RR: 2,65 (CI 2,18 - 3,12). Pri porovnaní s metabolicky zdravými osobami s normálnou hmotnosťou, obézni mali vyššie riziko nežiaducich príhod pri dlhodobom sledovaní, dokonca aj pri chýbaní metabolických abnormalít, takže výsledky metaanalýzy predpokladajú, že nie je zdravý znak zvýšenej hmotnosti (3). Je to podobné, čo už naznačili aj iné uvedené metaanalýzy (4, 6).

Jednou zo závažných komplikácií obezity sa v súčasnosti považuje aj vzťah metabolizmu k orgánovému poškodeniu pečene. Je to novo definovaná epidémia hepatálnych komplikácií. Včasná diagnostika metabolickej dysfunkcie a asociovanej steatózy / steatohepatitídy pečene (MASLD / MASH) je jednou z manifestácií metabolického syndrómu. Je často nerozpoznaná, poddiagnostikovaná, ale s významnými následnými poškodeniami nielen samotného orgánu pečene, ale aj kardiovaskulárneho systému, aj onkologických komplikácií. Až 75 % pacientov s obezitou má diagnostiku MASLD a až 34 % má diagnostiku MASH (všetko sú to komplikácie významného kardiovaskulárneho rizika (15). Preto je potrebné v súčasnej klinickej praxi využiť všetky diagnostické možnosti (napr. FIB-4 skóre) a následne aj nefarmakologické možnosti na jej ovplyvnenie.

Zníženie telesnej hmotnosti o  $\geq 5$  % významne znižuje tuk v pečeni, 7 - 10 % znižuje systémový zápal a  $\geq 10$  % znižuje fibrózu v pečeni (16). Zníženie tuku v pečeni  $> 30$  % je najlepším prediktorom neskorých komplikácií MASLD / MASH (17). Včasné možnosti sekundárnej prevencie farmakoterapiou rizikových pacientov s obezitou preukázali už viaceré klinické štúdie, z ktorých by bolo potrebné uviesť aspoň niektoré: MAESTRO-MASH, ESSENCE, SYNERGY-NASH. Viedli napokon aj k novým registráciám FDA viacerých liekov indikovaných na sekundárnu prevenciu rizikových pacientov. Z celkom nových možností farmakoterapie sa ukazujú v medicíne dôkazov perspektívne lieky, ako survodutid, alebo retatrutid (18).

### Genetické a genómové implikácie

Obezita je heterogénnym stavom, nie celkom adekvátne zahrnutý iba ako jediná vlastnosť - adipozita. Genómová asociačná analýza UK Biobanky z 452 768 individuálnych údajov hodnotila vzťah obezity ku kardiometabolickému zdraviu definovaným fenotypom - od vysokej adipozity so zdravými kardiometabolickými profilmi po nízku adipozitu s nezdravými (18).

Bolo identifikovaných 266 variantov z 205 miest na genóme, kde alely so zvýšením adipozity simultánne asociovali s nízkym kardiometabolickým rizikom (18). Genetické odpájacie rizikové skóre pri týchto variantoch (GRS uncoupling) asociovalo s nízkym rizikom kardiometabolických porúch, vrátane dyslipidémie a ischemickej choroby srdca, napriek vysokému obezitému riziku, na rozdiel od skóre adipozity na podklade variantov percenta telesného tuku (GRSBF). Týchto 266 variantov tvorí 8 genetických podtypov, každý s rozličným rizikovým profilom a svojimi cestami. Proteomické analýzy odhalili znaky umožňujúce oddeliť adipozitu a zdravotné následky. V rámci presnej medicíny (precision medicine) tak vieme o nových mechanizmoch, ktoré odpájajú obezitu od kardiometabolických komorbidít. Genetické informácie tak umožnia určiť podtypy obezity v presnej medicíne. Obezita je jedným z hlavných rizikových faktorov kardiometabolických ochorení a ich následkov. Je dôsledkom zložitých interakcií medzi génmi a vonkajším prostredím. Genómové asociačné štúdie identifikovali viac než 1000 genetických miest - lokusov asociovaných s rizikom obezity (19). Poukázali aj na kľúčovú úlohu v regulácii telesnej hmotnosti, a to na centrálny nervový systém. I tak dôležité biologické kontrolné mechanizmy telesnej hmotnosti stále celkom nepoznáme. Čiastočne je to preto tak, že genetické štúdie doteraz analyzovali adipozitu v čase a často na základe BMI, čím ignorovali heterogenosť medzi osobami s obezitou (napr. etiológiu, priebeh, či kardiometabolické komorbidity).

