

Co spojuje obezitu a aterosklerózu?

P. Sucharda

3. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Obezita, především abdominální, je významným rizikovým faktorem symptomatické aterosklerózy. Aterosklerotické změny cév i pandemie obezity jsou spojeny s civilizačním procesem, a to zejména se změnami stravy a úbytkem pohybu a fyzické námahy vůbec. Klinicky definovaný metabolický syndrom je nejvýznamnějším rizikovým faktorem aterosklerózy; jeho podkladem je dysfunkce tukové tkáně vedoucí k chronickému mírnému zánětu, inzulinorezistenci a endoteliální dysfunkci.

Klíčová slova: obezita – abdominální obezita – metabolický syndrom – tukové tkáň – ateroskleróza

Obesity and atherosclerosis – what's the link?

Summary: Obesity, primarily abdominal obesity, is a significant risk factor for symptomatic atherosclerosis. Atherosclerotic vascular changes and the pandemic of obesity are connected with the civilization process, in particular with diet modification and shortage of exercise and physical effort. The clinically defined metabolic syndrome is the most prominent atherosclerotic risk factor based on adipose tissue dysfunction producing low grade inflammation and endothelial dysfunction.

Key words: obesity – abdominal obesity – metabolic syndrome – adipose tissue – atherosclerosis

Obezita a ateroskleróza spolu nepochybně souvisejí. Kromě mechanismů, kterými nadměrná hmotnost přispívá k aterosklerotickému procesu, je zajímavé také to, co mají obezita a ateroskleróza společné.

Obezita i klinické projevy aterosklerózy patří v současnosti k nejčastějším a nejzávažnějším onemocněním nejen v hospodářsky rozvinutých zemích. V minulosti tomu tak rozhodně nebylo, i když v historické době je jejich výskyt nepochybný, jak dokládá i Hippokratův výrok „Tloušťka není jen chorobou sama o sobě, ale i poslem dalších nemocí.“

Tušíme, že předvěcí lidé byli přizpůsobeni značně odlišným podmínkám, než v jakých žijeme my. I když životní prostředí populací žijících mimo oblasti, v nichž se člověk vyvinul, bylo velmi odlišné, uvádí se, že ještě zhruba před 10 tisíci lety byla dědičná výbava v souladu se životním způsobem (především se složením stravy) [1]. „Normální“ koncentrace celkového cholesterolu, dobře známého rizikového faktoru aterosklerózy, dosahují u moderního urbanizovaného člověka 21. století běžně dvojnásobku hodnot, zjišťovaných v lidských společenstvech, která dosud

žijí nebo v nedávné minulosti žila jako lovci nebo lovci-sběrači (např. Inuité, Hazdové v Tanzanii, některé pygmejské kmeny nebo Sanové v poušti Kalahari) [2]. Na druhé straně lze předpokládat, že některé geneticky podmíněné příčiny aterosklerózy, jako je familiární hypercholesterolemie, se mohly vyskytovat již velmi dávno.

S obezitou to je složitější. Existence poměrně realistických zobrazení obézních žen z doby před asi 25 tisíci lety (gravettien, na jižní Moravě pavlovien), tzv. venuší, vede k přesvědčení, že pravěký umělec musel takto těžkou obezitou důvěrně znát [3]. Přes skutečně značně realistické provedení např. asi nejznámější Willendorfské venuše jsou sošky „směsicí dekorativně-geometrických prvků a prvků reálné konkrétní anatomie“ [4]. Existují také „hubené“ venuše, např. z Gagarina na břehu Donu. Není však obecně známo, že pozdní paleolit byl „zlatým věkem“ v prehistorii lidstva. Tehdejší lidé nebyli bezbranná stvoření pronásledovaná ve dne v noci šelmami, nýbrž již po všech stránkách moderní lidé (*Homo sapiens sapiens*), žijící v technicky dobře vybavených skupinách v relativní hojnosti. Zvláště ženy žily docela uselým živo-

tem a mohly být i „dobře živěné“, tedy mírně obézní. Úvahy o frekvenci obezity v této době asi zůstanou v rovině čirých spekulací. Pokud se v prehistorii skutečně vyskytovala těžká obezita, mohlo jít teoreticky např. o geneticky podmíněný Praderův-Willyho syndrom, který se vyskytuje jednou na každých 10–15 000 porodů [5]. Lze si představit, že tito jedinci, nadaní od útlého dětství mimořádnou „žravostí“, mohli být za určitých okolností tolerováni nebo jim dokonce mohla být strava dopřávána jako „symbolům hojnosti“.

