

Patogenéza komplikací obezity

B. Krahulec

II. interná klinika Lekárskej fakulty UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC

Súhrn: Autor vo svojej práci rozoberá možné patogenetické mechanizmy vzniku komplikácií obezity. Zvlášť rozoberá metabolické komplikácie, najmä rizikové faktory aterosklerózy združené v syndróme inzulínovej rezistencie, kam možno priradiť aj hyperurikémiu a nealkoholickú steatohepatitídu. Mechanické komplikácie obezity predstavujú najmä poruchy dýchania, gastroezofageálny reflux a postihnutie kĺbov.

Kľúčové slová: komplikácie obezity – patogenéza – metabolické komplikácie – mechanické komplikácie

Complications of obesity – pathogenesis

Summary: Author discuss possible pathogenetic mechanisms of obesity complications. He separates metabolic complications, especially risk factors of atherosclerosis collected in syndrome of insulin resistance. Here can be added also hyperuricaemia and nonalcoholic fatty liver disease. Mechanical complications of obesity are first of all breath disorders, gastroesophageal reflux disease and oosteoarthritis.

Key words: complications of obesity – pathogenesis – metabolic complication – mechanical complication

Úvod

Obezita je choroba, ktorá je charakterizovaná množením telesného tukového tkaniva v organizme nad určitú hranicu, ktorá je u mužov 20% a u žien 25% celkovej hmotnosti. Narastaním tukového tkaniva v tele prestáva toto plniť svoju fyziologickú metabolickú a endokrinnú funkciu a začína produkovať látky, ktoré nepriaznivo pôsobia na organizmus postihnutého jedinca. Výsledkom sú potom tzv. metabolické komplikácie obezity. Okrem týchto sú postupne prítomné aj tzv. mechanické komplikácie obezity, ktoré sú priamym následkom nadmernej telesnej hmoty a jej mechanickej záťaže na organizmus [1].

Metabolické komplikácie obezity

Tukové tkanivo sa už jednoznačne považuje nielen za pasívnu zásobárňu energie, ale predovšetkým za aktívny endokrinný a imunitný orgán, ktorý produkuje množstvo metabolicky aktívnych látok. Pri obezite makrofágy infiltrujú tukové tkanivo a tieto spolu s adipocytmi produkujú početné adipocytokíny. Tieto adipocytokíny majú úzky vzťah k inzulínovej rezistencii, či už následkom ich hormonálneho účinku,

alebo lokálneho účinku na adipocyty. Viaceré adipocytokíny sú aktívnym článkom v patogenéze chronického zápalu. Zápalové cytokíny (tumor nekrotizujúci faktor α , interleukín 6, makrocyty chemopriťahujúci proteín-1) sú produkované makrofágmi. Iné adipocytokíny sú priamo zahrnuté v mechanizme inzulínovej rezistencie a zvýšenom riziku vzniku kardiovaskulárnych ochorení (leptín, adiponektín, rezistín, väzbový proteín pre retinol-4, angiotenzín II). Adipocytokíny sú zahrnuté aj do zvýšenej aterosklerozy spojenej s obezitou (trombospondin-1, inhibítor aktivátora plazminogénu-1) [2].

Výsledkom humorálnej aktivity tukového tkaniva je zvýšený výskyt ochorenia **diabetes mellitus** u obezických jedincov, pričom zvýšenie telesnej hmotnosti tejto komplikácii predchádza, a čím vyššia je telesná hmotnosť, tým vyšší je výskyt diabetu. Rovnako tesný vzťah obezity je prítomný k výskytu **artériovej hypertenzie**. Je dokázané, že aj diabetes mellitus aj artériová hypertenzia sa po znížení telesnej hmotnosti zlepšujú. Obezita je tiež spojená s nepriaznivým lipidovým spektrom následkom zvýšenej lipolýzy spojenej s inzulínovou re-

zistenciou, ako aj zvýšenou hepatálnou syntézou triglyceridov. Výsledkom je typická aterogénna **dyslipidémia**, t.j. množenie malých denzných častíc LDL-cholesterolu, zníženie koncentrácie HDL-cholesterolu a zvýšenie hladín triglyceridov. Aj lipidové spektrum sa znižovaním telesnej hmotnosti zlepšuje [3]. Porucha funkcie tukového tkaniva sa spája so znížením diferenciácie adipocytov a so zmenami sekrečnej kapacity a spektra adipokínov. Znížená diferenciácia adipocytov limituje kapacitu tukového tkaniva uskladiť tuk. Preto dochádza k nadmernému ukladaniu lipidov v kostrovom svalu, pečeni, v B bunkách pankreasu a tiež k akumulácii intraabdominálneho tuku, čo vedie k inzulínovej rezistencii, poruchám sekrécie inzulínu a ďalším negatívnym účinkom na metabolizmus. Porucha diferenciácie adipocytov spolu so subklinickým zápalom a hypoxiou vedie k zmene sekrečného profilu adipokínov [4]. Podľa klasickej portálnej/viscerálnej hypotézy sa viscerálna obezita so zvýšenou rezistenciou na antilipolytický účinok inzulínu spája so zvýšenou hladinou voľných mastných kyselín, ktoré majú lipotoxický účinok na utilizáciu glukózy v kostro-

