

# Az intraabdominalis adipositas szerepe a cardiovascularis betegségek kialakulásában

Zámolyi Károly

Az elhízás – főleg intraabdominalis (visceralis) formája – a cardiovascularis betegség, az inzulinrezisztencia, a 2-es típusú diabetes mellitus, a dyslipidaemia és a thrombosis fő okának tekinthető. Növekvő az egyetértés abban, hogy a derékkörfoggattal jellemezhető abdominalis obesitas jobb előrejelzője a coronariabetegségnek, a diabetesnek és a metabolikus szindrómának, mint a testtömegindex (BMI). Bár az adipocyták fő funkciója a raktározás és az energiaszabályozás, az adipocyták több olyan anyagot termelnek, amelyek a metabolizmusban regulációs szerepet játszanak, és hatást fejtenek ki az érrendszerre. A proinflammatoricus adipokinek például oki szerepet játszanak az inzulinrezisztencia, a 2-es típusú cukorbetegség és a cardiovascularis betegségek kialakulásában. Klinikai vizsgálatok alapján is egyre több adat szól amellett, hogy a zsírszövet biológiailag igen aktív, és számos metabolikus és endokrin funkciót lát el. Ennek az áttekintésnek az a célja, hogy megvilágítsa az abdominalis obesitas és a cardiovascularis betegségek kialakulása között fennálló kapcsolatot.

**intraabdominalis obesitas,  
metabolikus szindróma, endokrin funkció,  
cardiovascularis betegség**

THE ROLE OF INTRA-ABDOMINAL OBESITY  
IN THE DEVELOPMENT OF  
CARDIOVASCULAR DISEASE

Obesity, particularly intra-abdominal (visceral) obesity, is a leading cause of cardiovascular disease, insulin resistance, type 2 diabetes, dyslipidaemia, and thrombosis. There is a growing consensus that abdominal obesity, measured by waist circumference, is a better predictor of coronary artery disease, diabetes and metabolic syndrome than body mass index. Although the primary function of adipocytes is storage and release of energy, several factors secreted by adipocytes have regulatory roles in metabolism and exert vascular effects. The pro-inflammatory adipokines, for example, play a causal role in the development of insulin resistance, type 2 diabetes and cardiovascular disease. Clinical studies provide growing evidence that adipous tissue is biologically highly active and possesses a range of metabolic and endocrine functions. The aim of this review is to explore the pathophysiological connections between abdominal obesity and the development of cardiovascular diseases.

**intra-abdominal obesity,  
metabolic syndrome, endocrine functions,  
cardiovascular disease**

dr. Zámolyi Károly (levelezési cím/correspondence): Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Kardiológiai Osztály/  
Bajcsy-Zsilinszky Hospital, Department of Cardiology;  
1106 Budapest, Maglódi u. 89. E-mail: zamolyika@bajcsy.hu

Érkezett: 2006. július 17. Elfogadva: 2006. augusztus 8.

**A** cardiovascularis betegségek – coronariabetegség, perifériás érbetegség, cerebrovascularis betegség együttese – képezik a vezető halálokokat; hátterükben közös mechanizmusként az atherosclerosis áll. A genetikai kiváltó tényezők mellett számtalan befolyásolható kockázati tényezőt ismertünk meg, közülük a hyperlipidaemia, a hypertonia és a diabetes mellitus a legfontosabb. Az INTERHEART vizsgálat kilenc, a myocardialis infarctus kialakulásában fontosságú sorrendben szere-

pet játszó rizikótényezőt sorol fel. Újabban sok biokémiai rizikófaktorra – például a homocysteinaemiára – derült fény. A kutatás tovább folytatódik, mert a szív- és érrendszeri betegségekkel szemben sikeres küzdelem csak a kockázati tényezők felszámolásával, az atherosclerosis mechanizmusának jobb megismerésével érhető el.

Az elhízás és a cardiovascularis betegségek kapcsolatát illető ismereteink időrendben két szakaszra bonthatók. A korábbi évtizedekben az obesitást mint egyfajta

testsúly-növekedési problémát kezelték, és nem figyeltek fel annak különböző típusaira és azok eltérő rizikófaktoroként való megjelenésére. A felosztás is a testtömegindex (BMI) alapján történt: a BMI <18,5 ttkg/m<sup>2</sup> értéke esetén soványságról, 18,5–24,9 között normális testsúlyról, 25,0–29,9 esetén túlsúlyról, 30,0–39,9 között obesitasról (30–34,9 között elsőfokú, 35–39,9 között másodfokú), >40,0 esetén morbid obesitasról beszélünk. A második időszak 1988-ban kezdődött és napjainkig tart. *Reaven* ekkor írta le a metabolikus szindrómát, amelynek később egyik legfontosabb eleme az obesitas egyik formája, a hasi elhízás lett. Mielőtt ez utóbbi részletes tárgyalására rátérnék, fontos a korábbi időszak ismertetése is.

