

Obezita a srdce

Štěpán Svačina

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Kardiovaskulární komplikace obezity jsou tradičně pokládány za významnou komplikaci obezity. Obezita sama ale není pravděpodobně přímo příčinou rozvoje aterosklerózy ani ischemické choroby srdeční. Ta vzniká především nepřímo vlivem metabolických komplikací obezity, zejména diabetu a metabolického syndromu. Nepochybný je však i trombogenní potenciál obezity, který se může podílet jak na embolizacích, tak na rozvoji aterosklerózy. S kardiologií je naopak spojován fenomén paradoxu obezity, situace, v níž mají obézní lepší prognózu než štíhlí. To se týká selhávání srdce i některých dalších kardiovaskulárních onemocnění. Nová je koncepce hormonů svalové tkáně – myokinů, které mají rozsáhlé protektivní vlivy na organismus a pravděpodobně i na srdce. Zda je srdce rovněž zdrojem myokinů, je zatím nejisté. Nepochybný význam má však epikardiální a perikardiální tuk. U epikardiálního tuku převládají pravděpodobně spíše vlivy pro myokard protektivní. I tento tuk může podléhat zánětu a produkovat i faktory myokard poškozující. Vztah zejména množství epikardiálního tuku k poškození koronárních tepen a srdce je spíše patogenní. Dnes rozhodně platí, že obezita přináší více komplikace metabolické a onkologické než kardiovaskulární a přesné rozdělení jak patogenně či ochranně může v kardiologii působit tuková tkáň, vyžadují ještě další výzkum. Rozhodně však lze uzavřít, že tuk, jak celkový, tak v okolí srdce, může za určitých okolností srdci i prospívat.

Klíčová slova: adipokiny – epikardiální tuk – komplikace obezity – myokiny – paradox obezity – perikardiální tuk

Obesity and heart

Summary

Cardiovascular complications of obesity are traditionally considered an important complication of obesity. Obesity itself is probably not direct cause of atherosclerosis or coronary heart disease. This may occur indirectly in metabolic complications of obesity, especially diabetes and metabolic syndrome. However, thrombogenicity potential of obesity contributes to embolism and atherosclerosis development. In cardiology is well-known a phenomenon of obesity paradox when obese patients have better prognosis than thin. This is the case of heart failure and some other cardiovascular diseases. Recently, a new concept has emerged of myokines – hormones from muscle tissue that have extensive protective effects on organism and probably on heart. Whether heart is a source of myokines is uncertain. However, undoubted importance has epicardial and pericardial fatty tissue. The epicardial fatty tissue has mainly protective effects on myocardium. This fatty tissue may produce factors of inflammation affecting the myocardium. Relationship between amount of epicardial fatty tissue and coronary heart disease is rather pathogenic. Currently, it is certain that obesity brings more metabolic and cancer complications than cardiovascular and accurate contribution to pathogenic or protective character of fatty tissue in cardiology requires further research. Nevertheless, the conclusion is that adipose tissue of organism and around the heart may be in some circumstances beneficial.

Key words: adipokines – complications of obesity – epicardial fatty tissue – myokines – obesity paradox – pericardial fatty tissue

Úvod

Obezita je tradičně spojována i se zatížením a poškozením kardiovaskulárního aparátu. Probrat celou problematiku vztahu obezity a kardiovaskulárních onemocnění v krátkém článku není možné. Uvedeme jen některé hlavní aspekty tohoto vztahu.

Obezita sama ale není pravděpodobně přímo příčinou rozvoje aterosklerózy včetně ischemické choroby

srdeční. Ta vzniká především nepřímo vlivem metabolických komplikací obezity, zejména diabetu a metabolického syndromu. Pojem paradox obezity byl poprvé použit v roce 1999 [13] a jedno z prvních onemocnění, u nějž byla popsána lepší prognóza obézních než štíhlých, bylo srdeční selhání. Dnes je však problematika vztahu obezity a srdce ještě komplikovanější a zahrnuje rovněž problematiku hormonů svalové

tkáně a perikardiální a epikardiálního tuku, o kterých se v tomto přehledu rovněž zmiňujeme.