Identifikované boli aj rozdielne proteomické asociácie (GRS uncoupling oproti GRSBFP). Väčšina (85 %) z 208 proteínov asociovaných s oboma genetickými skórami poukázala na konzistenciu smerovania, hladiny proteínov driven adipozitou: Napríklad hladiny leptínu a adiposín/komplement faktor D (dva adipokíny, ktoré sú

zvýšené u osôb s obezitou nezávisle na ich kardiometabolickom zdraví), sa zvyšujú so vzostupom ako odpájania, tak skóre adipozity.

Podskupina proteínov (15 %) mala opačné smerovanie asociácie medzi dvoma skóre: napríklad vyššie hladiny IGFBP1 a IGFBP2 asociovali s vyšším skóre (vyššia adipozita a zlepšenie kardiometabolického zdravia), ale s nižším skóre (nižšia adipozita a zlepšenie kardiometabolického zdravia). Tento nález potvrdil predchádzajúce známe výsledky, že nižšie hladiny IGFBP1 a IGFBP2 asociojú s hypertriacylglycerolémiou a inzulínovou rezistenciou (20). Podobne aj nižšie hladiny LDLR a vyššie S HBG sú asociované s vyšším skóre a spojeným s metabolicky zdravým stavom (21, 22). Niekoľko bielkovín bolo výlučne spojených s vyšším skóre, ako ADIPOQ a LPL. ADIPOQ je vyššie u metabolicky zdravých osôb, podporuje inzulínovú citlivosť a má kardioprotektívne a protizápalové účinky (23), kým LPL má úlohu pri klírense triacylglycerolov a pri distribúcii lipidov a podieľajú sa tak na metabolicky zdravom stave (24). Hladiny myostatínu klesajú so zvyšovaním sa skóre. Myostatín sa tak považuje za liečebný cieľ pri sarkopénii a na udržanie svalovej hmoty pri liečbe, ktorá znižuje telesnú hmotnosť, takže udržuje hmotnosť a funkciu svalu pri metabolickom zdraví (25). Na druhej strane úloha centrálného nervového systému pri obezite, analýza tkanivového obohatenia génov roz-pájajúcich miest poukázala na tukové tkanivo, na kardiovaskulárne, tráviace, endokrinné a muskuloskeletálne systémy ako už známe cesty rozpájania (signalizácia inzulínu, homeostáza glukózy, lipidový metabolizmus, imunologickú a zápalovú odpoveď ako biológiu tukového tkaniva) (26). Ale poukázala aj na nové cesty (vývoj ciev, kostrového svalu, pečene, šliach, na cirkadiánne rytmy, pohlavnú diferenciaciu a odpoveď na hypoxiu).

Najdôležitejšie gény v tejto súvislosti podporujú biologické procesy, ako expandabilitu adipózneho tkaniva, distribúciu tuku a na funkciu hnedého tukového tkaniva. Takto boli identifikované nové gény s dôležitými mechanizmami vplyvu, ako zápal a fibróza, kontrola hepatálnej glukózy a akumulácie tukov a svalovej funkcie. Niekoľko poznámok z experimentálnych sledovaní ako doklad pre zaujímavosť. V experimente špecifická ablácia *Jmjd1c* génu zodpovedá za *rs10761785* (asociovaného so zvýšením BMI, pomeru pás - boky a znížením hladín LDL-C a celkového cholesterolu, znížením lipogenézy a ochrane pred inzulínovou rezistenciou napriek obezite). Alebo experimentálny knockout génu *Arnt* u myši, je zodpovedný za *rs10888393* (asociovaný so zvýšením BFP, vysokým HDL-C a nízkym HbA1C) a dokazuje špecifickú úlohu adipozity v kardiometabolickom zdraví. Špecifické na tuk *Amt* knockout myši sú štíhle, chránené na diétou vyvolanú intoleranciu glukózy a obezitu, kým špecifické na hepatocyty *Amt* myši majú zvýšenú glykémiu nalačno a majú poruchu glukózovej tolerancie (18).