V každém případě byla schopnost ukládat energii a hospodárně ji využívat zásadní pro přežití. Získávání dostatku potravy bylo vždy energeticky náročné. I když se způsob stravování postupně měnil, nadbytek energie mohli vzhledem k nutné fyzické námaze přijímat jen nemnozí, většinou privilegovaní jedinci. Společenským problémem se obezita stala až po polovině 20. století, kdy prudce ubylo dennodenní fyzické námahy a pohybu. Proces se v rozvinutých, ale postupně i v rozvíjejících se zemích završil v okamžiku, kdy pro získání energeticky bohaté stravy není nutno vydat žádnou

energii (!). Explodovala tak pandemie obezity, která je podle Světové zdravotnické organizace celosvětově řazena na 5.–6. místo největších zdravotních rizik [6]. Perspektivy jsou pochmurné, v roce 2030 se odhaduje až 1 miliarda obézních a více než 2 miliardy osob s nadváhou [7]. Přicházející generace by tak mohly být první, které se nedožijí věku svých rodičů [8].

Na obezitu v její epidemické podobě je tedy nutno nahlížet podobně jako na symptomatickou aterosklerózu, tedy jako na přímý důsledek civilizačního procesu; s určitou nadsázkou je obezita podobnou daní „pohodlnému“ životu jako globální oteplování či extenzivní mizení živočišných druhů.

Obezita je v posledních desetiletích přijímána jako samostatný rizikový faktor aterosklerózy. To potvrzují i dlouhodobé prospektivní studie, zahrnující statisíce dospělých osob. Např. American Cancer Prevention Study 2, sledující více než 1 milion jedinců v průměru 14 let, přinesla jasné důkazy, že vztah mezi obezitou a celkovou, resp. kardiovaskulární úmrtností je nejvýraznější po vyloučení osob se symptomatickým onemocněním při zařazení do studie a kuřáků [9]. Taková závislost byla v této studii i v dalších [10] výraznější pro mladší osoby, což svědčí o nutnosti delšího trvání obézního stavu. Ve velké čínské studii, sledující po dobu až 10 roků 212 000 čínských mužů ve věku 40–79 let, byla zjištěna závislost mezi BMI a úmrtností na ischemickou chorobu srdeční [11]; ve stejném sledování byla zvýšená úmrtnost na mozkové příhody prokázána jen od hodnoty BMI 25 a výše [12].

V těchto studiích však nebyla zjišťována distribuce tukové tkáně. Abdominální obezita, tedy ukládání tuku v oblasti břicha a zejména v břišních orgánech, je studována již 60 let. Od prostého pozorování [13] a epidemiologických důkazů [14] jsme se značně přiblížili k pochopení patofyziologických souvislostí. Klíčové jsou dva feno-

mény: inzulinorezistence a hormonální produkce tukové tkáně.

Inzulinorezistence nebyla zpočátku spojována s obezitou [15] a současná definice metabolického syndromu, nevyžadující průkaz inzulinorezistence, ale přítomnost abdominální obezity [16], je kritizována, zejména samotným G. M. Reavenem [17]. Je nesporné, že inzulinorezistence je charakteristická nejen pro diabetes 2. typu, ale i pro dyslipidemii a hypertenzi [18]. Ovšem inzulinorezistence je výsledkem metabolického prostředí, charakterizované především změnami koncentracemi adipokinů, hormonálně aktivních produktů tukových buněk [19]. Zvýšená produkce prozánětlivých adipokinů (TNF α , IL-6, CRP, rezistinu, angiotenzinogenu, leptinu a PAI-1) a současně snížené koncentrace adiponektinu, označovaná jako dysfunkce tukové tkáně, je spojená s přítomností (relativně?) velkého množství tuku ve viscerální oblasti, tedy mimo podkožní tukovou tkáň. Výsledkem je zánět mírného stupně (chronický mírný zánět), někdy také zvaný metaflammation (metabolically triggered inflammation) [20]. Význam chronického mírného zánětu pro obezitu, metabolický syndrom, aterosklerózu a diabetes podrobně a aktuálně zpracovali Anděl et al [21]. Zcela recentně se objevují doklady, že pro komplikace obezity nemusí být rozhodující celkový viscerální tuk, ale množství tuku intrahepatického [22]. Svědčí pro to i průkaz souvislosti mezi nealkoholickým jaterním onemocněním a ischemickou chorobou srdeční [23,24].