vom svalstve. Viscerálne tukové tkanivo sa týmto mechanizmom podieľa na vyvolaní inzulínovej rezistencie v pečeni, ale aj v kostrovom svalstve. Nová teória tzv. získanej lipodystrofie zdôrazňuje význam ektopického tuku. Po prekročení limitovanej zásobnej kapacity adipocytov dôsledkom nadmerného prísunu energie dochádza k tukovej infiltrácii hepatocytov pečene a myocytov kostrového svalstva s lipotoxicitou, ktorá navodí inzulínovú rezistenciu [5].

Syndróm inzulínovej rezistencie, charakterizovaný hyperinzulinémiou, inzulínovou rezistenciou, prítomnosťou hyperglykémie, ev. diabetes mellitus, arteriálnou hypertenziou a typickou dyslipidémiou, typicky prítomný u jedincov s abdominálnou (viscerálnou) obezitou, je spojený s poruchou endotelovej funkcie. Sú dôkazy, že inzulínová rezistencia spôsobuje včasnú endotelovú dysfunkciu, ktorá je základným patogenetickým faktorom vývoja aterosklerotických komplikácií [6]. Zvýšené riziko **koronárnej choroby srdca** spojené s nadmernou telesnou hmotnosťou je známe už z Framinghamskej štúdie [7]. Zvýšené kardiovaskulárne riziko ochorenia diabetes mellitus sa stalo evidentné zistením, že diabetici 2. typu majú rovnaké kardiovaskulárne riziko ako nediabetici po infarkte myokardu [8]. Tieto dôkazy dokumentujú úzke vzťahy medzi zvýšenou telesnou hmotnosťou, inzulínovou rezistenciou a kardiovaskulárnymi komplikáciami. Niet pochyb, že aj chronický mierny zápal má veľký význam pre obezitu, metabolický syndróm, aterosklerózu a diabetes mellitus [9]. Tieto úvahy podporuje aj skutočnosť, že obézni jedinci majú zvýšený výskyt **cerebrovaskulárnych príhod**, najmä ischemických, a to aj u mužov aj u žien [10]. Aj výskyt **zlyhávania srdca** je vyšší (približne dvojnásobne) u obéznych jedincov, čo je zapríčinené arteriálnou hypertenziou, koronárnym ochorením srdca a hypertrofiou ľavej komory. Obézni jedinci majú dilatáciu ľavej komory z volumového preťaženia a abnormálnu

diastolickú funkciu ľavej komory srdca. Zvýšený hmotnostný index (BMI) je ale paradoxne spojený s dlhším prežívaním u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca [11]. V kontexte úzkeho spojenia medzi obezitou a kardiovaskulárnym postihnutím neprekvapuje ani zvýšený výskyt **chronickej fibrilácie predsiení** u obéznych jedincov [12].

Komplikáciou abdominálnej obezity a sprievodného metabolického syndrómu s hromadením tuku v pečeni, ktorý spôsobuje zápalovú reakciu, býva aj **nealkoholická steatohepatitída**. Táto býva jedna z najčastejších príčin kryptogénnej cirhózy pečene. Morfológicky bývajú nálezy pestré, od prostej steatózy cez steatohepatitídu aj s Malloryho hyalínom, pericelulárnu fibrózu až po cirhózu [13]. Veľmi dôležitým zistením je, že už 5% pokles telesnej hmotnosti dokáže až normalizovať porušenú funkciu pečene [14].

Hyperurikémia je často prítomná u obéznych jedincov a je veľmi úzko spojená s metabolickým syndrómom [15]. Je zaujímavé, že zníženie inzulínovej rezistencie pomocou diety, alebo inzulín-senzitizujúceho lieku znižuje hladiny kyseliny močovej v krvi u obéznych hypertenzných jedincov bez závislosti na ovplyvnení telesnej hmotnosti. Teda nie obezita, ale samotná inzulínová rezistencia sa zdá byť príčinou hyperurikémie [16]. S hyperurikémiou súvisí zvýšený výskyt **dny** u obéznych jedincov s metabolickým syndrómom. Ide o artritídu zapríčinenú nahromadením kryštálikov kyseliny močovej v kĺboch. Kryštály kyseliny močovej zapríčiňujú zápalovú reakciu, artritídu.