## Az obesitas prevalenciája

Az obesitas világméretű epidemiológiai probléma. Az Amerikai Egyesült Államok adatai szerint az elmúlt tíz évben aránya drámaian nőtt nemcsak a felnőttek, hanem a gyerekek körében is (1). Az NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey) adatai szerint a férfiak 60%-a, a nők 50%-a túlsúlyos; a férfiak 20%-a és a nők 25%-a esetén a BMI  $\geq 30$ . Az Amerikai Egyesült Államokban 1960-1962-től 1999-2000-re a túlsúly prevalenciája 45%-ról 64,5%-ra, az obesitas pedig 13%-ról 30,5%-ra nőtt (2, 3). Az elhízás hazai előfordulása egy 2003-ban végzett országos vizsgálat szerint a 18–50 év közötti férfiakon 19,7%-nak bizonyult, a túlsúlyos állapot aránya 47% volt (4).

## Obesitas és cardiovascularis rizikó

A túlsúly és az obesitas összefüggése a cardiovascularis betegségek kockázatával régóta kézenfekvőnek látszott, számtalan vizsgálat mutatta ki a testtömegindex és a cardiovascularis betegségek kapcsolatát.

Régóta elfogadott tény, hogy az obesitas a hipertonia, a diabetes mellitus és a dyslipidaemia rizikófaktora, és ezáltal indirekt módon a koszorúér-betegség kockázati tényezője is. Az obesitas az egyik oki tényezője nemcsak a cardiovascularis, hanem az összes leggyakoribb betegségnek is. *Haslam* és munkatársai – a Nemzetközi Obesitas Csoport tagjai – egy szisztematikus, részletes és átfogó összefoglaló tanulmányban a kövérséget a leggyakoribb betegségek hatodik legjelentősebb oki tényezőjének tartják (első öt a következő: a gyermekkori/anyai súlyhiány, a nem biztonságos nemi élet, a magasvérnyo-

más-betegség, a dohányzás és az alkoholfüggőség) (5). A kövérség egészségre gyakorolt kedvezőtlen hatását már Hippokratész is sejtette: „A kövérség nem pusztán önmagában betegség, hanem más betegségek hírnöke

is.” Egy nagyszabású, 243 798 (18–95 éves, 1978–1988 között vizsgált) személyt magában foglaló megfigyeléses vizsgálat azt kutatta, hogy a túlsúly vagy kövérség milyen szerepet játszik a cardiovascularis rizikó összességében (6). Amint az várható volt, az életkorral korrigált cardiovascularis mortalitás kockázata egyenes arányban emelkedett a testtömegindexszel. A túlsúlyos vagy kövér betegeknél azonban nagyobb valószínűséggel voltak jelen további kardiometabolikus rizikófaktorok; a magasabb BMI és a cardiovascularis mortalitás emelkedett kockázata közötti kapcsolat eltűnt az életkorra, testmozgásra, dohányzásra, pulzusszámmra, koleszterinszintre, vérnyomásra és diabetesre történő korrigálás után. A cardiovascularis események fokozott kockázatát ebben a populációban, úgy tűnik, az obesitással társult kardiometabolikus kockázati faktorok határozzák meg, nem pedig önmagában a kövérség.

A Renfrew–Paisley vizsgálatba 1972–1976 között 15 406 személyt vontak be Skóciában, majd a kimenetel szempontjából 20 évig követték őket (7). Ebben az elemzésben a mortalitás és az egyéb kimenetelek kiszámításakor a kiindulási BMI-t vették alapul. A túlsúlyosság és a kövérség különösen a cardiovascularis elhalálozás jelentősen emelkedett incidenciájával társult. A túlsúlyosság kedvezőtlen hatása a mortalitás kockázatára a nőknél látszólag kisebb volt, mint férfiaknál, azonban a különféle okok miatt bekövetkező elhalálozás relatív kockázata a kövér férfiaknál és nőknél hasonlóan bizonyult. Minden 100 férfi körében az obesitas kilenc további cardiovascularis elhalálozásért és 36 további cardiovascularis ok miatti kórházi ápolásért volt felelős a 20 éves követési periódus alatt. Ezek a számok nőknél hét elhalálozásnak és 28, cardiovascularis ok miatti kórházi felvételnek felelnek meg. A kiinduláskor észlelt obesitas összefüggésben állt a bármilyen okból bekövetkező halálalással, a cardiovascularis mortalitással és a cardiovascularis betegség miatti kórházi kezeléssel.

