

# Vzťah medzi nadhmotnosťou a obezitou s vývojom kardiovaskulárnych ochorení

## Relationship between overweight and obesity with the development of cardiovascular diseases

Ján Murín<sup>1</sup>, Ľudovít Gašpar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

<sup>2</sup>Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie (Piešťany) Univerzity sv. Cyrila a Metoda v Trnave

✉ **prof. MUDr. Ján Murín, CSc.** | jan.murin@gmail.com | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 30. 3. 2020

Prijaté po recenzii 24. 4. 2020

### Abstrakt

Prevalencia nadhmotnosti a obezity vo svete i u nás ohromne stúpa. Naprostá väčšina úmrtí v súvislosti s nadhmotnosťou a obezitou je kardiovaskulárneho (KV) pôvodu. Viaceré štúdie preukázali asociáciu medzi vzostupom výskytu nadhmotnosti a obezity s ischemickou chorobou srdca; asociácia s inými kardiovaskulárnymi ochoreniami (KVO) je menej dokladovaná. Analýza švédskych autorov štúdie s mendelovským randomizačným prístupom prešetrovala asociáciu nadhmotnosti/obezity (podľa BMI) s viacerými KVO, pričom použili genetické dáta Biobanky vo Veľkej Británii – súbor 367 703 osôb vo veku 40–69 rokov. Obdobím zberu dát boli roky 2006–2010. Priemerný vek súboru bol 57 rokov, mužov bolo 46 %, fajčiarov 10,3 %. Zhodnotili 96 SNPs (genetické údaje, Single Nucleotide Proteins), ktoré vysvetlili 1,6% variabilitu v BMI a 0,8% variabilitu charakteristiky tukového tkaniva. Geneticky ovplyvnený BMI významne a pozitívne asocioval s 8 KVO: najvýraznejšie so stenózou aortálnej chlopne (relatívne riziko 1,13), potom so srdcovým zlyhávaním (RR 1,12), s hlbokou venóznou trombózou a s artériovou hypertenziou (obe ochorenia s RR 1,10), ostatné ochorenia od RR 1,07 a menej. Novým poznatkom tejto analýzy je skutočnosť, že nadhmotnosť a obezita významne podporujú vznik stenózy aortálnej chlopne.

**Kľúčové slová:** genetická analýza – kardiovaskulárne ochorenia – nadváha – obezita

### Abstract

Prevalence of overweight and obesity are increasing in the world and also in our country. Most of mortality cases in overweight and obese people is of cardiovascular (CV) origin. Some studies documented association of overweight and obesity increase with ischemic heart disease, but less so with other CV diseases. Analysis of Swedish authors of a study with Mendelian randomized character discovered association of overweight/obesity (BMI parameter) with some CV diseases by using genetic data from Biobank in UK – population of 367 703 people in the age group 40–69 ys, data during time period 2006–2010 ys. Mean age was 57 ys, 46% males, 10.3% smokers. They used 96 SNPs (genetic data, Single Nucleotide Proteins) and were able to document here 1.6% variability in BMI and 0.8% variability of characteristics of fat tissue. Genetically documented variability of BMI significantly and positively associated with 8 CV diseases: most significantly with aortic valve stenosis (relative risk: 1.13), then with heart failure (RR:1.12), and with deep venous thrombosis and hypertension (both with RR:1.10), other diseases with RR 1.07 and less, but also significant. The new result of this analysis is the documentation that overweight and obesity support development of aortic valve stenosis.

**Key words:** cardiovascular diseases – genetic analysis – obesity – overweight

## Úvod

Obezita je chronický klinický stav, ktorý je výsledkom genetických, metabolických, enviromentálnych a behaviorálnych faktorov a je spojená so zvýšenou morbiditou a mortalitou. Vo väčšine prípadov je to dôsledok dlhodobej chronickej energetickej nerovnováhy pri zvýšenom energetickom príjme a zníženom energetickom výdaji. Obezita je charakterizovaná akumuláciou tuku s mnohopočetnými orgánovo-špecifickými patologickými následkami, ktoré významne ovplyvňujú ako morbiditu, tak aj kvalitu a dĺžku života obézneho jedinca. Prevalencia osôb so zvýšeným BMI (body mass indexom) vo svete i u nás neustále stúpa [1]. Nesprávne stravovacie návyky so zvýšeným BMI, fajčenie, artériová hypertenzia, nadmerná konzumácia alkoholu, užívanie drog patria k vedúcim príčinám zvýšenej morbidity a mortality [2]. Z viacerých epidemiologických štúdií je známe, že obezita je spojená s vyššou úmrtnosťou a odhaduje sa, že 30–40 % celkovej úmrtnosti je spojenej s obezitou. Vzťah medzi hmotnosťou a úmrtnosťou má tvar krivky „J“, teda osoby s nízkou hmotnosťou (BMI < 19 kg/m<sup>2</sup>) a naopak s vysokou hmotnosťou (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) majú vyššiu úmrtnosť než osoby s BMI 19–25 kg/m<sup>2</sup> [3,4,5]. Súvislosť medzi nárastom BMI a mortalitou dokumentuje metaanalýza 239 prospektívnych štúdií [6]. U oboch pohlaví sa najnižšia mortalita zistila pri BMI 22,5–25 kg/m<sup>2</sup>. Vo všetkých vekových kategóriách 35–59 rokov, 60–69 rokov, 70–79 rokov a 80–89 rokov sa zistil výrazný nárast mortality u osôb s BMI 25–50 kg/m<sup>2</sup>. BMI takmer lineárne súvisel so systolickým a diastolickým tlakom krvi. Obezita bola významne spojená i s diabetom. To vysvetľuje súvislosť BMI a nárastu počtu úmrtí z dôvodu koronárnej choroby srdca so 40% nárastom mortality pre ICHS na nárast BMI o každých 5 kg/m<sup>2</sup>. Asi dve tretiny úmrtí, zapríčinených zvýšeným výskytom nadváhy/obezity, sú kardiovaskulárne (KV) úmrtia [1]. Táto asociácia medzi vzostupom výskytu nadhmotnosti/obezity a ischemickou chorobou srdca (ICHS) bola v štúdiách opakovane potvrdená, ale asociácia s inými kardiovaskulárnymi (KVO) ochoreniami je v tomto smere menej dokladovaná [7,8,9,10]. Výsledky observačných štúdií však napovedajú o asociácii nadhmotnosti/obezity i s ďalšími KVO [11,12,13]. Švédski autori [14] využili vo svojej analýze mendelovský randomizačný prístup, aby sa bližšie pozreli na asociáciu nadhmotnosti/obezity (podľa BMI, čo definuje u osoby stav jej adipozity) s viacerými KVO. A získali pozoruhodné výsledky.

## Charakter analýzy

Mendelovská randomizácia je epidemiologickou metódou, ktorá zohľadňuje genetické varianty (obvykle SNPs – Single Nucleotide Polymorphisms) istých KVO (stavov) v asociácii s modifikovateľným rizikovým faktorom, akým je napríklad aj BMI [15]. Autori získali genetické údaje z Biobanky vo Veľkej Británii (UK) [16], ktoré sa utvárali v rokoch 2006–2010. Do analýzy zahrnuli len príslušníkov kaukazoidnej populácie narodených vo Veľkej Británii. Analyzovaný súbor tvorilo 367 703 osôb

vo veku 40–69 rokov: z elektronických medicínskych údajov mali potrebné klinické informácie a KVO vzťahovali so SNPs (pričom genetické údaje boli asociované s BMI) a využili tu získané skúsenosti z inej metaanalýzy [17], kde táto UK Biobanka v metaanalýze zahrnutá nebola. Zohľadnili celkovo 96 SNPs (polymorfizmov).

## Výsledky analýzy a poslanstvo štúdie

Priemerný vek horevedeného súboru bol 57,2 rokov a 46 % osôb boli muži. Fajčiarov bolo 10,3 % a užívajúcich alkohol 93,4 %. Spomínaných 96 SNPs (genetických údajov o BMI) vedelo vysvetliť 1,6% variabilitu v BMI, no a 82 SNPs vedelo vysvetliť 0,8% variabilitu v tukovom indexe (fat mass index) a 0,7% variabilitu v indexe netukovej váhy/hmotnosti (fat-free mass index).

Geneticky ovplyvnený BMI významne a pozitívne asocioval s 8 (zo 14) KVO: s aortálnou chlopňovou stenózou (RR: 1,13; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m<sup>2</sup>), so srdcovým zlyhávaním (RR: 1,12; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m<sup>2</sup>), s hlbokou venóznou trombózou (RR: 1,10; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m<sup>2</sup>), s hypertenziou (RR: 1,10; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m<sup>2</sup>), s periférnym arteriálnym ochorením (RR: 1,07; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m<sup>2</sup>), s ischemickou chorobou srdca (RR: 1,07; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m<sup>2</sup>), s predsieňovou fibriláciou (RR: 1,07; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m<sup>2</sup>) a s pľúcnou embolizáciou (RR: 1,06; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m<sup>2</sup>). Hraničný (štatisticky) bol vzťah nárastu BMI k subarahnoidálnemu krvácaniu, ale nenašiel sa vzťah k aortálnej aneurizme, ischemickej cievnnej mozgovej príhode či tranzitórnej ataku a ani ku intracerebrálnej hemorágii.

Autori realizovali aj analýzu vzťahu masy tuku v tele (fat mass) oproti spomínaným KVO a našli ich pozitívny vzťah u 9 zo 14 ochorení (pribudli ischemická mozgová príhoda a tranzitórny ischemický atak). Analýza vzťahu „fat-free mass“ (bez tuku) asociovala s ochoreniami inverzne.

Štúdia analyzovala kauzálnu úlohu BMI (a zloženia tela z hľadiska prítomnosti tuku) pri vzniku viacerých KVO. Preukázala, že vyšší BMI a vyšší tukový index hmotnosti zvyšujú KV-riziko pre vznik mnohých KVO. Novšou skutočnosťou je, že osobitne vznik stenózy aortálnej chlopne je na čele týchto KVO. Je to v súlade i s ďalšími štúdiami [11,18,19], v ktorých sa tiež potvrdil skorší vývoj stenózy aortálnej chlopne s nárastom BMI. Vzťah vyššieho BMI so srdcovým zlyhávaním preukázala štúdia ENGAGE (19 384 osôb) [7], vzťah s venóznym tromboembolizmom INVENT štúdia (52 632 osôb) [20] a s periférnym arteriálnym ochorením čínska štúdia (11 477 dospelých) [21]. Potenciálne mechanizmy vzťahu BMI s KVO sú nasledovné:

- väčšia hypertrofia ľavej komory s nárastom BMI
- zvýšená sérová koncentrácia triacylglycerolov, glykémie, inzulinémie a IL6 (zápalového biomarkeru) – to všetko podporuje vývoj KVO [10]
- vývoj artériovej hypertenzie s nárastom BMI

Osoby s BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> majú v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou 2-násobne zvýšené riziko vývoja ar-

térovej hypertenzie. U každého druhého obézneho človeka sa v priebehu jeho života vyvinie artériová hypertenzia, takže artériová hypertenzia predstavuje s 50% výskytom najčastejšie sprievodné ochorenie obezity. Tukové tkanivo je i endokrinným orgánom. Syntetizuje a uvoľňuje viaceré špecifické komponenty, napr. kortizol, estrogén, leptín, adiponektín, rezistín, neesterifikované voľné mastné kyseliny, interleukín 6 (IL6), tumor necrosis factor alfa (TNFalfa), inhibítora aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1) a iné. Tieto sa potom spolupodieľajú na celkovom kardiometabolickom riziku u daného pacienta [22]. Tukové tkanivo je prostredníctvom viacerých mechanizmov priamo začlenené i do patogenézy artériovej hypertenzie. Tieto mechanizmy zahŕňajú alteráciu renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS), zvýšenie aktivity sympatikového nervového systému, inzulinovej rezistencie, leptínovej rezistencie, alteráciu koagulačných a zápalových faktorov s rozvojom endotelovej dysfunkcie. Aktivácia adipózneho RAAS je včlenená obzvlášť do vzniku a rozvoja hypertenzie pri centrálnom (viscerálnom) type obezity. Najmä pri tomto type obezity je zvýšená hladina plazmatického aldosterónu. Príčinou jeho zvýšenia môže byť produkcia potentných mineralokortikoidy uvoľňujúcich faktorov, alebo účinok oxidovaných zlúčenín kyseliny linolénovej na syntézu aldosterónu.

Výpovedná hodnota tejto štúdie spočíva i v tom, že sleduje jednu a tú istú populáciu osôb (geneticky i klinicky), nepreukázala sa prítomnosť „paradoxu obezity“, teda že obezita „chráni“ chorého pri vážnom ochorení! A analýza sa dotýkala osôb kaukazoidného pôvodu a Európanov. Netreba zabúdať i na to, že „genetické štúdie“ našli úlohu génov pri určovaní BMI, avšak úlohu tu hrajú aj faktory životného štýlu, napr. diéta a telesná aktivita [23]. Preto sa v prevencii nárastu BMI, ale i KVO zdôrazňuje význam racionálneho stravovania a telesnej aktivity [24]. Aj mierna redukcia telesnej hmotnosti môže vyvolať významnú redukciu aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón v cirkulácii a v tukovom tkanive. Strata hmotnosti o 5 % je spojená s redukciami hladín angiotenzinogenu o 27 %, renínu o 43 %, aldosterónu o 31 %, aktivity angiotenzín-konvertujúceho enzýmu o 12 % a expresie angiotenzinogenu v tukovom tkanive o 20 % [25]. Redukcia hmotnosti vedie tiež ku zlepšeniu endotelovej dysfunkcie, znižuje sympatickú nervovú aktivitu a zlepšuje funkciu baroreceptorov.

## Záver

Adipozita (vzostup BMI) asociuje s mnohými kardiovaskulárnymi ochoreniami, ale rozdielnou silou pôsobenia. Vieme, že vývoj KVO významne ovplyvňujú i deje metabolické (diabetes, diabezita a pod), a preto treba z dôvodov multifaktoriálnej a zložitej patofyziológie diabezity pristupovať ku prevencii a liečbe komplexne, počnúc globálnou populačnou stratégiou, cez individuálnu stratégiu vysokorizikového pacienta, až po sekundárnu a terciárnu prevenciu.

## Literatúra

1. Afshin A, Fofouzanfar MH, Reitsma MB et al. Health effect of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017; 377(1): 13–27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>>.
2. Steel N, Ford JA, Newton JN et al. Changes in health in the countries of the UK and 150 English Local Authority areas 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392(10158): 1647–1661. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32207-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32207-4)>.
3. Bhaskaran K, dos Santos-Silva I, Leon DA et al. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(12): 944–953. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30288-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30288-2)>.
4. Banach M, Aronow WS. Blood pressure J-curve, current concepts. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14(6): 556–566. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11906-012-0314-3>>.
5. Flegal K, Kit BK, Orpana H et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309(1): 71–82. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.113905>>.
6. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D et al. [Global BMI Mortality Collaboration]. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388(10046): 776–786. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1)>.
7. Hägg S, Fall T, Ploner A et al. [European Network for Genetic and Genomic Epidemiology (ENGAGE) Consortium]. Adiposity as a cause of cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2015; 44(2): 578–586. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyv094>>.
8. Dale CE, Fatemifar G, Palmer TM et al. Causal associations of adiposity and body fat distribution with coronary heart disease, stroke subtypes, and type 2 diabetes mellitus. A Mendelian randomization analysis. *Circulation* 2017; 135(24): 2373–2388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026560>>.
9. Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M et al. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach. *PLoS Med* 2012; 9(5): e1001212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001212>>.
10. Lyall DM, Celis-Morales C, Ward J et al. Association of body mass index with cardiometabolic disease the UK Biobank: a Mendelian randomization study. *JAMA Cardiol* 2017; 2(8): 882–889. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5804>>.
11. Eweborn GW, Schirmer H, Lunde P et al. Assessment of risk factors for developing incident aortic stenosis: the Trombos Study. *Eur J Epidemiol* 2014; 29(8): 567–575. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10654-014-9936-x>>.
12. Kroll, ME, Green J, Beral V et al. Adiposity and ischemic and hemorrhagic stroke: prospective study in women and meta-analysis. *Neurology* 2016; 87(14): 1473–1481. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000003171>>.
13. Stackelberg O, Björck M, Sadr-Azodi O et al. Obesity and abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2013; 100(3): 360–366. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.8983>>.
14. Larsson SC, Bäck M, Rees JMB, et al. Body mass index and body composition in relation to 14 cardiovascular conditions in UK Biobank: a Mendelian randomization study. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 21–226. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz388>>.
15. Davey Smith G, Ebrahim S. „Mendelian randomization“: can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003; 32(1): 1–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyg070>>.
16. Sudlow C, Gallacher J, Allen N et al. UK biobank an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med* 2015; 12(3): e1001779. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001779>>.

17. Locke AE, Dahali B, Berndt SI et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 2015; 518(7538): 197–206. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature14177>>.
18. Martinsson A, Ostling G, Persson M et al. Carotid plaque, intima-media thickness and incident aortic stenosis: a prospective cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(10): 2343–2348. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304015>>.
19. Larsson SC, Wolk A, Hakansson N, et al. Overall and abdominal obesity and incident aortic valve stenosis: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017; 38(28): 2192–2197. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx140>>.
20. Lindstrom S, Germain M, Crous-Bou M et al. Assessing the causal relationship between obesity and venous thromboembolism through a Mendelian Randomization study. *Hum Genet* 2017; 136(7): 897–902. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00439-017-1811-x>>.
21. Huang Y, Xu M, Xie L et al. Obesity and peripheral arterial disease: a Mendelian randomization analysis. *Atherosclerosis* 2016; 247: 218–224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.034>>.
22. Fábryová Ľ. Vzťah viscerálnej obezity ku kardiometabolickým faktorom. *Via Pract* 2008; 5(3): 122–125. Dostupné z WWW: <[http://www.viapractica.sk/index.php?page=pdf\\_view&pdf\\_id=3062&magazine\\_id=1](http://www.viapractica.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=3062&magazine_id=1)>.
23. Yang J, Bakshi A, Zhu Z et al. Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index. *Nat Genet* 2015; 47(10): 1114–1120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ng.3390>>.
24. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention: & Rehabilitation (EACRP). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>>.
25. Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K et al. Weight loss and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Hypertension* 2005; 45(3): 356–362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000154361.47683.d3>>.