

PREDIKCE A PREVENCE KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA OBEZITY, PERSONALIZOVANÁ LÉČBA OBEZITY

Š. Svačina

Souhrn

Obezita přináší významné kardiovaskulární riziko zejména cestou svých komplikací. Riziko detekujeme pomocí složek metabolického syndromu. Nejvýznamnější redukci kardiovaskulárního rizika navozují fyzická aktivita a prevence diabetu. Personalizovaná medicína v léčbě obezity se opírá zatím jen o klinické faktory a detekce rizikových genů nemá zatím větší význam.

Klíčová slova

kardiovaskulární riziko obezity – prevence diabetu – fyzická aktivita – léčba diabetu – metabolický syndrom

Abstract

Prediction and prevention of cardiovascular risk of obesity, personalized obesity treatment.

Obesity carries a significant cardiovascular risk, in particular as obesity-related complications. This risk can be detected by means of metabolic syndrome components. Physical activity and diabetes prevention are the major elements that can help reduce cardiovascular risk. Personalized medicine in obesity treatment has been based on clinical factors only and the detection of risk genes has not been of any major importance yet.

Keywords

cardiovascular risk of obesity – diabetes prevention – physical activity – diabetes treatment – metabolic syndrome

Úvod

Pojem personalizovaná medicína je dáván do souvislosti zejména s genetickými faktory. V případě obezity se vždy tvrdilo, že je přibližně z poloviny způsobena geneticky a z poloviny prostředím. Genetické vlivy se v rodinách metodami populační genetiky špatně zkoumají, neboť v rodinách se dědí nejen geny, ale i kuchařky. Rodinné vlivy na vaření a spektrum konzumovaných potravin se přenáší více ze strany matky. Z populačního hlediska lze zmínit pouze studie s dvojčaty adoptovanými do různých rodin. Jsou však již starší a pocházejí z dob ještě před vnikem tzv. toxického prostředí, kdy celé populace jsou vystaveny enormnímu přejídání a absenci pohybu. Snaha najít geny obezity byla zatím marná. Novináře zaujal nejvíce gen *FTO*. Zvyšuje však riziko obezity jen nepatrně, podle hezké přednášky o genetice obezity na předloňském Evropském obezitologickém kongresu posouvá tzv. ROC křivku jen o 1–2 % vůči rozhodování házením mincí. Přesto je velmi důležité rizika obezity předikovat, a tak léčbu obezity personalizovat.

Komplikace obezity

Hmotnost sama vyvolává tzv. komplikace mechanické – patří k nim nemoci z přetížení kloubů a páteře, dále dušnost a částečně i hypertrofie srdce (zčásti je vyvolána hypertenzí obézních) a syndrom spánkové apnoe. Výskyt těchto komplikací bývá významnou motivací k redukci hmotnosti. Pro ústup obtíží a projevů mechanických komplikací bývá nutná výrazná redukce hmotnosti.

Ostatní komplikace řadíme mezi komplikace metabolické. Jsou vázány především na tzv. metabolický syndrom [1]. Pro ústup většiny jejich projevů obvykle stačí redukce hmotnosti o 5–10 %.

Metabolické komplikace obezity vyvolávají například:

a) Hormony tukové tkáně – adipokiny (např. vztah k sympatikotonii, hypertenzi, inzulinorezistenci, diabetu, dyslipidemii, ateroskleróze, kancerogeneze).

b) Syndrom ektopického ukládání tuku [2] se steatózou jaterní, svalovou, steatózou pankreatu

a dalších orgánů. Dnes víme, že tato tzv. „obezita orgánů“ je stejně významná jako obezita celého organismu. Lokální tukové buňky se podílejí na dysfunkci orgánů mimo jiné např. lokální produkcí adipokininů. Periadventiciální tuk se například podílí na rozvoji hypertenze i aterosklerózy.

c) Systémový zánět stimulovaný také produkty tukové tkáně, které pocházejí z dysfunkčních či apoptotických adipocytů či z krevních elementů infiltrujících tukovou tkáň.

d) Inzulinorezistence tukové tkáně, hyperinzulinemie a vyšší produkce lipidů.

Je logické, že obezita výrazně zkracuje život zejména po vzniku komplikujících onemocnění. Komplikace se navíc kumulují a konkrétní obézní jedinec má pak ve finálních fázích života obvykle mnoho závažných nemocnění, která limitují život.