A Nurses' Health Study adatainak elemzésekor az összmortalitás relatív rizikója a következőképpen alakult, a BMI 19 alatti értékével összehasonlítva:

- a BMI 27–29 közötti értéke esetén az összmortalitás relatív rizikója (RR) 1,6,
- a BMI 29–32 közötti értéke esetén az RR 2,1,
- a BMI 32 feletti értéke esetén az RR 2,2 volt (8).

A <21 és a >29 értékű BMI-vel rendelkező csoportok összehasonlítása során a koszorúér-betegség kockázata a nagyobb BMI-értékű csoportban 14 év alatt 3,5-szeresére nőtt. 20 kg-nál nagyobb testsúlynövekedés a rizikót 2,5-szeresére növelte. Az NHANES I utánkövetési adatai szerint másfélszer nagyobb a cardiovascularis betegség kialakulásának a kockázata azoknál a nőknél, akiknek a BMI-je >29, szemben azokkal, akiknél a BMI <21.

Az Egyesült Államokban az Aerobics Center által végzett longitudinális vizsgálatba 18 666, 20–64 éves túlsúlyos vagy kövér férfit vontak be és 191 364 férfiévig követték mortalitás szempontjából (9). Ahhoz, hogy ezeken a férfiakon a cardiovascularis halálozás kockázata fokozódjon, legalább két másik kardio-

Nem minden kövér embernek van metabolikus szindrómája, viszont minden metabolikus szindrómában szenvedő beteg hasi típusú elhízásban szenved.

metabolikus rizikófaktorra volt szükség. Ilyen esetben a bármilyen okból bekövetkező mortalitás rizikója viszont csak a kövér férfiakon nőtt meg. Ez a vizsgálat is arra utal, hogy a nagyobb testsúly önmagában kevés a cardiovascularis rizikó növekedése szempontjából.

A 457 785 férfit és 588 369 nőt 14 évig követő American Cancer Society's Prevention Study II-ben a BMI és a mortalitás összefüggését a dohányzás és egyéb betegségek befolyásolták (10). A nem dohányzó férfiak esetében a legkisebb mortalitást 23,5–24,9 ttkg/m<sup>2</sup> BMI esetén találták, nőknél pedig 22,0–23,4 közötti BMI-érték esetén. A 40 feletti BMI-értékűek esetében a halál relatív rizikója férfiaknál 2,6-szer magasabb, nőknél 2,0-szer magasabb volt, a 23–25 BMI-értékű személyekkel összehasonlítva.

Az obesitas és a coronariabetegség okozta halálozás közötti kapcsolatot erősítette meg a 15 éven keresztül, 8373 finn nőt (30–59 év közöttiek) vizsgáló tanulmány (11). Kimutatták, hogy minden 1 kg-os testsúlynövekedés a coronariamortalitás rizikóját 1-1,5%-kal növeli.

## Kapcsolat egyéb rizikófaktorokkal

A Nurses' Health Studyban minden 1 ttkg/m<sup>2</sup> BMI-növekedés a hypertonia rizikóját 12%-kal növelte (8). A <19-es BMI-hez viszonyítva >31 BMI esetén a hypertonia kialakulásának relatív rizikója 6,3. Az Intersalt vizsgálat azt mutatta, hogy minden 10-kg-os testsúlynövekedés 3 Hgmm-rel növeli a szisztolés és 2,2 Hgmm-rel a diasztolés vérnyomást.

A Nurses' Health Studyban a diabetes kialakulásának relatív rizikója 3,6 volt a 23–23,9 BMI-értékű csoportban, összehasonlítva a <22 BMI-vel (8). A Health Professionals Studyban >35 BMI-értékű férfiakon a diabetes kialakulásának relatív rizikója 42 volt. Pima indiánoknál a diabetes incidenciája <20 BMI esetén 0,8/1000 betegév volt, >40-es BMI esetén 72/1000 betegév.

Az obesitas gyakran társul magasabb LDL-koleszterin- és trigliceridszinttel, valamint alacsonyabb HDL-koleszterin-szinttel. A koleszterinszintézis mértéke korrelál a jelentős testtömeggel. 10 ttkg/m<sup>2</sup> BMI-növekedés férfiaknál 3,2 mg/dl-rel, nőknél 10 mg/dl-rel csökkenti a HDL-koleszterin- és körülbelül 10 mg/dl-rel növeli az LDL-koleszterin-szintet.