Výsledkem všech těchto odchylek je endoteliální dysfunkce. Cesta ke klinickým projevům aterosklerózy je sice dlouhá, ale poměrně dobře známá [25] a její popis není cílem tohoto článku. Zůstává však otázka, proč k výraznému viscerálnímu ukládání tuku dochází jen u někoho. Přes množství znalostí, s čím je abdominální obezita spojena a k čemu vede [26], jsou její příčiny stále velmi nejasné. Poslední poznatky z výzkumu primátů překva-

pivě podporují starší názory významného švédského obezitologa prof. Pera Björntorpa na význam stresu a hormonálních odchylek [27]. Podřízené samice makaka jávského (*Macaca fascicularis*) mají častěji než dominantní samice abdominální obezitu, hyperkortizolemii a také častější projevy ischemické choroby srdeční [28]. Naopak hypogonádní muži mají častěji metabolický syndrom včetně abdominální obezity [29].

Obezita, především abdominální ukládání tukové tkáně (které nemusí být spojeno s obezitou definovanou jako BMI ≥ 30 , naopak je velmi podstatné u osob s „pouhou“ nadváhou), je významným rizikovým faktorem symptomatické aterosklerózy. Stejně jako aterosklerotické změny cév je i pandemie obezity jednoznačně spojena s civilizačním procesem, a to zejména se změnami stravy a úbytkem pohybu a fyzické námahy vůbec. Klinicky definovaný metabolický syndrom je nejvýznamnější rizikovým faktorem aterosklerózy; jeho podkladem je dysfunkce tukové tkáně vedoucí k chronickému mírnému zánětu, inzulinorezistenci a endoteliální dysfunkci. Metabolický syndrom však nevystihuje celkové riziko kardiovaskulárních onemocnění – k posouzení globálního kardiometabolického rizika je nutné nadále sledovat i „klasické“ rizikové faktory [30].

Literatura

1. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 341–354.
2. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2142–2146.
3. Power ML, Schulkin J. The evolution of obesity. Baltimore: Johns Hopkins University Press 2009.
4. Balák L. Moravský gravetien – pavlovien. Available from: <http://www.iabrno.cz/agalerie/pavlov.htm>.
5. Wattendorf DJ, Muenke M. Prader-Willi syndrome. *Am Fam Physician* 2005; 72: 827–830.

6. Haslam DW, James WPT Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197–1209.
7. Kelly T, Yang W, Chen CS et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes* 2008; 32: 1431–1437.
8. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352: 1138–1145.
9. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097–1105.
10. Stevens J, Cai J, Pamuk ER et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998; 338: 1–7.
11. Chen Z, Yang G, Zhou M et al. Body mass index and mortality from ischaemic heart disease in a lean population: 10 year prospective study of 220,000 adult men. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 141–150.
12. Zhou M, Offer A, Yang G et al. Body mass index, blood pressure, and mortality from stroke: a nationally representative prospective study of 212,000 Chinese men. *Stroke* 2008; 39: 753–759.
13. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20–34.
14. Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L et al. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983; 72: 1150–1162.
15. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
16. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469–480.
17. Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome. How well do the emperor's clothes fit? *Diabetes Care* 2004; 27: 1011–1012.
18. Mikhail N. The metabolic syndrome: insulin resistance. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 156–158.
19. Lau DC, Dhillon B, Yan H et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H2031–H2041.
20. Egger G, Dixon J. Obesity and chronic disease: always offender or often just accomplice? *Br J Nutr* 2009; 102: 1238–1242.
21. Anděl M, Polák J, Kraml P et al. Chronický mírný zánět spojuje obezitu, metabolický syndrom, aterosklerózu a diabetes. *Vnitř Lék* 2009; 55: 659–665.
22. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106: 15430–15435.
23. Arslan U, Türkoğlu S, Balcioğlu S et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 433–436.
24. Sakurai M, Takamura T, Miura K et al. Abnormal liver function tests and metabolic syndrome – is fatty liver related to risks for atherosclerosis beyond obesity? *Intern Med* 2009; 48: 1573–1574.
25. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 2959–2971.
26. Sucharda P. Abdominální obezita. *Čas Lék Čes* 2009; 148: 78–82.
27. Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev* 2001; 2: 73–86.
28. Shively CA, Register TC, Clarkson TB. Social stress, visceral obesity, and coronary artery atherosclerosis: product of a primate adaptation. *Am J Primatol* 2009; 71: 742–751.
29. Saad F, Gooren L. The role of testosterone in the metabolic syndrome: a review. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 114: 40–43.
30. Després JP, Lemieux I, Bergeron J et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1039–1049.

prim. MUDr. Petr Sucharda, CSc.

www.vfn.cz

e-mail: petr.sucharda@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 4. 10. 2009

www.kardiologickarevue.cz