Je nepochybné, že obezita je rizikový faktor pre výskyt **rakoviny**. Nie sú celkom známe mechanizmy, ktorými obezita vedie k zvýšenému karcinogénnemu efektu, je však možné, že zvýšená produkcia estrogénov strómou tukových buniek spoločne so znížením sexuálne steroidy viažúceho globulínu sú zodpovedné za zvýšený výskyt karcinómu endometria a karcinómu prsníka. Inzulínová rezistencia a zvýšené hladiny inzulínu podobného rastového

faktora-1 (IGF-1) môže hrať úlohu pri rakovine hrubého čreva [3].

Mechanické komplikácie obezity

V roku 1956 bol prvýkrát popísaný tzv. Pickwickov syndróm, podľa postavy z románu Charlesa Dickensa [17]. Ide o obezitou vyvolaný **hypoventilačný syndróm** s hyperkapniou a hypoxémiou, sprevádzaný polycytémiou, somnolenciou a preťažením pravej komory. Nie je však známe, prečo sa len u niektorých obéznych pacientov vyvinie hypoventilačný syndróm. Zdá sa, že jeho patogenéza je multifaktoriálna, podieľajú sa na nej porucha hrudnej steny pri vonkajšom tlaku tukovej masy na hrudník, porucha respiračného svalstva, zníženie ventilácie. Telesná hmotnosť sama o sebe nekorreluje s chronickou hyperkapniou, aj keď zníženie telesnej hmotnosti môže zlepšiť hyperkapniu. Obezita je charakterizovaná zvýšenou elastanciou respiračného systému a nízko-rezistívnou záťažou, čo tiež nekorreluje so stupňom hyperkapnie [18]. **Syndróm spánkového apnoe** je vážna porucha tesne spojená s telesnou nadhmotnosťou. Tento syndróm môže spôsobiť krátkodobé apnoické pauzy počas spánku a veľké chrápanie. Môže zapríčiniť ospalosť počas dňa aj zlyhávanie srdca. Pacienti sa počas noci často budia a na druhý deň bývajú unavení. Čím vyššia je telesná hmotnosť, tým je vyššie riziko pre spánkové apnoe a zníženie telesnej hmotnosti zlepšuje aj tento syndróm. Obezita pritom spôsobuje tento syndróm viacerými mechanizmami. Zvýšené tukové depozitá v tkanivách priamo obklopujúcich horné dýchacie cesty priamo komprimujú u obéznych jedincov ich lumen. Depozitá tuku prítomné v hornej časti tela môžu zvyšovať kolapsibilitu dýchacích ciest a interferujú s funkciou inspiračných a expiračných svalov, aby udržali rozmer dýchacích ciest. Kolapsibilita horných dýchacích ciest klesá so znižovaním telesnej hmotnosti [3]. Zvyšujúci sa hmotnostný index je spojený s proporcionálne zníženou funkč-

nou reziduálnou kapacitou a pľúcnou poddajnosťou. Dôsledkom je zvýšená dychová práca, ktorá je ďalej potencionovaná vyššou produkciou oxidu uhličitého. Okrem reštrikčného charakteru pľúcnej fyziológie mávajú obézni jedinci tiež problémy s obštrukciou dýchacích ciest vyplývajúcou z kolapsu malých dýchacích ciest [19]. Obezita je sprevádzaná aj vyšším výskytom **astmy**. Možné mechanizmy zodpovedné za tento úzky vzťah môžu byť jednak obezitou spôsobené zmeny pľúcnych objemov, ale aj systémový zápal a iné faktory pochádzajúce z tukového tkaniva, ktoré poškodzujú funkciu hladkých svalov v dýchacích cestách, čím sa zužuje prievit dýchacích ciest [3].

Gastroezofageálna refluxná choroba je častou poruchou spojenou s obezitou. Obezita býva spojená s vyšším intraabdominálnym tlakom, porušeným vyprázdňovaním žalúdka, zníženým tlakom dolného ezofageálneho zvierača a zvýšenou frekvenciou prechodnej relaxácie sfinkteru, čo všetko vedie k zvýšeniu expozície ezofágu žalúdočnej kyseline. Týmto faktorom napomáha kompresia žalúdka okolitým tukovým tkanivom. Obézni jedinci majú aj vyššie riziko výskytu hiátovej hernie, čo tiež prispieva k vyššiemu výskytu ezofagitídy. Obezita je skutočne spojená nielen s príznakmi refluxnej choroby, ale aj vyšším výskytom erozívnej ezofagitídy a ezofageálneho adenokarcinómu. Riziko týchto komplikácií progresívne rastie so zvyšovaním telesnej hmotnosti. K refluxnej chorobe môžu prispievať aj humorálne faktory, najviac sa spomína zvýšená hladina estrogénov [20].

Osteoartróza a osteoartritída sú časté komplikácie obezity vyplývajúce z veľkého tlaku vyvíjaného na váhonsné kĺby. Ochorenie postihuje najmä koxu, kolená, ramená a dolné časti chrbtice mechanickým poškodením chrupaviek. Základným mechanizmom je teda trauma. Ale čoraz viac sa diskutuje aj o metabolickom spojení medzi obezitou a osteoartritídou.

Po nadmernej lokálnej mechanickej aktivácii mechanoreceptorov v chondrocytoch sa aktivujú cytokíny, rastové faktory a metaloproteinázy, ako aj mediátory ako prostaglandíny alebo oxid dusnatý, ktoré poškadzujú chrupavku. Samotné adipocytokíny uvoľňované z tukového tkaniva tiež môžu zasahovať do homeostázy chrupaviek. Dôležitú biologickú úlohu v chondrocytoch hrá leptín, ktorý ovplyvňuje syntézu, anabolizmus aj katabolizmus rastových faktorov. Tiež prozápalové cytokíny ako interleukin-1 zvyšujú tvorbu oxidu dusnatého, ktorý interferuje s funkciou chondrocytov, čo vedie k strate chrupavčitej matrix navodením apoptózy. Teda pri obezite sa nejedná len o mechanickú deštrukciu kĺbov, ale aj o systémové zmeny vedúce ku generalizovanej osteoartritíde postihujúcej aj menšie kĺby. Ale uplatniť sa môžu aj iné faktory ako vaskulárna dysfunkcia subchondrálnej kosti, prípadne zmnoženie neskorých produktov glykácie v chrupavke [21].

Literatúra

1. Müllerová D et al. Obezita – prevence a léčba. Praha: Mladá fronta 2009.
2. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93 (11 Suppl 1): S64–S73.
3. Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. QJM 2006; 99: 565–579.
4. Ukropcová B, Ukropec J, Klimeš I et al. Endokrinná funkcia tukového tkaniva. Via Practica 2008; 5: 115–121.
5. Galajda P. Metabolický syndróm, kardiovaskulárne a metabolické riziká. Via Practica 2007; 4: 5–9.
6. Krahulec B. Inzulínová rezistencia a kardiovaskulárne následky – významná úloha endotelovej dysfunkcie. Diabetes Obezita 2003; 3: 9–15.
7. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med 2002; 162: 1867–1872.
8. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229–234.

9. Anděl M, Polák J, Kraml P et al. Chronický mírný zánět spojuje obezitu, metabolický syndrom, aterosklerózu a diabetes. Vnitř Lék 2009; 55: 659–665.
10. Song YM, Sung J, Davey Smith G et al. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. Stroke 2004; 35: 831–836.
11. Curtis JP, Selter JG, Wang Y et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. Arch Intern Med 2005; 165: 55–61.
12. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. JAMA 1994; 271: 840–844.
13. Brůha R, Dvořák K. Nealkoholická steatóza a steatohepatitída. Interní Med 2007; 5: 210–212.
14. Suzuki A, Lindor K, St Saver J et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2005; 43: 1060–1066.
15. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 1038–1044.
16. Tsunoda S, Kamide K, Minami J et al. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent. Am J Hypertens 2002; 15: 697–701.
17. Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED et al. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. Am J Med 1956; 21: 811–818.
18. Teichtahl H. The obesity-hypoventilation syndrome revisited. Chest 2001; 120: 336–339.
19. Matějovič M. Obézní pacient v intenzivní péči. In: Müllerová D et al (eds). Obezita – prevence a léčba. Praha: Mladá fronta, 2009: 246–250.
20. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. Ann Intern Med 2005; 143: 199–211.
21. Pottie P, Presie N, Terlain B et al. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! Ann Rheum Dis 2006; 65: 1403–1405.

doc. MUDr. Boris Krahulec, CSc.
www.fnsppba.sk/Nemocnica-Stare-Mesto
e-mail: boris.krahulec@faneba.sk

Doručeno do redakce: 7. 7. 2010