## Abdominalis obesitas

A jelentős szemléleti áttörést 1988-ban Reaven okozta, a metabolikus X-szindróma fogalmának megalkotásával (azóta az X elmaradt) (12). Ennek előzményét az a fent már részletezett ismeretanyag jelentette, miszerint 2-es típusú diabetesben nagyon gyakori elhízás jellegzetesen a hasra terjed, és az obesitas e formája gyakran társul hypertóniával és dyslipidaemiával. Reaven először normális testalkatú egyéneken írta le a szindrómát; ezzel nem tett mást, mint a fenti, egymástól füg-

getlennek vélt kockázati tényezőket megpróbálta oki kapcsolatba és egységbe tömöríteni. Magyarázata szerint a glükózintolerancia, a dyslipidaemia és a hypertonia hátterében egy közös ok áll: az inzulinrezisztencia és a következményes hyperinsulinaemia. Időközben a mai napig is sokat vitatott szindróma meghatározó elemévé vált az abdominalis típusú centrális obesitas. A WHO és az ATP III (Adult Treatment Panel) 2001-es és az AHA/NHLBI (American Heart Association/Heart, Lung and Blood Institute) 2005-ös ajánlásában a centrális obesitas csak egy-egy tényezőként van jelen a metabolikus szindróma kritériumrendszerében (13, 14); az IDF (International Diabetes Federation) 2005-ös ajánlásában viszont az abdominalis elhízás a legfontosabb meghatározó tényezője a szindrómának (15). Az abdominalis – helyesebben intraabdominalis – elhízásnak a szindróma sine qua nonjává váló előre-lépésének oka a tudomány fejlődésével magyarázható; ennek lényege az a felismerés, hogy a zsírszövet nemcsak energiaraktár – a barna zsírszövet pedig a hőszabályozásért felelős szerv –, hanem aktív endokrin szerv, autokrin és parakrin funkcióval; a szabad zsírsav, az adipokinek és a citokinek termelése révén fontos szerepet játszik az inzulinrezisztencia és az atherosclerosis patomechanizmusában. Emellett a zsíreloszlás kiemelt szerepet játszik, mivel az inzulinrezisztencia kialakulása elsősorban az intraabdominalis elhízással áll összefüggésben (bár inzulinrezisztencia előfordul elhízás és diabetes hiányában is a metabolikus szindróma egyéb elemei mellett). Fontos kérdéssé vált az a tény, hogy nem minden kövér embernek van metabolikus szindrómája, viszont minden metabolikus szindrómában szenvedő beteg hasi típusú elhízásban szenved. Ez azért fontos, mert az atheroscleroticus cardiovascularis betegségek rizikója szempontjából feltehetően a metabolikus szindrómának van jelentősége. Mindmáig nem különítették el az adipositas generalizált, subcutan és a metabolikus szindróma szempontjából fokozott kockázatot jelentő visceralis formáját. Másik oldalról megközelítve a kérdést, fontos azt is tudnunk, hogy az obesitas önmagában is előidéző különböző – a szívet és a keringést különösen érintő – szervkárosodást.

---

Az elhízottak 25%-ánál áll fenn inzulinrezisztencia, fontos tehát kiválasztani őket.

---

## A zsírszövet anatómiai felosztása

Korábban a zsírszövetet anatómiai elhelyezkedése alapján subcutan és intraabdominalis zsírra osztották fel. Újabban jelentőséget tulajdonítanak az epicardialis, illetve a mediastinalis zsírnak is. Sokan az intraabdominalis zsír kifejezés helyett a visceralis zsír kifejezést használják, ami a cseplesz, a belfodor és a paranephriticus (csak a vese ventralis felszínén elhelyezkedő) zsírnak felel meg. A visceralis zsírtömeg normálisan férfiaknál a teljes zsírmennyiség mintegy 20%-át, nőknél 6%-át teszi ki. Az emberek külső antropológiai megjelenésében az elhí-

zásnak két jellegzetes formáját különíthetjük el, a hasi és a csípőtáji elhízást. A hasi típusú, más néven alma vagy android elhízás főleg a férfiakra, a csípőtáji, más néven körte vagy ginoid elhízás pedig főleg a nőkre jellemző. Az intraabdominalis zsírszövet felszaporodása a hasi típusú elhízásban jelentkezik. Újabban jelent meg az ectopiás zsír fogalma, ez a májban, a pancreasban, valamint a harántcsíkolt izomzatban lerakódó triglicerid-cseppek tömegét jelenti. Ennek a lokalizációnak a zsírszövet funkcióváltozásában van jelentősége.

## Az intraabdominalis zsír

### Mérés

Az intraabdominalis zsír mindkét nemben felszaporodhat; kiterjedése a BMI-vel nem ítélt meg. A klinikai gyakorlatban más módszer szükséges a pontos megítélésre: képalkotó eljárásokkal (CT-, MR-vizsgálattal) határozzák meg, s újabban a bioimpedancia módszere is rendelkezésünkre áll (16, 17). A hason belüli és a bőr alatti zsírtömeg elkülönítése fontos, a kettő hányadosa jellemzi az elhízás típusát. Felnőtt egészséges populáció esetén férfiaknál akkor beszélünk elhízásról, ha a zsírszövet aránya meghaladja a 22-23%-ot; a túlsúlyos állapot határa 15-16%. Nőknél az elhízás határa 30-31%, a túlsúlyosságé 23-24% (18). A hasi típusú elhízás jellemzésére elegendőnek tartják a haskőrfogat mérését. A mérést a köldök felett két harántujjal végezzük. Az IDF meghatározása szerint a