Kardiovaskulární komplikace obezity

Komplikace obezity se tradičně dělí na mechanické a metabolické. Metabolické souvisejí především s výskytem metabolického syndromu u obézních a mechanické vznikají mechanickou zátěží velkou tělesnou hmotou. Čistě mechanické komplikace pravděpodobně neexistují a i kloubní postižení obézních má značný vztah k metabolickým komplikacím obezity, a podobně i zvětšení srdce vázané na BMI se týká spíše objemu srdečních dutin než hypertrofie srdce [10]. Zda vzniká ateroskleróza u obézních bez dalších rizikových faktorů, je nejasné. Nepochybný je však i trombogenní potenciál obezity, který se může podílet jak na embolizacích [12], tak na rozvoji aterosklerózy. Obezita přináší vyšší trombogenní riziko, než jaké má heterozygot leydenské mutace. V tzv. Botnia study [4] neměl BMI během 7 let signifikantní vliv na kardiovaskulární mortalitu ani u diabetiků, ani u nediabetiků. V rozsáhlé korejské studii [5] byla i celková mortalita obézních nezvýšená u žen a jen mírně zvýšená u mužů pro BMI ≥ 30 , na 1,9 zvýšená pro BMI nad 32. Přímý vztah prosté obezity ke kardiovaskulárním onemocněním je tedy nejasný jak v epidemiologii, tak patogeneticky.

Paradox obezity

Především s kardiologií je naopak spojován fenomén paradoxu obezity, situace, při níž mají obézní lepší prognózu než štíhlí. To se týká selhávání srdce i dalších kardiovaskulárních onemocnění. Je známo, že projekční vliv na myokard má z hormonů tukové tkáně adiponektin [13,14]. Brání v experimentu hypertrofii myokardu a adiponektin deficientní myši mají naopak hypertrofii srdce. Přes rozsáhlý výzkum adiponektinu i jeho

receptorů se nepodařilo zatím vyvinout žádná farmaka, která by z efektu adiponektinu vycházela. I u člověka predikuje nízká hladina adiponektinu hypertrofii srdce.

Tab. 1 uvádí kardiologické studie potvrzující fenomén paradoxu obezity. Mimo jiné mají lepší prognózu obézní i při chronické fibrilaci síní (tab. 2) [1]. Navíc se nedávno ukázalo, že prognóza ablační léčby závisí na množství perikardiálního tuku [6].

Nejvíce je paradox obezity popsán u srdečního selhání. Zde mají nejlepší prognózu pacienti s obezitou, o trochu horší pacienti s nadváhou a horší pak pacienti s podvýživou a s normální hmotností (graf) [2].

Je ale tedy třeba přiznat, že moderní medicína přesnou odpověď na patogenezi fenoménu paradoxu obezity nezná.

Myokiny

Relativně nová, jen několik let užívaná, je rovněž koncepce hormonů svalové tkáně myokinů, které mají rozsáhlé protektivní vlivy na organismus a pravděpodobně i na srdce [9]. Zda je srdce rovněž srdce zdrojem myokinů, je zatím nejisté. Myokinů je popsáno více než 100 a jejich hlavní efekt spočívá v potlačování systémového zánětu, dále potlačují zánět postprandiální

Tab. 2. Sledování 2 492 pacientů s chronickou fibrilací síní – mortalita na 100 pacientoroků. Upraveno podle [1].

kategorie BMI	celková mortalita	kardiovaskulární mortalita
normální BMI	5,8	3,1
nadváha	3,9	1,5
obezita	3,7	2,1

Tab. 1. Některé studie o paradoxu obezity u kardiálních onemocnění. Upraveno podle [7], podrobněji [13].

onemocnění (studie)	počet sledovaných	věk	závěry studie
akutní srdeční selhání (registr ADHERE)	108 927	72 $\pm$ 14 roků	Nemocniční úmrtnost se snížila z 5,0 % na 2,2 % na BMI kvartil nebo pro obézní, pacienty s nadváhou a podvýživou vs zdravé hmotnosti byla 0,74 (95% CI 0,68–0,81), 0,83 (95% CI 0,76–0,90), a 1,34 (95% CI 1,15–1,58).
chronické srdeční selhání (registr USA)	7 767	64 $\pm$ 11 roků	Vyšší BMI spojen s nižším rizikem mortality: HR pro celkovou mortalitu pro obézní nebo pacienty s nadváhou vs s normální hmotností bylo 0,81 (95% CI 0,72–0,92) a 0,88 (95% CI 0,80–0,96).
ischemická choroba srdeční a hypertenze (INVEST)	22 576	66 $\pm$ 10 roků	Vůči pacientům s normální hmotností u pacientů s nadváhou a obezitou bylo HR nižší (HR 0,52–0,66, $p < 0,001$) a štíhlí pacienti měli horší přežití (HR 1,85, $p < 0,001$).
perkutánní koronární intervence (registr Německo)	4 880	medián věku 62 let	Pacienti s BMI 27,5–30 kg/m ² měli nejnižší HR pro případ smrti (0,59, 95% CI 0,39–0,90).
koronární bypass (registr Německo)	22 599	63 $\pm$ 10 roků	Nejnižší RR pro 30denní mortalitu u pacientů s BMI 33 kg/m ² , pacientů s BMI < 22 kg/m ² měli signifikantně vyšší RR smrti.
diabetes a kardiovaskulární onemocnění (Proactive study)	5 202	62 $\pm$ 7 roků	Vyšší BMI (optimální rozsah 30–35 kg/m ²) byl spojen s nižší úmrtností a nižším počtem hospitalizací. Úbytek hmotnosti (ale ne vzestup) byl prediktivní pro zvýšenou úmrtnost.