Obezita a mortalita

Studie ukazující přímý vztah obezity k mortalitě musí mít tedy delší trvání. Lze je rozdělit na studie observační – prokazující vztah body mass indexu (BMI) k mortalitě – a na studie intervenční – prokazující vliv konkrétní léčby obezity na snížení mortality. Snížení mortality nebylo dosud prokázáno po žádném antiobezitiku a snížení mortality přesahující výrazně podle různých studií i 50 % bylo prokázáno po bariatrických chirurgických výkonech.

V observačních studiích byl již v minulosti opakovaně prokázán vztah BMI a mortality tvaru J křivky [3,4]. Mortalita je obvykle vztahována k normálnímu BMI 20–25. Mírně zvýšenou mortalitu mají osoby s BMI pod 20 (krátké rameno J), od 25 pak mortalita stoupá postupně již od pásma nadváhy a při obezitě III. stupně s BMI nad 40 bývá 3–4krát vyšší (dlouhé

rameno J). Tato fakta potvrdily i dvě publikované studie. Jee et al sledovali 1,25 milionu Korejců ve věku 30 až 90 let. Studie prokázala uvedený J tvar křivky u mužů i žen kuřáků i nekuřáků. Podobné zvýšení mortality se vzestupem BMI prokázali i u úmrtí na kardiovaskulární onemocnění a nádory. Riziko mortality nemělo přitom J zakřivení při nízkém BMI. V případě úmrtí na respirační onemocnění má křivka naopak invertovaný tvar a s BMI mortalita klesá.

Je přitom zajímavé, že po adjustaci na kouření a fyzickou aktivitu mírná závislost mortality na BMI zůstává. Po další adjustaci na glykemii, cholesterol a krevní tlak závislost mortality na BMI mizí zcela u žen a u mužů je mírně signifikantně zvýšena až od BMI 32. S BMI je spojen tzv. metabolický syndrom, a rizika BMI jsou tak pravděpodobně ovlivněna především jeho složkami.

Americká studie Adamse et al [4] sledovala půl milionu Američanů a během studie zamřelo 40 000 mužů a 20 000 žen. Mortaltní riziko je u osob s nadváhou vyšší o cca 20–40 % a u osob s obezitou 2–3krát, tedy o 100 až 200 %. Při BMI nad 40 pak dokonce více než 4krát. Ve vyšších věkových skupinách je závislost rizika na BMI o trochu méně vyjádřená. Tato studie nebyla tak podrobně adjustována na další faktory jako studie výše uvedené. V sedmileté Botnia Study adjustované na další kardiovaskulární rizikové faktory neměla obezita rovněž žádný vliv na kardiovaskulární mortalitu.

Z uvedených studií lze přesvědčivě říci, že se stoupajícím BMI stoupá mortaltní riziko. Pravděpodobně však působí především komplikace obezity, jako jsou hypertenze či diabetes. Po adjustaci na ně není vztah BMI k mortalitě obvykle významný.

Pravděpodobně ještě větší vazbu než BMI má na mortalitu obvod pasu. Další studie ukázaly větší mortalitu ve vazbě na obvod pasu než na BMI u mužů i žen. U žen navíc nebyla vazba mortality na BMI ani prokazatelná. Tyto výsledky ukazují na jedné straně obrovský negativní vliv abdominální kumulace tuku na prognózu obezích, i zde však jde pravděpodobně především o vazbu obvodu pasu na závažné komplikace obezity diabetes, dyslipidemii a hypertenzi.

Existuje ovšem i možnost, že obezita zlepšuje životní prognózu za některých situací – tento jev bývá označován jako paradox obezity. Obezita může zlepšovat prognózu u specifických populací (studie amerických veteránů) a také u pacientů s respiračním onemocněním, s renálním a srdečním selháním.

Mortalita obezích je dána především kardiovaskulárními a méně pak onkologickými riziky.

Pojem metabolický syndrom

V červnu 2008 tomu už bylo 20 let, co Gerald Reaven na Americkém diabetologickém kongresu v tzv. Bantingově přednášce poprvé použil tento termín.

Hypertenze, cukrovka, dyslipoproteinemie a obezita patří k nejčastějším onemocněním v celém světě. Komplex těchto onemocnění byl v 80. letech označen Kaplanem jako tzv. smrtící čtveřice či smrtící kvarteto. Společný výskyt těchto onemocnění se dnes nazývá metabolický syndrom.

Hlavním důsledkem těchto onemocnění a příčinou úmrtí na ně je ateroskleróza. Mají vztah i k dalším závažným onemocněním, např. k výskytu nádorů.