haskőrfogat férfiak esetében 94 cm, nők esetében 80 cm felett tartható kórosnak. Az ATP III metabolikus kritériumrendszerben ezek a számok jelentősen különböznek: a derékkőrfogat férfiak esetében >102 cm, nőknél >88 cm esetén tartható kórosnak. Ezek az értékek regionális differenciát mutatnak, mert Európában a 94, illetve 80 cm, Dél-Ázsiában és Kínában 90, illetve 80 cm, míg Japánban a 85, illetve 80 cm a normális haskőrfogat felső határa.

Mint ahogy korábban is hangsúlyoztam, a cardiovascularis rizikó szempontjából önmagában nem értékelhető az elhízás (még a hasi típusú sem), csak

a metabolikus szindróma fő elemeként, aminek a hátterében az inzulinrezisztencia áll. Az elhízottak körülbelül 25%-ánál áll csak fenn inzulinrezisztencia, fontos tehát kiválasztani őket. *Reaven* újabb vizsgálatai szerint a glükózszint az inzulinrezisztenciával nem igazán jól korreláló paraméter. Az inzulinszint önmagában jó körjelző, azonban a metodikai, standardizálási, reprodukciós nehézségek miatt a gyakorlatban nem jól használható. *Reaven* adatai azt mutatják, hogy a gyakorlatban a szérumtriglicerid és -HDL-koleszterin szintjének együttes figyelembevétele a legmegbízhatóbb. Ha tehát az obesitas mellett magas triglicerid- és alacsony HDL-koleszterin-koncentráció észlelhető, akkor inzu-

linrezisztencia is fennáll. Ez a megállapítás összecseng *Despres* és munkatársai által hangoztatott „hypertriglyceridaemiás derék” terminológiával, vagyis azzal, hogy a haskőrfogat és a trigliceridszint együttese korrelál legjobban az inzulinrezisztencia fennállásával (19).

A kedvezőtlen klinikai következmények szempontjából az abdominalis obesitas mérése jobb prognosztikai erőt képvisel, mint a BMI mérése az INTERHEART vizsgálatban (20). Az INTERHEART vizsgálatba 52 ország 262 központjában diagnosztizált, 15 152, első akut infarktust elszenvedett beteget és 14 820 kontrollt vontak be. Az abdominalis obesitas mérőszámai (haskőrfogat vagy derék-csípő arány) erős, független prediktorai voltak az első akut szívinfarktus fokozott kockázatának, a testtömegindex viszont nem. A jelenlegi gyakorlat – az obesitas mérése BMI-vel – elavult, és az epidémiás túlsúlyosság következményei jelentős alulbecslését eredményezi.

### Prevalencia

Habár evidencia van arra vonatkozóan, hogy a test zsíreloszlását genetikai tényezők határozzák meg, azonban abdominalis obesitas kizárólag pozitív energia-egyensúly esetén alakul ki. A fokozott táplálékbevitelnek, a rossz táplálkozási szokásoknak, a fizikai inaktivitásnak van fontos szerepe. A genetikailag fogékony egyének körében az abdominalis obesitas magas prevalenciát mutat. Az NHANES adatai szerint 1988 és 1994 között a férfiak 30%-a, a nők 46%-a volt az ATP III kritériumok szerint (>102, illetve 88 cm) abdominalisan elhízott (21). Egy 1999-2000-es felmérés szerint ezek a százalékok 36, illetve 52-re növekedtek. A WHO Monica Studyban európai populáció vett részt (9596 egyén), és azt találták, hogy 1989-90 és 1994-95 között a haskőrfogat 1 cm-rel nőtt, a növekedés >3%-os volt ebben a rövid periódusban (22). A 2004-es hazai felmérés (Hungarian Police Study) szerint a 94 cm-es normális haskőrfogatot a vizsgált egyének 46,8%-a haladta meg. A 94,1-101,9 cm közöttiek aránya 22,7% volt, míg a 102 cm-t 24,1%-ban haladták meg (4).

Az abdominalis obesitas prevalenciájának fokozódásával párhuzamosan a metabolikus szindróma prevalenciája is nő. Az NHANES III adatai szerint az Amerikai Egyesült Államokban a metabolikus szindróma prevalenciája 20-70 évesek között 24% a férfiak és 23% a nők esetében. A prevalencia az életkorral nő, így a 60-69 évesek között eléri a populáció 44%-át is. *Márk* és *Katona* hazai felmérése során – az 1240 lakosú Méhkerék lakosságán végeztek szűrővizsgálatot – a metabolikus szindróma gyakoriságát 27,2%-nak találták (23). Másik két hazai felmérésben ezek a számok mást mutattak (62% vs. 31,5%) (24, 25).

### Kóroki szerep

A visceralis obesitas patofiziológiai folyamatokban játszott szerepe forrongó, nem lezárt, sok nyitott és ellent-

Ha az obesitas mellett magas trigliceridszint és alacsony HDL-koleszterin-koncentráció észlelhető, akkor inzulinrezisztencia is fennáll.

mondásos kérdést magában foglaló téma. A különböző hipotézisek bizonyítása emberen sok esetben még várat magára. Mindenesetre egy biztos: a zsírszövetről alkotott korábbi tudásunk jelentős változáson ment át. A zsírszövet bonyolult metabolikus és endokrin funkciót végző szerv, aminek a működését csak mostanában kezdjük megismerni. Az alábbiakban részletezendő patofiziológiai folyamatok vita tárgyát képezhetik.

Abból a tényből kell kiindulnunk, hogy a visceralis zsírtömeg nagysága a testsúlytól függetlenül összefügg a metabolikus szindróma, a zsíryanycsere-zavarok és a coronariabetegség gyakoriságával. A metabolikus szindróma okaként az inzulinrezisztenciát jelölik meg, ezért a fő kérdés az, hogy a visceralis obesitasnak mekkora a szerepe az inzulinrezisztencia kialakulásában. 2003-ban *Reaven* az obesitast jelölte meg az inzulinrezisztencia okaként (26). Obesitasban szenvedő egyéneknél a pancreas reakciókészségétől függ, hogy a folyamat milyen irányban megy tovább. Megfelelő pancreasműködés esetén hyperinsulinaemia jön létre, ez egy átmeneti kompenzált állapotot jelent, és metabolikus szindrómának nevezzük. A másik irány az, amikor a pancreas inzulintermelő kapacitása már nem elegendő, és 2-es típusú diabetes jön létre.

A következő kérdés az, hogy *milyen mechanizmussal* okoz a visceralis obesitas *inzulinrezisztenciát*? De előtte arra kell választ kapnunk, hogy mi vezet a visceralis zsírszövet felszaporodásához. Erre aránylag egyszerű válasz adható: életkor és nem, összesített testzsír, túlzott kalóriabevitel és a fizikai inaktivitás miatti pozitív energiamérleg, a lipolitikus aktivitás és a lipoproteinlipáz (LPL) aktivitása a zsírszövetben, valamint a genetikai tényezők (27). Köztudott, hogy a zsíreloszlás legfontosabb meghatározója a nem. A nemi hormonok döntően befolyásolják a zsíreloszlást. A visceralis (és a subcutan) zsírtömeg – az adipositas fokától függetlenül – az életkor előrehaladtával mindkét nemben nő. Ötvenéves korig a férfiak szervezetében több a visceralis zsír, mint a nőkében, a menopauza után azonban a nők visceralis zsírtömege eléri a férfiakét. CT- és MR-vizsgálattal végzett vizsgálatokban korrelációt mutatnak ki a hasi visceralis zsírtömeg és az összes testzsír között.

A visceralis zsírszövet lipolitikus aktivitása kifejezettebb, mint a subcutan elhelyezkedő zsírszöveté. Az intraabdominalis zsírszövet adipocytái érzékenyebben reagálnak a catecholaminok indukálta lipolízisre, aminek az oka az, hogy a visceralis zsírszövetben a  $\beta_1$ - és  $\beta_2$ -receptorok sűrűsége nagyobb, és a  $\beta_3$ -receptorok szinte kizárólag csak itt fejtik ki aktivitásukat. Az LPL-aktivitást az adipocyták nagysága határozza meg, mivel a visceralis zsírszövetben kisebbek az adipocyták, ezért ezek LPL-aktivitása is csökkent. A Quebec Family Studyban a subcutan zsírtömegekre gyakorolt genetikai hatás csak mintegy 5%-osnak, a visceralis zsírtömegekre gyakorolt genetikai hatás viszont 56%-osnak bizonyult (28). A visceralis zsír, szemben a döntően környezeti befolyás alatt álló subcutan zsírral, jelentős részben genetikailag meghatározott.

Nyitott kérdés, hogy *oki vagy korrelatív kapcsolat*

áll-e fenn a visceralis zsírtömeg és az inzulinrezisztencia között. Többféle hipotézist vetettek fel (27).

## Mechanikus hatás

Ha a visceralis zsírtömeg meghaladja a 6 litert, komprimálhatja a májat és más hasúri szerveket. Hogy ennek metabolikus következményei lennének, bizonyítékok nincsenek.