BMI – body mass index HR – hazard ratio/poměr rizik RR – relative risk/relativní riziko 95% CI – 95% confidence interval/interval spolehlivosti

a snad se rovněž podílejí na transformaci bílých tukových buněk na hnědé, resp. béžové, které vydávají více energie a jsou blízké svalovým buňkám.

Nově popsanou látkou je tzv. TSC36, extracelulární glykoprotein z rodiny folistatinů, někdy označovaný jako Fstl1 [3,12]. Jde o myokin s protizánětlivým účinkem navozující také hypertrofii po ischemii. Je detekovatelný v oběhu, ale zároveň je exprimován a sekretován i v myokardu. V experimentu je sekrece zvýšena i po infarktu myokardu. Pravděpodobně je to dnes jediný myokin kardiálního původu, pokud do této kategorie nezařazujeme i natriuretické peptidy.

Jiným nízkomolekulárním myokinem je β -aminoizomáselná kyselina (BAIBA). Mění tukové buňky na hnědé a je schopna bránit tukové infiltraci jater a dalších orgánů včetně myokardu [11].

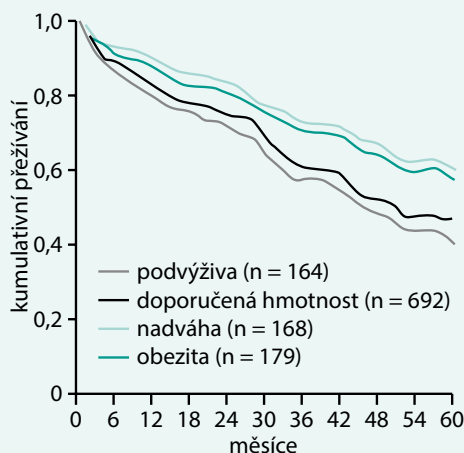
U ostatních z více než stovky známých myokinů nejsou vztahy k fyziologii myokardu či k onemocněním myokardu popsány, dominuje jejich systémový protizánětlivý účinek, který vysvětluje velký význam pohybu v prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Perikardiální a epikardiální tuk

Již několik let se na kardiologických sjezdech objevují přednášky o perikardiálním a epikardiálním tuku a jeho významu. Epikardiální tuk má na myokard pravděpodobně spíše vlivy protektivní. I tento tuk může podléhat zánětu a produkovat i faktory myokard poškozující. Vztah zejména množství epikardiálního tuku k postižení koronárních tepen a srdce je spíše patogenní.

Na velkém souboru více než 3 000 jedinců [8] bylo zjištěno, že koronární kalcifikace koreluje s kvantem perikardiálního tuku a že korelace predikuje další rozvoj aterosklerózy u osob s nízkým počtem kalcifikací na počátku sledování.

Graf 1. Kumulatívní přežívání pacientů se srdečním selháním – vliv paradoxu obezity
Upraveno podle [2].



Epikardiální tuk má pravděpodobně u osob s koronární aterosklerózou jinou kvalitu [15]. Sekretuje prozánětlivé adipokiny a má i vyšší infiltraci makrofágy a lymfocyty. Za fyziologické funkce epikardiálního tuku se pokládá i ochrana koronárních arterií před tenzí, torzí a teplem. Tukové buňky jsou zde pravděpodobně i energetickou zásobou pro myokard.