V minulosti se pokládala jedna složka tohoto syndromu za příčinu a jiná za následek. Dodnes mnoho lékařů například pokládá obezitu za typický rizikový faktor diabetu. Skutečně platí, že čím vyšší je stupeň obezity, tím vyšší je výskyt cukrovky 2. typu. Tato skutečnost má však dnes jiný charakter, než je klasické pojetí rizikového faktoru, kdy např. kouření či hypercholesterolemie jsou příčinou a ischemická choroba srdeční je jejich následkem. Obezita je však v části případů projevem stejného genetického základu jako diabetes mellitus. Ve středním věku tloustne ten, kdo v sobě má genetické vlohy pro cukrovku 2. typu. Obezita je tedy často indikátorem toho, že daný jedinec v sobě předpoklady pro diabetes 2. typu má. Nejde tedy o vztah příčina-následek, ale o jedno onemocnění, které v komplikovaných patogenetických vztazích vede k vyjádření tu jednoho, tu jiných jevů v různém pořadí. Podobné vztahy – bez jasného určení, co je příčina a co následek – existují i mezi dalšími složkami metabolického syndromu.

Metabolický syndrom je hlavní aterogenní syndrom v naší populaci. Je to jedno z nejčastějších onemocnění na světě a lze ho nepochybně oprávněně nazvat nemocí přelomu druhého a třetího tisíciletí.

Jak individualizovat kardiovaskulární riziko obezích

Jednou z cest, jak individualizovat kardiovaskulární riziko obezích, je časné detekovat složky metabolického syndromu. To znamená měřit obvod pasu a včas se pokusit o dietní redukci. Včas zachytit a léčit hypertenzi a dyslipidemii. Ještě důležitější je však pravidelná fyzická aktivita. Ta nejvíce snižuje kardiovaskulární riziko obezích a edukačně je vhodné užívat známý závěr studie Leea et al [5], že kardiovaskulární prognózu má lepší obezní sportovec (fit-fat) než

štlhlý nesportovec (unfit-unfat). Existuje však ještě významnější faktor v predikci kardiovaskulárního rizika, a tím je predikce diabetu 2. typu.

Obezita a diabetes 2. typu

Diabetes 2. typu je nejzávažnější složkou metabolického syndromu. Nepostihuje všechny nemocné s metabolickým syndromem. Pro rozvoj diabetu 2. typu nestačí inzulinová rezistence, ale musí dojít k poruše sekrece inzulinu betabuňkou. Vzestup hmotnosti ve středním věku je velmi dobrým prediktorem vzniku diabetu 2. typu. Z hlediska personalizované medicíny by bylo optimální znát geny, které vznik diabetu 2. typu predikují. I když řadu kandidátních genů známe, jejich praktický klinický význam je zatím nulový.

Diskutováno je mnoho patogenetických mechanismů, proč diabetes vzniká, mimo jiné tzv. lipotoxická – poškození betabuňek lipidů. Významná je inzulinorezistence samotných betabuňek. Vyplavený inzulin sám podporuje sekreci dalších molekul inzulinu. Tzv. myš BIRKO (beta cell, inzulin receptor knockout mouse) má typický diabetes 2. typu s poruchou časné fáze sekrece inzulinu.

Hlavní cestou od metabolického syndromu obvykle přes androidní obezitu k diabetu je cesta od inzulinorezistence k vyjádření dalších složek metabolického syndromu až k nejzávažnější komplikaci nebo součásti metabolického syndromu, k poruše glykoregulace. V předdiabetickém stadiu postupně vzniká vysoká oxidace lipidů, která je pak u diabetiků mírně vyšší bazálně a trvale zvýšená během oGTT. Lipolýza je stále méně supresibilní. S rozvojem diabetu stoupá oxidace lipidů a klesá schopnost ukládání glukózy. Při rozvoji k diabetu pak stoupá také utilizace bílkovin bazálně a lipidů bazálně i během oGTT.

Prevence diabetu [6] je ještě významnějším opatřením u obezích než redukce hmotnosti. Jak již bylo uvedeno, je kardiovaskulární riziko diabetika asi 4krát vyšší než u pacienta s obezitou, a proto může zábrana vzniku diabetu významně ovlivnit život obezního. Dnes existují efektivní strategie na předcházení diabetu 2. typu. Velmi omezené je předcházení diabetu 1. typu.

U diabetu 2. typu jsou velmi významné preventivní strategie – snižují výskyt diabetu o 30–50 %. K těmto opatřením patří:

- vyšší fyzická aktivita,
- redukce hmotnosti alespoň o 5–10 %,
- omezení příjmu živočišných tuků,
- omezení příjmu druhotně zpracovaného masa (uzeniny, paštiky, mleté maso),
- zvýšení příjmu rostlinných tuků, ořechů, ryb.

Riziko diabetu 2. typu významně snižuje příjem kávy a malých dávek alkoholu.

Významný je vliv farmakoterapie na snížení výskytu diabetu 2. typu. Až o 30 % nižší je výskyt diabetu u hypertoniků léčených ACE inhibitory a o 10–25 % u hypertoniků léčených sartany.

Byly provedeny čtyři preventivní lékové studie s podáním metforminu, akarbózy, orlistatu a rosiglitazonu u obézních nediabetiků. Největší efekt na prevenci diabetu měla nedávno uzavřená studie ACT NOW s pioglitazonem. Všechny léky snížily výrazně výskyt diabetu 2. typu. Nikde ve světě však zatím není jejich preventivní podání hrazeno pojišťovnami.

Diabetes 2. typu je onemocnění, kterému lze předcházet, pozornost je třeba věnovat všem obézním a zejména těm, kteří mají diabetes v rodinné anamnéze.

Kardiovaskulární riziko snižuje komplexní léčba diabetika – sem patří léčba dyslipidemie a hypertenze. Důsledně léčíme i makro- a mikrovaskulární komplikace diabetu [7]. Antihyperglykemická léčba [8,9] je velmi důležitá zejména v prvních letech po vzniku onemocnění [10]. V posledních letech začaly být používány i nové skupiny antidiabetik působících tzv. inkretinovým mechanismem [11]. Ty mají velmi pravděpodobně pozitivní kardiovaskulární účinky.

Personalizovaná léčba obezity

Tento přístup k léčbě obézních existoval vždy. Pro úspěch léčby je důležitá psychologická diagnostika. Řada nemocných se nehodí pro bariatrické výkony. Orlistat se hodí prakticky pro všechny nemocné. U nemocných, kteří nedokážou držet dietu, podání orlistatu samo edukuje jedince k omezení tuku, který vyvolává trávicí obtíže. Centrálně působící antiobezitika se hodila pro nemocné zajiřující stres. Po stažení

sibutraminu z trhu v léčbě u toho typu nemocných nemáme náhradu. Další centrálně působící antiobezitika jsou ve vývoji. Z bariatrických výkonů [12] volíme u spolupracujících nemocných jakýkoli typ výkonu, u nemocných neschopných spolupráce pak spíše metody bypassové. Ty mohou být používány u dvou ve svém chování si blízkých typů nemocných – obézních podnikatelů, kteří na sebe nemají čas, a obézních s oligofrenií neschopných limitovat příjem. Dobré výsledky s bypassovými výkony máme např. u nemocných se syndromem Prader-Willy [13].

Závěr

Jak tedy individualizovat léčbu v redukci kardiovaskulárního rizika:

- 1) Opatření dnes obvykle málo individualizujeme. Fyzickou aktivitu doporučujeme každému, i když pravděpodobně rovněž existují jedinci, u nichž profit z pohybu je nižší či vyšší. Přesvědčit k pravidelné fyzické aktivitě lze prakticky jen nemocné, kteří v mládí sportovali.
- 2) Druhým nejdůležitějším opatřením je prevence diabetu u obézních, v ideálním případě by mohla být uplatňována jen tam, kde je riziko jisté. To nastane, až zachytíme vhodné genetické markery diabetu 2. typu.
- 3) Časně detekujeme a léčíme složky metabolického syndromu.

Při uplatnění všech těchto tří postupů by bylo kardiovaskulární riziko obezity pravděpodobně minimální.

Literatura

1. Byrne CD, Wild SH (eds). The metabolic syndrome. Chichester: John Wiley 2007.
2. Fantuzzi C, Mazzone T (eds). Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease. 1st ed. Totowa: Humana Press 2007.

3. Jee SH, Sull JW, Park J et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006; 355: 779–787.

4. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355: 763–778.

5. Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 373–380.

6. Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Praha: Triton 2008.

7. Šmahelová A. Konzervativní léčba diabetické mikroangiopatie a makroangiopatie. *Čas Lék Čes* 2009; 148: 72–77.

8. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 298–304.

9. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151: 394–403.

10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.

11. Haluzík M, Svačina Š. Inkretinová léčba diabetu. Praha: Mladá Fronta 2010.

12. Fried M a kol. Bariatrická a metabolická chirurgie. 1. vyd. Praha: Mladá Fronta 2011.

13. Svačina Š a kol. Poruchy metabolismu a výživy. 1. vyd. Praha: Galén 2010.

Doručeno do redakce 15. 2. 2011

Přijato po recenzi 21. 2. 2011

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

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

svacinas@lf1.cuni.cz