Génová analýza a proteínová analýza tak poukazujú na dôležitosť určenia celého spektra existujúcich ciest. Predstavujú podporný pohľad na expanziu tukového

tkaniva, sekréciu inzulínu, funkciu beta buniek a na biele tukové tkanivo. Na zápal a fibrózu, ako podporné mechanizmy, aj na akumuláciu tukov v pečeni, kontrolu homeostázy glukózy pečňou a na rast a funkciu kostrového svalstva. Upozorňujú na dôležitosť stanovenia genetického skóre odpájania, ako na ukazovatele protekcie kardiometabolického profilu. Osoby s vysokým skóre majú protekciu kardiometabolického rizikového profilu, napriek prítomnej obezite. Ich profil sa líši od osôb s vysokou celkovou adipozitou, ktorí však majú zvýšené kardiometabolické riziko. Potrebné je na tomto mieste tiež pripomenúť, že táto riziková stratifikácia je dôležitá už v detstve a v adolescentnom veku. Uvedené genetické skóre a odvodených jeho osem podskóre genetickej podtypizácie obezity umožnia odlíšenie jednotlivých kardiometabolických rizikových črt. Je možné, že genetická podtypizácia bude užitočná pri implementácii aj pre iné populácie. Môže byť základom nielen pre stratifikáciu rizika, ale aj pre prevenciu a včasné intervenčné postupy na zlepšenie nepriaznivej prognózy obezity.

### **Možnosti preventívnych liečebných prístupov Nefarmakologická prevencia**

Možnosti cielej prevencie smerujú nielen k zníženiu telesnej hmotnosti osôb s obezitou, ale aj účinnému ovplyvneniu jej spojenia s metabolicky škodlivou adipozitou na dosiahnutie jej zdravšieho metabolického profilu. Iba týmto možno dosiahnuť dlhodobejší efekt na zdravie. Základom sú dva dokázané liečebné nefarmakologické prístupy: zdravá diéta a telesné cvičenie, pričom vzájomná kombinácia oboch má najvýznamnejší vplyv na nezdravú viscerálnu adipozitu u osôb s nadhmotnosťou a obezitou (27).

O vplyve diéty typu oblasti Stredozemného mora sú k dispozícii výsledky z epidemiologickej Fennland štúdie z Veľkej Británie z rokov 2005 - 2020 na 7256 sledovaných po dobu priemerne 7,2 roka. Telesná aktivita bola hodnotená a kalibrovaná s pohybom a frekvenciou pulzu. Štúdia mala 51 % žien a priemerný vek sledovaných bol 48,8 roka. Každá z týchto dvoch modalít osve bola efektívna a ich kombinácia najviac. SD skóre diéty viedlo k 0,47 kg poklesu telesného tuku a 0,45 g viscerálneho tuku. Každý vzostup SD skóre fyzickej aktivity znížil telesný tuk o 1,4 kg a viscerálneho tuku o 108 g. Uvedená kombinácia viedla k poklesu telesného tuku o 1,9 kg a 149 g viscerálneho tuku. Asociácie boli väčšie u osôb s nadváhou, alebo s obezitou, alebo ktorí boli fyzicky inaktívni. Zníženie telesného tuku bolo 0,96 kg, ak mali BMI < 25 a pri BMI ≥ 25 bol pokles už 1,74 kg (p < 0,001). Bol priaznivo ovplyvnený aj stupeň steatózy pečene.

Výsledky sú významné aj v tom kontexte, že súčasné farmakologické možnosti intervencie nie sú vhodné u každého takého pacienta, kým nefarmakologické sú možné u každého. Významným nálezom je tiež aditívny a nie synergický efekt uvedených prístupov intervencie (27). Na udržanie kardiometabolického zdravia je potrebná trvalá fyzická aktivita, samotná diéta alebo far-

makoterapia nepostačujú na ovplyvnenie viscerálnej adipozity.

### Farmakologická prevencia

Nové antiobezitická významne ovplyvnili kliniku a odsúvajú chirurgickú liečbu. U pacientov, ktorí neadherovali na injekčnú liečbu, *perorálna liečba semaglutidom* v dávke 50 mg denne viedla k 15 % poklesu telesnej hmotnosti.

Ďalším novým prístupom je kombinačná liečba – *duálnymi agonistami GIP/GLP-1 tirzepatidom*, ktorá je účinnejšia, než liečba samotným GLP-1 agonistom semaglutidom.

*Retatrutid* predstavuje trojitého agonistu, zasahuje do troch rôznych receptorov: GLP-1, GIP a glukagónu. Vo fáze 2 klinického skúšania viedol k 24,2 % poklesu telesnej hmotnosti už počas 48-týždňovej liečby. Potláča chuť do jedla, zlepšuje citlivosť na inzulín a spomaľuje vyprázdnenie žalúdka, je porovnateľný s bariatrickou chirurgiou. Glukagón má dôležitú úlohu v energetickom výdaji a tukovom metabolizme. Pri aktivácii receptora retatrutid nielen znižuje kalorický príjem, ale zvyšuje aj schopnosť spáliť tuk spolu so znížením telesnej hmotnosti.

Nové kombinácie, ako *cagrilintid-semaglutid* a kombinácie *survodutid* s GLP-1 agonistami celkovo zlepšujú klinický priebeh uvedených ochorení a kardiovaskulárne biomarkery. *Survodutid* zlepšuje aj metabolickú dysfunkciu spojenú so steatohepatitídou, ako aj ťažké formy MASH spolu so znížením telesnej hmotnosti. *Cagrilintid* s kombináciou semaglutidu a amylinovým agonistom vedie už počas 20 – 32 týždňov liečby k 15 – 17 % poklesu telesnej hmotnosti. *Survodutid* s aktiváciou GLP-1 a glukagónových receptorov počas 49 týždňov k 14,9 % poklesu telesnej hmotnosti. Výhodou je, že zachováva kostnú a svalovú hmotu počas zníženia telesnej hmotnosti liečbou a ovplyvnenia niektorých kardiovaskulárnych rizikových faktorov.

Nové mechanizmy účinku vedú k alternatívnym možnostiam liečby. *Maridebart cafraglutid* blokuje GIP s aktiváciou GLP-1. Umožňuje liečbu mesačne, alebo raz za dva mesiace, čo významne zlepšuje adhérenciu k liečbe pri znížení telesnej hmotnosti priemerne 20 %. Predstavuje odklon od tradičnej inkretín mimetickej liečby. Ovplyvňuje GLP-1 a GIP unikátnym mechanizmom: ako GLP-1 agonista a GIP antagonista (blokuje GIP receptor miesto jeho aktivácie).

Uvedené úplne nové možnosti farmakoterapie predstavujú významný benefit v skupine pacientov, u ktorých nebola liečba buď účinná, alebo nebola dobre tolerovaná. Majú potenciál lepšej účinnosti, perorálny spôsob liečby a zasahujú viaceré ciele v zmysle personalizovanej medicíny. Zavedenie amylinových analógov a mitochondriových odpájačov umožnia špecifickú liečbu podľa potrieb metabolizmu a menia doterajšie „standards of care“, na ktoré sme boli zvyknutí. Veľmi sa očakávajú aj výsledky liečby s perorálnou, malou molekulou nepeptidového GLP-1 agonistu *orforglipronu*.

### Záver

Existuje skupina obéznych osôb, ktorí sú „rezistentní“ voči nežiaducim metabolickým účinkom excesu adipozity. Významný vzostup telesnej hmotnosti u niektorých osôb však nemá nežiaduce kardiometabolické účinky. S rozvojom diagnostiky bunkových a fyziologických mechanizmov, ktoré sú pri metabolicky zdravej obezite v súčasnosti už vedú k novým prístupom farmakoterapie obezity vo vzťahu ku kardiometabolickému ochoreniu (7, 15). Genetická podtypizácia obezity umožňuje zlepšiť náš biologický pohľad na spojenie adipozity s kardiometabolickými komorbiditami (18). Základom prevencie je vždy kombinácia zdravej diéty spojennej s telesným pohybom (27).\*

\*Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

### Literatúra

1. ECHOUFFO-TCHEUGUI JB, SHORT MI, XANTHAKIS V, et al. Natural History of Obesity Subphenotypes: Dynamic Changes Over Two Decades and Prognosis in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 738 – 752.
2. CUPPLES LA, D'AGOSTINO RB, ANDERSON K, KANNEL WB. Comparison of baseline and repeated measure covariate techniques in the Framingham Heart Study. *Stat Med* 1988; 7 (1 – 2): 205 – 218.
3. KRAMER CK, ZINMAN B, RETNAKARAN R. Are Metabolically Healthy Overweight and Obesity Benign Conditions? A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Int Med* 2013; 159 (11): 758 – 769.
4. MARCUS Y, SEGEV E, SHEFER G, et al. Metabolically Healthy Obesity Is a Misnomer: Components of the Metabolic Syndrome Linearly Increase with BMI as a Function of Age and Gender. *Biology* 2023; 12: 719: 1 – 14. [Doi.org/10.2290/biology12050719](https://doi.org/10.2290/biology12050719).
5. SCHRÖDER H, RAMOS R, BAENA DIEZ JM, et al. Determinants of the transition from a cardio-metabolic normal to abnormal overweight/obese phenotype in a Spanish population. *Eur J Nutr* 2014; 53: 1345 – 1353.
6. WHITLOCK G, LEWINGTON S, SHERLIKER P, et al. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083 – 1096.
7. FARABI SS, SMITH GI, YOSHINO J, KLEIN S. Metabolically Healthy Obesity is not a Myth. *JCEM Case Reports* 2023; 1: 1 – 5.
8. DUKÁT A, PAYER J, VAŇUGA P, et al. Koncepcia tzv. metabolicky zdravej obezity, aký je súčasný pohľad? *Lek Obz* 2022; 71 (1): 4 – 10.
9. BELL JA, HAMER M, BATTY GD. Incidence of Metabolic Risk Factors Among Healthy Obese Adults. 20-year Follow-Up. *JACC* 2015; 66 (7): 871 – 872.
10. BELL JA, HAMER M, SABIA S, et al. The natural course of healthy obesity over 20 years. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 (1): 101 – 102.
11. STEFAN N, HÄRING HU, HU FB, SCHULZE MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1 (2): 152 – 162.
12. RUBINO F, CUMMINGS DE, ECKEL RH, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *The Lancet Diabetes & Endocrinology Commission* 2025; 13: 221 – 262.

- 
13. FLEGAL KM, KIT BK, ORPANA H, GRAUBARD BI, et al. Association of all-cause mortality with over-weight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 71 – 82.
  14. BELL JA, KIVIMAKI M, HAMER M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity Rev* 2014; 15: 504 – 515.
  15. DUKÁT A, JACKULIAK P, KYSELOVIČ J, et al. Kardiovaskulárny – renálny – metabolický syndróm: novodefinovaná klinická jednotka. *Lek Obz* 2025; 74 (1): 21 – 27.
  16. KOLLER T, VRBOVA P, KUBANEK N, et al. Assessment of intestinal inflammation via fecal calprotectin for early prediction of adverse outcomes in advanced chronic liver disease. *United Eur Gastroenterol K* 2024; 1 – 12. DOI: 10.1002/ueg2.12633.
  17. KOLLER T, SZANTOVA M, MAKARA P, et al. Standards of care for screening of liver disease in Slovakia. *Gastroenterol Hepatol* 2025; 79 (2): 102 – 105.
  18. CHAMI N, WANG Z, SVENSTRUP V, et al. Genetic subtyping of obesity reveals biological insights into the uncoupling of adiposity from its cardiometabolic comorbidities. *Nature Medicine* 2025; 31: 3801 – 3812.
  19. LOOS RJF, YEO GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet* 2022; 23: 120–133.
  20. RAJWANI A, EZZAT V, SMITH J, et al. Increasing circulating IGFBP1 levels improves insulin sensitivity, promotes nitric oxide production, lowers blood pressure, and protects against atherosclerosis. *Diabetes* 2012; 61: 915 – 924.
  21. MAYNE J, OOI TCH, TEPLIAKOVA L, et al. Associations between soluble LDLR and lipoproteins in a white cohort and the effect of PCSK9 loss-of function. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 3486 – 3495.
  22. SIMO R, SAEZ-LOPEZ C, BARBOSA-DESONGLES A, et al. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 376 – 383.
  23. AHL S, GUENTHER M, ZHAO S, et al. Adiponectin levels differentiate metabolically healthy vs unhealthy among obese and nonobese white individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4172 – 4180.
  24. SERRA MC, RYAN AS, SORKIN JD, et al. High adipose LPL activity and adipocyte hypertrophy reduce visceral fat and metabolic risk in obese, older women. *Obesity* 2015; 23: 602 – 607.
  25. DUKÁT A, PAYER J, KYSELOVIČ J, et al. Myostatín (GDF-8), jeho inhibícia a nové možnosti vo farmakoterapii. *Lek Obz* 2024; 73 (5): 166 – 159.
  26. JACKULIAK P, DUKÁT A. Tukové tkanivo. Patofyziologické a klinické implikácie. Univerzita Komenského: Bratislava 2024, 73 s.
  27. ARIANNEZHAD S, IMAMURA F, EMANUELLA De LUCIA R, et al. Concurrent Changes in Diet Quality and Physical Activity and Association With Adiposity in Adults. *JAMA Network Open* 2025; 8 (11): e2545232. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025. 45232.
- Do redakcie došlo 20. 12. 2025.
- Adresa pre korešpondenciu:**  
**Prof. MUDr. Andrej Dukát, PhD.**  
V. interná klinika LF UK a UNB  
Ružinovská 26  
826 06 Bratislava  
E-mail: [andrej.dukat@fmed.uniba.sk](mailto:andrej.dukat@fmed.uniba.sk)