## Endokrin funkció

Az 1-es típusú 11- $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz enzim az omentalis zsírszövetben nagyobb mennyiségben van jelen, mint a subcutan zsírszövetben. Ez az enzim az inaktív kortizonból aktív kortizolt állít elő, ezért felvetették annak a lehetőségét, hogy egyfajta lokális Cushing-szindróma alakulhat ki, ami elősegíti az inzulinrezisztenciát (29).

A zsírszövetek – különösen intraabdominalis adipositasban a hasüregi zsírszövetek – számos, a kardiometabolikus funkció szabályozásában részt vevő anyagot, adipokint termelnek. A zsírszövet tehát endokrin szervként viselkedik. Az adipokinek egy része hozható csak összefüggésbe az inzulinrezisztenciával, de a teljesség kedvéért itt sorolom fel őket (30). Kardiometabolikus szempontból vannak „káros” és „hasznos” anyagok, az előbbieket nem feltétlenül az inzulinrezisztencián keresztül, hanem az endothelfunkcióra gyakorolt direkt hatásuk révén kedvezőtlenek, illetve a kardiometabolikus rizikót direkt modulálják.

*Leptin:* Főleg a subcutan zsírszövetben termelődik; a központi idegrendszeren keresztül az étvágy, az energiefelhasználás neuroendokrin irányítója. Az izomsejtekben fokozza a szabad zsírsav (FFA) oxidációját és irányítja a zsírmegoszlást. A zsírt az izomsejtekből a zsírszövet felé tereli, és a PI3-kináz aktiválásával gátolja a májsejtekben a trigliceridek akkumulációját. Inzulinrezisztenciában az izom- és májsejtek intracelluláris trigliceridtartalma a vér magasabb leptinszintje ellenére is fokozott, ez jelentős leptinrezisztenciára utal. Lehet, hogy a hyperleptinaemia az egyik oka az endothel-diszfunkciónak, az atherosclerosis és a PTCA utáni restenosis kialakulásának.

*Adiponektin:* Vérszintje negatív korrelációban áll az elhízás mértékével, az inzulinrezisztenciával, a koszorúér-meszesedéssel és a dyslipidaemiával. Az inzulinérzékenység markerének is tekinthető. Az adiponektin génjének fokozott expressziója javítja az inzulinrezisztenciát és véd az atherosclerostól. Csökkenti a diabetes kialakulását, az atheroscleroticus vascularis remodellinget és a hepatikus glükóz kiáramlását.

*Rezisztin:* Kapcsolata az inzulinrezisztenciával csak állatkísérletekben egyértelmű. A humán vizsgálatok el-  
lentmondásosak, nagy részükben a rezisztin vérszintje

---

A haskőrfogat és a trigliceridszint együttese jól korrelál az inzulinrezisztencia fennállásával.

---

korrelál az elhízás és az inzulinrezisztencia mértékével. A rezisztin fokozza a májsejtek glükóztermelését, és proatherogen hatású, mert simaizomsejt-proliferációt okoz és csökkenti az endothelfunkciót. Vércsintjét a gyulladási faktorok, például a lipopoliszacharid vagy a TNF- $\alpha$  emelik, ezért elképzelhető, hogy az elhízott egyének magasabb rezisztinszintje csak a gyulladási reakció következménye.

**Angiopoietinszerű fehérje:** A zsírsejtekben termelődő angiopoietin-like protein-4 (ANGPT4) élettani hatása még nem tisztázott. A lipoprotein-lipáz enzim gátlásával drámaian képes fokozni a vér trigliceridszintjét.

**Viszfatin:** Kizárólag az abdominális zsírszövetben termelődik, vércsintje szoros korrelációt mutat az abdominális elhízás mértékével. Inzulinszerű hatást fejt ki, az inzulinreceptorhoz kötődik, de nem az inzulin kötési helyén, és olyan kis affinitással, hogy hatása valószínűleg inkább auto- vagy parakrin módon érvényesül.

**Vaszipin:** A szerin-proteáz-inhibitor család egyik tagja; állatkísérletes adatok állnak rendelkezésünkre. Úgy tűnik, hogy védőhatású hormon, az inzulinérzékenység megőrzése érdekében növekvő expressziójával a kialakulóban lévő kövérséget ellensúlyozza, legalábbis addig, amíg a cukorbetegség nem jelenik meg.