Závěr

Téma vztahu onemocnění srdce a obezity je zajímavé, plně nejasností a je stále intenzivně zkoumáno. Dnes rozhodně platí, že obezita přináší více komplikace metabolické a onkologické než kardiovaskulární a přesné rozdělení, jak patogenně či ochranně může v kardiologii působit tuková tkáň, vyžadují ještě další výzkum. Rozhodně však lze uzavřít, že tuk, jak celkový, tak v okolí srdce, může za určitých okolností srdci i prospívat. Zatím chybí metody, které by měřily konkrétní funkční stav a vlastnosti tukové tkáně u jednotlivých onemocnění srdce. Také by jednou bylo vhodné kvantifikovat vliv paradoxu obezity. Pro klinickou praxi je zatím nejdůležitější prevence komplikací obezity včetně těch kardiovaskulárních komplikací pohybem. Vhodné je také přihlížení k možnému paradoxu obezity u obézních, jejichž životní prognózu by mohl kliník s ohledem na obezitu pokládat za špatnou. Proto je dnes z kardiologického hlediska třeba léčit nemocné důsledně bez ohledu na jejich BMI, a i tak je pravděpodobné, že obézní mohou mít v některých situacích lepší prognózu než štíhlí.

Literatura

1. Ardestani A, Hoffman HJ, Cooper HA. Obesity and outcomes among patients with established atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010; 106(3): 369–373.
2. Artham SM, Lavie CJ, Milani RV et al. Obesity and hypertension, heart failure, and coronary heart disease-risk factor, paradox, and recommendations for weight loss. *Ochsner J* 2009; 9(3):124–132.
3. Cherian S, Lопасchuk GD, Carvalho E. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303(8): E937–E949.
4. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 683–689.
5. Jee SH, Sull JW, Park J et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006; 355(8): 779–787.
6. Kim TH, Park J, Park JK et al. Pericardial fat volume is associated with clinical recurrence after catheter ablation for persistent atrial fibrillation, but not paroxysmal atrial fibrillation: An analysis of over 600-patients. *Int J Cardiol* 2014; 176(3): 841–846.
7. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W et al. The obesity paradox in chronic disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; 3(1): 1–4.
8. Mahabadi AA, Lehmann N, Kalsch H et al. Association of epicardial adipose tissue with progression of coronary artery calcification is more pronounced in the early phase of atherosclerosis: results from the Heinz Nixdorf recall study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7(9): 909–916.
9. Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol* 2013; 3(3): 1337–1362.
10. Reis JP, Allen N, Gibbs BB et al. Association of the degree of adiposity and duration of obesity with measures of cardiac structure

and function: The CARDIA Study. *Obesity* (Silver Spring) 2014; 22(11):2434–2440.

11. Roberts LD, Boström P, O'Sullivan JF et al. β -Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic β -oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. *Cell Metab* 2014; 19(1): 96–108.

12. Shaw KA, Edelman AB. Obesity and oral contraceptives. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27(1): 55–65.

13. Svačina Š. *Obezitologie a teorie metabolického syndromu*. Triton: Praha 2013. ISBN 978–80–7387–678–4.

14. Walsh K. Adipokines, myokines and cardiovascular disease. *Circ J* 2009; 73(1): 13–18.

15. Yamada H, Sata M. The role of pericardial fat: The good, the bad and the ugly. *J Cardiol* 2014; pii S0914–5087(14)00203–2. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.07.004>>.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

✉ stepan.svacina@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 2. 11. 2014

Přijato po recenzi 13. 11. 2014



Záštita nad kolokviem převzaly: Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy ČR | Ministerstvo zdravotnictví ČR
Česká onkologická společnost ČLS JEP | Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP
Česká urologická společnost ČLS JEP | Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP

1. LF UK a Onkologická klinika VFN pořádají
ve spolupráci s 2. a 3. LF UK

„6. pražské mezioborové onkologické kolokvium“

21. - 23. leden 2015
Clarion Congress Hotel Prague ****
Freyova 33, Praha 9, Česká republika

Témata pro šestý ročník kolokvia:

Středa 21. 1. 2015
• ASCO GI

Čtvrtek 22. 1. 2015
• Karcinom prsu
• Kolorektální karcinom
• Genomika, imunoterapie
• Cílená léčba lymfomů

Pátek 23. 1. 2015
• Karcinom prostaty
• Onkogynologie
• Karcinom plic

Paralelní sekce
Neuroonkologická
Sesterská
Paliativní

V rámci kolokvia bude opět probíhat posterová sekce. Autoři posterů se mohou zabývat problematikou i mimo stanovená témata. | Vzdělávací akce bude zařazena do systému celoživotního vzdělávání lékařských a ne lékařských pracovníků a ohodnocena kredity.

we make media

Organizátor:
We Make Media, s. r. o. / tel.: +420 778 476 475
e-mail: info@wemakemedia.cz / www.PragueONCO.cz

Diamantový partner:



Generální partner: