

SZTANEK FERENC DR., JUHÁSZ IMRE DR., PARAGH GYÖRGY DR.

DEOEC Belgyógyászati Klinika, Debrecen

AZ OBESITAS PARADOXON JELENSÉGE SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI BETEGSÉGEKBEN, KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉGBEN ÉS 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN

AZ ELHÍZÁS A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI, A CEREBROVASKULÁRIS BETEGSÉGEK ÉS A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS KIALAKULÁSÁNAK FOKOZOTT KOCKÁZATÁVAL SZÖVŐDIK. SZÁMOS VIZSGÁLAT KEDVEZŐBB TÚLÉLÉSI ADATOKAT IGAZOLT KOSZORÚÉR-BETEGSÉG, SZÍVELÉGTELENSÉG ÉS KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉG ESETÉN AZ ELHÍZOTT ÉS TÚLSÚLYOS BETEGEK KÖRÉBEN A NORMÁL SÚLYÚAKHOZ KÉPEST. EZT AZ ELLENTMONDÁSOS MEGFIGYELÉST NEVEZIK „OBESITAS PARADOXONNAK”. JELEN CIKKÜNKBEN ÖSSZEFOGLALJUK A LEGFONTOSABB EREDMÉNYEKET EBEN A TÉMÁBAN, ÉS MEGPRÓBÁLJUK BEMUTATNI, HOGY A ZSÍRSZÖVET DISZFUNKCIÓJA MILYEN ÖSSZETETT MECHANIZMUSOK RÉVÉN OKOZHAT AZ ELHÍZÁSHOZ KAPCSOLÓDÓAN KÜLÖNBÖZŐ METABOLIKUS ELTÉRÉSEKET. ELSŐDLEGESEN A TESTSÚLY ÉS A KARDIOVASKULÁRIS BETEGSÉGEK KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉST ÉS ANNAK METABOLIKUS KONZEVENCIÁIT TEKINTJÜK ÁT, EMELLETT VIZSGÁLJUK AZ „OBESITAS PARADOXON” JELENSÉGÉT 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉGBEN IS.

Kulcsszavak: kardiovaszkuláris rizikó, elhízás, obesitas paradoxon, szívelégtelemény, krónikus veseelégtelenség, 2-es típusú diabetes mellitus

THE OBESITY PARADOXON PHENOMENON OF CARDIOVASCULAR DISEASE, CHRONIC RENAL FAILURE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS. OBESITY IS ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF DEVELOPING CARDIOVASCULAR DISEASE, STROKE AND TYPE 2 DIABETES. SEVERAL STUDIES HAVE DEMONSTRATED AN INVERSE RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY AND MORTALITY IN CORONARY ARTERY DISEASE, CONGESTIVE HEART FAILURE AND CHRONIC RENAL DISEASE, THIS FINDING IS KNOWN AS „THE OBESITY PARADOX”. IN THIS ARTICLE, WE INTEND TO SUMMARIZE SOME OF THE MOST IMPORTANT STUDIES THAT REVEAL A MULTIPLE AND COMPLEX MECHANISM TO EXPLAIN HOW ADIPOSE TISSUE DYSFUNCTION CONTRIBUTES TO OBESITY RELATED METABOLIC DISEASES. WE FOCUSED ON THE RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY AND CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND INVESTIGATED THE MECHANISMS INVOLVED IN THE METABOLIC CONSEQUENCES OF OBESITY. WE PROVIDE A REVIEW OF THE LATEST STUDIES ON NORMAL WEIGHT OBESITY AND THE OBESITY PARADOX IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

Keywords: cardiovascular risk, obesity, obesity paradox, congestive heart failure, chronic renal failure, type 2 diabetes mellitus

Világviszonylatban az elhízottak száma rohamosan növekszik („obesitas-epidémia”), ugyanakkor az elhízás az elsődleges megelőzhető halálzási oknak tekinthető a fej-

lett országokban. A WHO adatai szerint 2008-ban 1,4 milliárd felnőtt számított túlsúlyosnak, 500 millió fő pedig elhízottnak a világon (1). Egy magyarországi felmérés adatai alapján 2009-

ben a felnőtt lakosság 62%-a volt túlsúlyos és 29%-a elhízott. Az elhízás fokának megállapítására leggyakrabban a testtömegindexet (BMI) használjuk: a WHO meghatározása szerint

25-29,9 kg/m² közötti BMI értéknél túlsúlyt, 30-34,9 kg/m² BMI esetén mérsekelt, 35-39,9 kg/m² BMI között súlyos és 40 kg/m² BMI felett nagyon súlyos elhízást állapíthatunk meg. A normál testsúlyt 18,5-24,9 kg/m² közötti BMI-nél határozzuk meg, ez alatt pedig alultápláltságról beszélünk (2). A megnövekedett testtömeg szövődményeként kialakuló szív- és érrendszeri betegségek, a szívélgtelenség, a 2-es típusú diabetes mellitus, valamint egyes daganatos betegségek igazoltan csökkentik az átlagnépesség várható élet-tartamát (3). Az utóbbi évtizedben azonban számos vizsgálat kedvezőbb túlélési adatokat igazolt bizonyos krónikus betegségek esetén elhízott és túlsúlyos betegek körében a normál súlyúakhoz képest. Ezt az ellentmondásos megfigyelést nevezzük obesitas paradoxonnak vagy reverz epidemiológiának, amit először hemodializált, krónikus veseelégtelen betegeknél írtak le (4). Hasonló összefüggést találtak szívélgtelenségben (5) és koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél (6), stroke-on átesetteknél (7) és perifériás érbetegségben (8), sőt az elmúlt években több tanulmány felvetette az elhízottak túlélési paradoxonját 2-es típusú cukorbetegségben is (9, 10). Munkánk célja az említett népbetegségek és a megfigyelt obesitas paradoxon közötti összefüggések vizsgálatával foglalkozó legfontosabb irodalmi adatok áttekintése, az eredmények értékelése és lehetséges magyarázatok összefoglalása.

OBESITAS PARADOXON SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI BETEGSÉGEK BEN

Az obesitas paradoxon szempontjából a legtöbb hosszú távú vizsgálat a szív- és érrendszeri betegségek (szívelgtelenség, koszorúér-betegség, stroke, perifériás artériás érbetegség) és az elhízás kardiovaszkuláris mortalitásra kifejtett hatásának összehasonlításából született az elmúlt évtizedben. Egy 2004-ben közzétett vizsgálatban az összhálózás és a szív- és érrendszeri eredetű halálozás csökkenését figyelték meg a magasabb BMI függvényében (5). Ezt követően több munkacsoport igazolt alacsonyabb mortalitást mind akut, mind krónikus szívélgtelenségben. Lavie és munkatársai az igazolt

szisztolés diszfunkció okozta szívélgtelenségben szenvedő betegeknél a magasabb BMI-jű és nagyobb testszázalékú betegcsoportban kevesebb major kardiovaszkuláris eseményt észleltek és rámutattak arra, hogy a testszír mennyisége a túlélés szempontjából fontos prognosztikai tényező (11). Egy másik metaanalízisben, amelyben több mint 28 000 szívélgtelen beteg adatait elemezték, azt találták, hogy túlsúlyosokban és elhízottakban mind az összhálózás, mind a szív- és érrendszeri betegségekkel összefüggő halálozás alacsonyabb volt a normál súlyú egyénekhez képest. Az előbbi csoportban 19%-kal, az utóbbiban 40%-kal volt kisebb a kardiovaszkuláris események gyakorisága; míg a szív- és érrendszeri halálozás a túlsúlyosoknál 16%-kal, az elhízottaknál 30%-kal volt kedvezőbb a normális testsúlyú egyénekhez képest (12). Curtis és munkatársai több mint 7000 beteg mintegy 3 éves követése során kedvezőbb halálozási arányt találtak elhízott (RR: 0,88; 95% CI) és túlsúlyos (RR: 0,81; 95% CI) betegeknél a normál súlyúakhoz képest, ugyanakkor alultápláltak esetén a mortalitás fokozódott (RR: 1,21; 95% CI) (13). Egy másik munkacsoport az USA nemzeti egészségügyi regiszteréből több mint százezer beteg adatait elemezte 3 évre visszamenőleg és minden 5 kg/m² BMI emelkedéssel 10 %-os csökkenést találtak az akutan kialakuló szívélgtelenséggel összefüggő halálozásban (14). Ugyanakkor Voulgari és munkatársai arra hívták fel a figyelmet, hogy nem elegendő a BMI-vel jellemzett testtömeget és a nettó testszír tömeget vizsgálni, mivel az eredményeik az mutatták, hogy a 25 kg/m²-nél kisebb BMI-vel rendelkező betegeknél, akiknél inzulinrezisztenciát és metabolikus szindrómát lehetett megállapítani, több mint kétszeres volt a szívélgtelenség kialakulásának kockázata az elhízott (BMI > 30 kg/m²), de egészséges csoporthoz képest (15). Ez a megfigyelés arra utal, hogy a testszír összetétele és metabolikus aktivitása kulcsfontosságú az obesitas paradoxon megértésében, hiszen a zsírszövet által termelt hormonok és gyulladásos mediátorok fontos szerepet játszanak a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában.

Koszorúér-betegség esetén is megfigyelték az obesitas paradoxon jelensé-

gét: Gruberg és munkatársai 2002-ben közzétett munkájukban kedvezőbb kimenetelt találtak túlsúlyos és elhízott, percután koronária intervención átesett betegnél normál súlyúakhoz képest, valamint normál súlyú és alultáplált egyéneknek több kórházon belüli komplikációt és szív eredetű halálozást észleltek egy év után (16). Egy másik munkacsoport 40 követéses vizsgálat eredményét, több mint 250 000 beteg adatait, hasonlította össze és a legkedvezőbb kardiovaszkuláris mortalitást túlsúlyos betegeknél találták, mind normál súlyúakhoz, mind elhízottakhoz képest (6). Ez a vizsgálat is felvetette a zsírszövet minőségi eltéréseinek szerepét szív- és érrendszeri betegségekben. Hipertóniában és koszorúér eredetű szívbetegségben szenvedő betegeknél is észlelték az obesitas paradoxont (17): Hastie és munkatársai túlsúlyos, 27,5-30 kg/m² közötti BMI-vel rendelkező, percután koronária intervención átesett betegeknél találták a legjobb prognózist (18). Egy másik vizsgálat szintén kedvezőbb egy éves túlélést talált miokardiális infarktuson átesett, túlsúlyos és elhízott betegeknél (25-40 kg/m² BMI között) normális testsúlyúakhoz képest, ezt a különbséget pedig nemtől, életkortól és a cukorbetegség fennállásától függetlenül észlelték (19).

Akut stroke-ot követően is kedvezőbb túlélést találtak túlsúlyosak és elhízottak körében (7), ezt a megfigyelést különböző országokban, több éves és több tízezres betegszámmal történt követéses vizsgálatok is megerősítették (20, 21, 22). Az obesitas paradoxont megfigyelték endarterectomián átesett betegek stroke rizikója szempontjából is (23), de egyes vizsgálatok felhívták a figyelmet arra, hogy az akut stroke súlyossága limitálja a kedvező mortalitási adatokat túlsúlyos és elhízott betegek körében (24).

Perifériás artériás érbetegség kapcsán inkább másodlagosnak, egyéb krónikus betegségek szövődményeként, az alultápláltság és a krónikus szisztémás gyulladás következményeként értéklik a túlélési paradoxont. Az egyelőre kevés hosszú távú vizsgálat krónikus obstruktív tüdőbetegséggel (8) és krónikus veseelégtelenséggel (25) szövődött perifériás érbetegségeknél igazolta az alacsonyabb testsúlyúak magasabb halálozását.

A szív- és érrendszeri betegségek esetén tapasztalt ellentmondásos túlélési adatok háttérében több lehetséges ok és mechanizmus is felvetődik. Az egyik legfontosabb tényező, hogy a legtöbb vizsgálat elsősorban az idősebb, 60 év feletti korosztályban történt követéses vizsgálat volt, és a magasabb életkor statisztikailag torzító hatásán túl az idős betegeknek az izomvesztéssel párhuzamosan a visceralis zsírszövet mennyiségi növekedése figyelhető meg. Azt feltételezik, hogy a magas rizikójú abdominálisan elhízott betegek korábban haláloznak el, ezért az életben maradt, „kisebb rizikójú” elhízott populáció adatainak elemzése is torzíthatja az eredményeket (26). Az EPIC-vizsgálatban (9,7 éves követési idővel) az abdominális típusú elhízással összefüggésben alacsonyabb halálozási kockázatot találtak, de amikor a BMI helyett a derék-csípő hányadost vizsgálták, nem találtak a mortalitási adatokkal szignifikáns összefüggést. Feltételezhető, hogy a kardiovaszkuláris szempontból nagyobb rizikójú, kifejezetten elhízottak korai elhalálása miatt az alacsonyabb rizikójú, kevésbé elhízott, idősebb populáció vizsgálati eredményeit elemezhetjük hosszú távon és ez is befolyásolja a statisztikai adatokat (27, 28). Elképzelhető, hogy ha az előrehaladott szívelégtelenséget, mint katabolikus állapotot tekintjük, az elhízott betegeknek több a metabolikus tartaléka és amennyiben különválasztjuk a testtömegindexet a testzsír mennyiségétől, akkor az alacsony testzsírszázalékkal fűgghetnek össze a kedvezőtlen mortalitási adatok. A BMI önmagában nem jellemzi pontosan a zsír- és izomszövet egymáshoz való viszonyát a szervezetben, így a nagyobb BMI a jobb tápláltsági állapottal, nagyobb izomtömeggel és izomerővel, jobb antioxidatív kapacitással és immunológiai státussal járhat együtt (29). Más szerzők az elhízást krónikus, aktív, alacsony fokú gyulladásos állapotként jellemzik. Kimutatták, hogy elhízás során jelentősen megnő a TNF- α (tumornekrózis-faktor- α) koncentrációja a szervezetben. Ezen változással szemben, a döntően a genitofemorális elhelyezkedésű zsírszövet által termelt, szolúbilis TNF- α -receptorok jelentenek védelmet, azáltal, hogy megkötik a TNF- α -t és sem-

legesítik annak káros biológiai hatásait (30). Ezenkívül a zsírszövet által termelt adipokinek (pl. adiponektin, leptin) protektív szerepét is felvetik. A magas lipoproteinszintek szintén védő hatásúak lehetnek azáltal, hogy megkötik és semlegesítik a különböző gyulladásos citokinek kiáramlásában jelentős szerepet játszó lipopoliszacharidokat. Az előbbieket mellett a szimpatikus idegrendszer és a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer módosult aktivitása szintén hatással lehet az elhízott szívelégtelen betegek túlélésére (31, 32).

OBESITAS PARADOXON KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉGBEN

Krónikus veseelégtelenségben felgyorsult érlemezésedés figyelhető meg, fokozódik a szív- és érrendszeri betegségek kialakulása, és éppen ezért jelentős kardiovaszkuláris kockázati tényezőnek tekintjük (33). Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy krónikus veseelégtelenségben az érlemezésedés progresszióját az ún. nem tradicionális rizikófaktorok, mint az alapbetegségből adódóan állandósult, kismértékű szisztémás gyulladás, az oxidatív stressz, az endothelium diszfunkció és a hyperhomocysteinaemia, jelentősebben befolyásolják a hagyományos kardiovaszkuláris rizikótényezőkhöz képest (34). A krónikus veseelégtelenségben jelenlévő idült gyulladás és az alultápláltság fokozza az oxidatív stressz kialakulását. Ez a reaktív oxigéngyökök képződésének emelkedéséhez vezet és az enzimatisz védelem hiányával (paraoxonáz-1 és nitrogén monoxid szintetáz, glutathion reduktáz, glutathion peroxidáz, szuperoxid dizmutáz, kataláz) és az antioxidánsok (taurin, laktát, piruvát, A-, C-, E-vitamin, ω -3 zsírsavak) csökkent szintjével együtt a prooxidáns és antioxidáns egyensúly felborulását vonja magával (35). Számos vizsgálat az elhízott hemodialízis kezelésben részesülő betegek alacsonyabb mortalitását igazolta normál súlyúakhoz és alultápláltakhoz képest (36, 37). Ez azt sugallja, hogy a zsírszövet jelenléte az alacsony testtömeghez képest védő szereppel bírhat krónikus veseelégtelenségben, és ennek háttérében, irodalmi adatok

alapján, a zsírsejtek által termelt adipokinek, s ezek közül is leginkább az érlemezésedés folyamatát befolyásoló adiponektin, védő szerepe feltételezhető (36). Több lehetséges magyarázatot találtak erre a jelenségre krónikus veseelégtelenségben: egyes szerzők szerint a fatális kimenetelű szív- és érrendszeri betegségek száma növekszik meg és nem a teljes kardiovaszkuláris morbiditás csökken alultáplált hemodializált betegekben és ez az, ami torzíthatja a statisztikai eredményeket (37). Mások azt találták, hogy a csökkent energia- és fehérjebevitel, az alacsonyabb testtömeg a vesepótló kezelés kezdetén növeli meg a halálozást (38). Lehetséges, hogy a csökkent tápanyagráttárral rendelkező hemodializált betegek esetén a krónikus gyulladásos folyamatok, a csökkent proteinkalória bevitel, a krónikus acidózis és az állandó hospitalizációs igény miatt növekszik meg a korai elhalálások száma (39). *Feldman* és *munkatársai* hemodializált veseelégtelen betegekben, a krónikus gyulladással összefüggően, emelkedett TNF- α -szintet találtak, ami elősegíti a szívizomsejtek apoptózisát és negatív inotróp hatást fejt ki, és ennek következtében a progrediáló szívelégtelenség miatt növekszik a kardiovaszkuláris mortalitás. Azt találták, hogy a zsírszövet által termelt szolúbilis TNF- α receptor a gyulladásos citokin megkötése révén mérsékli a TNF- α kardiotoxikus hatását (40). A „reverz epidemiológia” tehát hipotetikus és ellentmondásos területe a hemodializált betegek vizsgálatának, de irodalmi adatok alapján azt mondhatjuk, hogy az izomtömeg veszteséggel járó „protein-energia malnutrició” a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek széles csoportját érinti és meghatározó a kardiovaszkuláris mortalitás szempontjából, mind hemodializált, mind pedig peritoneális dialízisben részesülő betegeknek (41).

OBESITAS PARADOXON 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉGBEN

A cukorbeteg 85%-át tekinthetjük elhízottnak vagy túlsúlyosnak. A fennmaradó 15% normál testsúlyú, akiket *Ruderman* 1981-ben megjelent közle-

ményében „metabolikusan elhízott-normál súlyúaknak” nevezett. A utóbbi csoportot – normális testsúly mellett – magas inzulinszint, inzulinrezisztencia, hypertrigliceridaemia, korai koronária eredetű szívbetegség és magas kardiovaszkuláris halálozás jellemzi (42).

Az elmúlt évben egy nagyméretű tajvani vizsgálat során mintegy kilencvenezer 2-es típusú cukorbeteg (T2DM) adatait tekintették át 12 évre visszamenőleg, amely időszak alatt az összhálózás 30,3% volt. A magas halálozási rizikóval az idős kor, a diabétesz fennállásának időtartama, az inzulin használata, a férfi nem, a hipertónia és a dohányzás mellett az alacsony BMI is szignifikáns összefüggést mutatott. Túlsúlyos betegeknél (BMI >30 kg/m²) a halálozási arány 0,67 (95% CI, 0,62-0,72) volt normál súlyú betegekhez képest, a nem daganatos elhalálózásra vonatkoztatva (9). McEwen és munkatársai, a TRIAD-vizsgálat részeként kivitelezett tanulmányukban, magasabb össz- és kardiovaszkuláris halálozást találtak normál súlyú T2DM betegeknél elhízott társaikhoz viszonyítva (43). A REACH-regiszterben szereplő diabéteszes betegeknél az alacsonyabb BMI (<24,5 kg/m²) szignifikánsan nagyobb kardiovaszkuláris és összhálózással járt, azonban csípőátmérő alapján történő összehasonlítás esetén nem igazolódott ez az inverz összefüggés (44). Carnethon és munkatársai 5 hosszú távú, követéses vizsgálat eredményeit vetették össze: 2625 beteg (27 125 személy-év a T2DM felismerésétől számítva) adatait elemezve a normál súlyú diabéteszes betegek összmortalitását több mint kétszeresnek (RR: 2,08, 95% CI, 1,52-2,85) találták elhízott és túlsúlyos cukorbeteghez képest, nemtől, életkortól és egyéb szív- és érrendszeri rizikófaktortól függetlenül (10).

A vizsgálatok eredményei alapján, az amerikai Nemzeti Egészségügyi Intézet (National Institutes of Health) által megtervezett, Look AHEAD-vizsgálat (45) kiértékelése során nem találtak bizonyítottan, hogy az intenzív diéta és fizikai aktivitás által elért súlycsökkenés csökkentené a kardiovaszkuláris halálozást (stroke, szívinfarktus) hosszú ideje fennálló 2-es típusú diabetes mellitus esetén (46). A PROactive-vizgá-

latban 5202 igazoltan kardiovaszkuláris betegségben szenvedő cukorbetegnél a testsúlycsökkenés kedvezőtlen hatását találták, míg a súlynövekedés semleges volt a mortalitásra (47).

Ugyanakkor jelentek meg olyan, szintén nagy betegszámú tanulmányok is, amelyek nem igazolták a túlélési paradoxont diabetes mellitusban. Egy svéd munkacsoport 13 087 beteg adatait vizsgálva pozitív összefüggést mutatott ki a testsúly és a kardiovaszkuláris mortalitás között T2DM-ban (48). Egy 5897 diabéteszes nőn végzett prospektív vizsgálat sem igazolt kardiovaszkuláris előnyt a testsúly függvényében (49). Más szerzők 21-27 kg/m² közötti BMI esetében találták a legalacsonyabb mortalitást, ezen a két értéken túl azonban lineárisan emelkedett az össz- és a kardiovaszkuláris halálozás a cukorbeteg körében (50, 51).

Cukorbetegknél az obesitas paradoxont alátámasztó eredmények kritikusai kiemelik, hogy a legtöbb vizsgálatban nem volt elkülönítve, hogy a betegek valóban 2-es típusú diabetes mellitusban vagy a felnőttkori cukorbetegség ritkább formáiban (pl. LADA) szenvednek-e. A szerzők továbbá tényként kezelték, hogy a felnőttkorban felismert diabetes 95%-a 2-es típusú diabetes mellitus és további diagnosztikus lépések nem történtek (52). A vizsgálatok sokszor nem standardizált mérési technikával (gyakran önbevallással becsült testsúly és ez alapján számított BMI) készültek el, valamint nem mértek testszír-százalékot és testszír-összetételt sem. Carnethon és munkatársai arra is felhívták a figyelmet, hogy az obesitas paradoxon diabéteszes betegeknél eltűnik, a mortalitással pedig pozitív összefüggés mutatható ki, ha nem BMI, hanem derékkörfogat alapján történik az összehasonlítás (10).

További lehetséges magyarázat lehet a fennálló társbetegségek befolyásoló hatása és az úgynevezett sarcopeniás obesitas. Standl és munkatársai rávilágítanak, hogy az elhízás paradoxon mindig valamilyen súlyos krónikus alapbetegség talaján jelenik meg, ezért ezeknek a hatása a halálózásra igen valószínűnek tűnik. A diabetes mellitus ugyanúgy, mint a krónikus veseelégtelenség és a kardiovaszkuláris betegségek, izomvesztéssel és ezzel összefüggően alacsonyabb testtömeg-

gel is járhat és az életkor előrehaladásával a csökkenő izomtömeg kedvezőtlenebb testszír-összetétellel szövődik. Ez az ún. sarcopeniás obesitas főleg a centrális régiókra lokalizált, metabolikusan kedvezőtlenebb szírszövet kialakulását jelenti, amely az android típusú elhízáshoz hasonlóan igazoltan magasabb szív- és érrendszeri halálozással társul (52). Ezen kívül nagyon fontos figyelembe venni a betegek „kardiovaszkuláris fittségét” is, hiszen az Aerobics Center Longitudinal Study igazolta, hogy az edzettségi állapot sokkal erősebben határozza meg a mortalitást, mint a testsúly (53). Aerob fizikai aktivitás végzése során igazolták, hogy az elhízott, de szív- és érrendszeri szempontból edzettebb személyeknél kedvezőbb a mortalitás a normál súlyú, kevésbé fitt egyénekhez képest (54).

LEHETŐSÉGEK A KEZELÉSBEN ÉS A MEGELŐZÉSBEN

Az elmúlt években megjelent kutatási eredmények alapján azt mondhatjuk, hogy a súlytöbblet bizonyos esetekben kedvező hatással lehet a túlélésre egyes krónikus betegségek esetén. Több hangsúlyt kellene helyezni a betegeknek a fizikai aktivitásra és a kardiovaszkuláris fittség elérésére, mint a szigorú, sokszor nem teljes értékű diétás megszorításokra és a jelentős testsúlycsökkentés hangsúlyozására. Ezáltal a krónikus szívelégtelen vagy a diabéteszes betegek életminőségén és életkilátásain is jelentősebb mértékben lehetne javítani. Természetesen az ésszerű étrendi változtatások (a túlzott kalória- és sóbevitel mérséklése, alacsony glikémiás indexű szénhidrátok fogyasztása, a „mediterrán jellegű” étrend) továbbra is fontos részét képezik a betegoktatásnak. A legtöbb szerző hangsúlyozza, hogy további nagy betegszámú, hosszú távú követéses vizsgálat szükséges az obesitas paradoxon háttérének tisztázására, mint pl. a jelenleg is folytatott Diabetes Prevention Program, Look AHEAD és egyéb szekunder prevenciók tanulmányok. Azonban az már biztosnak látszik, hogy a testsúlymérés kapcsán számított BMI nem elégséges jellemzője az elhízásnak, de még a derékkörfogat mérésével együtt sem

elégleges a kardiovaszkuláris kockázatot becslésére. Az idősebb korosztályban a zsír- és izomszövet megváltozott aránya miatt normális BMI esetén is lehet abdominális típusú elhízás, és a normális tápláltságú és derékkörfogatú betegeknél is előfordulhat a viscerális zsírszövet nagyobb mennyisége („thin outside fat inside”). Ezért lenne fontos a testszírtömeg százalékos számítása (pl. bioimpedancia méréssel) és a zsírszövet összetételének, biológiai (metabolikus) aktivitásának a vizsgálata egyéb biológiai paraméterek (hormonok, enzimek, citokinek) segítségével. A tanulmányok szerzői kiemelik a betegek komplex kivizsgálásának és – lehetőség szerint – az individuális terápiára történő beállításának a jelentőségét, amely az irányadó vércukor-, vérnyomás- és lipid-célértékek beállításán kívül magában foglalja egyéb, a kardiovaszkuláris rizikó meghatározására használható biomarkerek vizsgálatát is (55). Szív- és érrendszeri betegségekben, krónikus veseelégtelenségben és 2-es típusú diabetes mellitusban a hagyományos kardiovaszkuláris kockázati tényezőknél (pl. dohányzás, hipertónia, dyslipidaemia) túl az érlemezésedés progresszióját és a mortalitást az ún. nem tradicionális rizikófaktorok, mint az alapbetegségből adódóan állandósult alacsony fokú szisztémás gyulladás, az oxidatív stressz, az endothelium diszfunkció és a hyperhomocysteinaemia, is jelentősen befolyásolják (55). Több külföldi kutatócsoport mellett a mi munkacsoportunk is évek óta foglalkozik az anti-oxidáns tulajdonságú PON1 enzim paraoxonáz és laktonáz aktivitásának vizsgálatával elhízásban, 2-es típusú diabetes mellitusban és krónikus veseelégtelenségben egyaránt. Eredményeink alapján azt mondhatjuk, hogy a PON1 enzim paraoxonáz és laktonáz aktivitása új és potenciálisan jól használható paraméter lehet a kardiovaszkuláris rizikó becslésére ezekben a krónikus betegségekben, és azt is feltételezzük, hogy a PON1 paraoxonáz aktivitás indikátora lehet az érlemezésedés progressziójának (56, 57, 58, 59). Az utóbbi években egyre több

figyelmet fordítanak az elhízással összefüggő inzulinrezisztencia, az oxidatív stressz és az endotheliális diszfunkció vizsgálatára. A legújabb publikációk különös figyelmet szentelnek a zsírszövet által termelt leptin és adiponektin hormonok szerepének vizsgálatára az érlemezésedés folyamatában. A magas leptin koncentráció szoros összefüggésben áll a test zsírtömegével, és sem a zsírszövet elhelyezkedése (viszcerális/genitofemorális jellegű elhízás), sem az életkor vagy etnikum, sem a szérumbércukorszint vagy a manifest diabetes mellitus nem befolyásolja jelentősen a szérumbércukorszintjét. Kimutatták, hogy a hyperleptinaemia csökkenti a nitrogén-monoxid (NO) termelődését, ezáltal járul hozzá az endotheliális diszfunkcióhoz elhízott betegeknél (60). Az alacsony adiponektin koncentráció szintén szorosan összefügg az elhízással, az inzulinrezisztenciával, a 2-es típusú diabetes mellitusban és a szív- és érrendszeri betegségekkel (61), ezáltal hasznos biomarkerként szolgálhat ezekben a betegeknél a kardiovaszkuláris kockázat becslésére. Az utóbbi években igazolódott, hogy a NO vazodilatátor hatása mellett számos anyagcsere- és proliferációs folyamatban játszik szabályozó szerepet, és hogy képződésének csökkenése a mikro- és makrovaszkuláris szövődények kialakulásában is fontos tényező. Az szervezet által endogén úton termelt és kórosan felhalmozódó aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) endogén inhibitora a NO-szintáz enzimnek, ezáltal befolyásolja az endotheliális diszfunkciót és az érlemezésedést. A magas ADMA-szint alkalmas biokémiai markernek bizonyult a koszorúér-eredetű betegségek okozta halálozás jellemzésére (62). Korábbi munkánkban kedvezőtlen leptin/adiponektin arányt, magas ADMA koncentrációt és alacsony PON1 paraoxonáz és laktonáz aktivitásokat találtunk elhízott krónikus veseelégtelen betegeknél (59), jelenleg pedig 2-es típusú diabeteszes betegeknél vizsgáljuk ezekben a paramétereknek a változását és összefüggését a

szív- és érrendszeri halálozással. A laboratóriumi paraméterek mellett egyéb eszközök is rendelkezésünkre állnak a kardiovaszkuláris rizikó vizsgálatában. Cukorbetegben az autonóm idegrendszer károsodása és a fájdalomtalan (ún. silent) miokardiális infarktus közötti kapcsolatot több kutatócsoport igazolta autonóm idegrendszeri tesztek segítségével. Szoros összefüggést találtak az autonóm neuropátia, a következményes relatív szimpatikus aktivitás túlsúlya és az esszenciális hipertónia kialakulása között is. Az irodalmi adatok alapján korreláció találtak az autonóm neuropátia és az inzulinrezisztencia súlyossága között is, amelynek hátterében a fokozott katekolamin kiáramlás, a kóros anyagcsere-útvonalak aktiválódása mellett az oxidatív stressz kóros szerepe is felmerült (63). Diabeteszes betegeknél az autonóm neuropátia mérése kardiovaszkuláris reflexesztek (Ewing-tesztek) segítségével történik, így újabb lehetőségünk nyílik a kardiovaszkuláris rizikó becslésére, testsúlytól függetlenül (64).

ÖSSZEFOGLALÁS

Több megfigyeléses vizsgálat igazolta az obesitas paradoxon jelenségét számos krónikus betegségben, mint amilyen a szív- és érrendszeri betegség, a krónikus veseelégtelenség és a 2-es típusú diabetes mellitus. Ennek hátterében számos mechanizmus szerepét feltételezzük, mint például a krónikusan aktív alacsony fokú gyulladás jelenléte, a zsírszövet kedvezőtlen megoszlása és összetétele a szervezetben, továbbá a zsírszövet által termelt hormonok és gyulladásos mediátorok jelentősége. További nagyobb betegszámú, hosszú távú követéses vizsgálat és empirikus kutatás szükséges ennek az ellentmondásos jelenségnek a vizsgálatára. Elhízott, valamilyen krónikus betegségben szenvedő betegeknél az irányadó vércukor-, vérnyomás- és lipid-célértékek beállításán túl a fizikai aktivitásra és kardiovaszkuláris fittség elérésére talán több hangsúlyt kellene helyeznünk.

IRODALOM

1. A WHO hivatalos internetes adatbázisa: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
2. Országos Táplálkozás és Tápláltsági Állapot Vizsgálat 2009: <http://www.oefi.hu/?m1id=16&m2id=169>
3. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197–1209.
4. Schmidt D, Salahudeen A. The obesity-survival paradox in hemodialysis patients: why do overweight hemodialysis patients live longer? *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 11–15.
5. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, et al. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1439–1444.
6. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368: 666–678.
7. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. *Stroke* 2011; 42: 30–36.
8. Galal W, van Gestel YR, Hoeks SE, et al. The obesity paradox in patients with peripheral arterial disease. *Chest* 2008; 134: 925–930.
9. Tseng CH. Obesity paradox: differential effects on cancer and noncancer mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2013; 226: 186–192.
10. Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA* 2012; 308: 581–590.
11. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, et al. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol* 2003; 91: 891–894.
12. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156: 13–22.
13. 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.
14. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2007; 153: 74–81.
15. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, et al. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1343–1350.
16. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 578–584.
17. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120: 863–870.
18. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010; 31: 222–226.
19. Bucholz EM, Rathore SS, Reid KJ, et al. Body mass index and mortality in acute myocardial infarction patients. *Am J Med* 2012; 125: 796–803.
20. Ovbiagele B, Bath PM, Cotton D, et al. Obesity and recurrent vascular risk after a recent ischemic stroke. *Stroke* 2011; 42: 3397–3402.
21. Kim BJ, Lee SH, Jung KH, et al. For Korean Stroke Registry investigators. Dynamics of obesity paradox after stroke, related to time from onset, age, and causes of death. *Neurology* 2012; 79: 856–863.
22. Zhao L, Du W, Zhao X, et al. Favorable Functional Recovery in Overweight Ischemic Stroke Survivors: Findings from the China National Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013 Nov 12.
23. Jackson RS, Black JH 3rd, Lum YW, et al. Class I obesity is paradoxically associated with decreased risk of postoperative stroke after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1306–1312.
24. Ryu WS, Lee SH, Kim CK, et al. Body mass index, initial neurological severity and long-term mortality in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 170–176.
25. Kumakura H, Kanai H, Aizaki M, et al. The influence of the obesity paradox and chronic kidney disease on long-term survival in a Japanese cohort with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2010; 52: 110–117.
26. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, et al. The obesity paradox in chronic disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; 3: 1–4.
27. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359: 2105–2120.
28. Mathus-Vliegen EM. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Prevalence, pathophysiology, health consequences and treatment options of obesity in the elderly: a guideline. *Obes Facts* 2012; 5: 460–483.
29. Lavie CJ, De Schutter A, Patel D, et al. Body composition and coronary heart disease mortality – an obesity or a lean paradox? *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 857–864.
30. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, et al. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999; 277: 971–975.
31. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156: 13–22.
32. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356: 930–933.
33. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169.
34. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: S77–80.
35. Mathur S, Devaraj S, Jialal I. Accelerated atherosclerosis, dyslipidemia, and oxidative stress in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 141–147.
36. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, et al. Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular death in the hemodialysis population: the 58th annual fall conference and scientific sessions. *Hypertension* 2005; 45: 811–817.
37. Shoji T, Shinohara K, Hatsuda S, et al. Altered relationship between body fat and plasma adiponectin in end-stage renal disease. *Metabolism* 2005; 54: 330–334.
38. Araújo IC, Kamimura MA, Draibe SA, et al. Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006; 16: 27–35.
39. Kalaitzidis RG, Siamopoulos KC. The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms. *Int Urol Nephrol* 2011; 43: 771–784.
40. Feldman AM, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 537–544.
41. Bergström J, Lindholm B. Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int Suppl* 1993; 40: 39–50.
42. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically-obese," normal-weight individual. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1617–1621.
43. McEwen LN, Kim C, Karter AJ, et al. Risk factors for mortality among patients with diabetes: the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 1736–1741.
44. Dallongeville J, Bhatt DL, Steg PH, et al. REACH Registry Investigators. Relation between body mass index, waist circumference, and cardiovascular outcomes in 19,579 diabetic patients with established vascular disease: the REACH Registry. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 241–249.
45. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1566–1575.
46. National Institutes of Health. Weight loss does not lower heart disease risk from type 2 diabetes. 2012 (<http://www.nih.gov/news/health/oct2012/niddk-19.htm>)
47. Doehner W, Erdmann E, Cairns R, et al. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol* 2012; 162: 20–26.
48. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia* 2009; 52: 65–73.
49. Cho E, Manson JE, Stampfer MJ, et al. A prospective study

- of obesity and risk of coronary heart disease among diabetic women. *Diabetes Care* 2002; 25: 1142–1148.
50. Ross C, Langer RD, Barrett-Connor E. Given diabetes, is fat better than thin? *Diabetes Care* 1997; 20: 650–652.
51. Yano Y, Kario K, Ishikawa S, et al. JMS Cohort Study Group. Associations between diabetes, leanness, and the risk of death in the Japanese general population: the Jichi Medical School Cohort Study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1186–1192.
52. Standl E, Erbach M, Schnell O. Defending the con side: obesity paradox does not exist. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 2): S282–286.
53. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 83–88.
54. Church TS, Blair SN, Cocroham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2253–2262.
55. Payne RA. Cardiovascular risk. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 396–410.
56. Paragh G, Seres I, Balogh Z, et al. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron* 1998; 166–170.
57. Seres I, Bajnok L, Harangi M, et al. Alteration of PON1 activity in adult and childhood obesity and its relation to adipokine levels. *Adv Exp Med Biol* 2010; 660: 129–142.
58. Kalmár T, Seres I, Balogh Z, et al. Correlation between the activities of lipoprotein lipase and paraoxonase in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2005; 31: 574–580.
59. Sztanek F, Seres I, Harangi M, et al. Decreased paraoxonase 1 (PON1) lactonase activity in hemodialyzed and renal transplanted patients. A novel cardiovascular biomarker in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2866–2872.
60. Korda M, Kubant R, Patton S, et al. Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: 1514–1521.
61. Fu Y, Luo N, Klein RL, et al. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res* 2005; 46: 1369–1379.
62. Boger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 824–833.
63. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? *Diabet Med* 2011; 28: 643–351.
64. Putz Z, Németh N, Istenes I, et al. Autonomic dysfunction and circadian blood pressure variations in people with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2013; 30: 358–362.