**Cito- és kemokinek:** A zsírszövetben és a zsírszövetet infiltráló macrophagokban (ami gyulladási reakciót jelent) fokozott mennyiségben termelődnek a cito- és kemokinek (TNF- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , IL-6-, IL-8-, IL-10-, IL-1-receptor-antagonista, monocita kemotaktikus protein-1, macrophagmigrációt gátló faktor, macrophag eredetű gyulladási protein-1 $\alpha$  és gyulladási proteinszerű fehérje-2) és az akutfázis-fehérjék (amiloid-A3, haptoglobin). A számos citokin expresszióját fokozni képes TNF- $\alpha$  nincs egyértelmű kapcsolatban az inzulinrezisztenciával. Proatherogen, illetve prodiabetogen hatású, és az adipocytákban parakrin funkciót lát el. Csökkenti a lipoprotein-lipáz-aktivitást, downregulálja a PPAR- $\gamma$ -t és növeli az adipocyták lipolízisét. Az IL-6 szintén nem hozható egyértelműen összefüggésbe az inzulinrezisztenciával. Proatherogen, prodiabetogen, és elősegíti a vascularis gyulladást, növeli a hepaticus CRP-termelést. Az acilstimuláló protein (ASP) a komplementvonal komponense, szerepe

van a trigliceridraktározás regulációjában. Újabb az agoutinak tulajdonítanak szerepet az inzulinrezisztencia kialakulásában. A transzformáló növekedési faktor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) elősegíti az adipocyták differenciálódását és a PAI-1 szekrécióját.

**Plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1):** Nagyobb mértékben termelődik a visceralis zsírban, mint a subcutan régióban; emelkedett koncentrációja csökkent inzulinérzékenységgel jár együtt. Proatherogen, prokoaguláns hatású és direkt növeli az atherothrombosis rizikóját.

**Angiotenzinogén:** Az adipocyták felszínén megnő az AT<sub>1</sub>-receptorok expressziója, és a zsírszövet fokozott mértékben termel angiotenzinogént, illetve angiotenzin II-t (31). A RAS-rendszernek szerepe van az adipogenesisben és a zsír tárolásában. A hipotézis szerint a nagy, inzulinrezisztens adipocyták a fokozott angiotenzin-II-termelés révén gátolják a prae-adipocyták differenciálódását, s ez a harántcsíkolt izomzat és máj fokozott zsírfelhalmozódásához és következményes csökkent inzulinérzékenységhoz vezet.

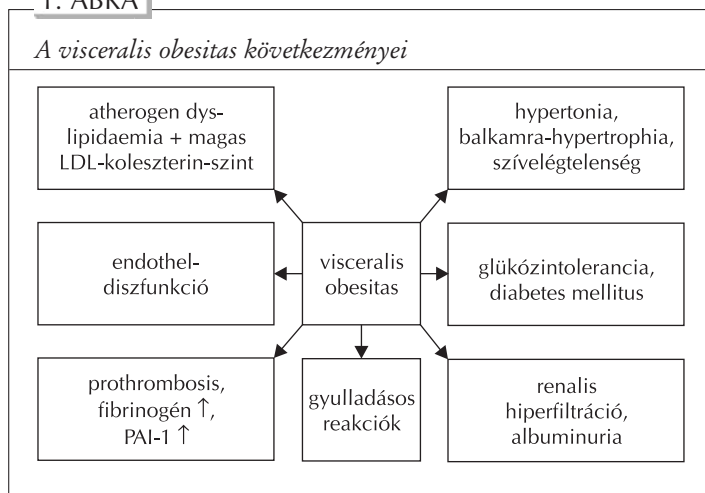
**C-reaktív protein:** Az elhízást újabb kis aktivitású gyulladási állapotnak tekintik. A keringő CRP szintje abdominális obesitasban magasabb, és fordítva: magasabb CRP-szint intraabdominális adipositashoz vezet. A CRP mint a krónikus kis intenzitású gyulladás markere direkt módon rontja az endothelfunkciót. Elősegíti az endothelialis adhéziós molekulák (VCAM-1 és ICAM-1), valamint az endotelin képződését és downregulálja az endothelialis nitrogén-monoxid-szintetázét (eNOS).

## A szabad zsírsavak szerepe

Obesitasban, főleg intraabdominális formájában, megnövekedett a postprandialis és felszívódás utáni szabadzsírsav-koncentráció, ami a májban fokozott glükóztermeléshez és a harántcsíkolt izomzatban inzulinrezisztencia kialakulásához vezet (32). A szabad zsírsav lipolízisből származik – ennek legfőbb regulátora az inzulin –, és korábbi in vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy az intraabdominális adipocyták lipolitikus aktivitása nagyobb, mint a subcutan adipocytáké. Az abdominálisan obes egyének és a perifériásan obes vagy normális testsúlyú egyének között a lényeges különbség a szabad zsírsavak étkezés utáni szuppressziójában van. A magas postprandialis inzulinkoncentráció ellenére a szabadzsírsav-fel szabadulás körülbelül háromszor nagyobb az intraabdominálisan obes egyének esetében. Bár újabb megtudtuk, hogy a keringő szabad zsírsav csaknem kizárólag a subcutan zsírból származik, a visceralis zsír korrelál a fokozott szabadzsírsav-fel szabadulással. A visceralis zsírsejtekből a portális keringésen keresztül közvetlenül a májba juttatott felesleges szabadzsírsav-mennyiségről feltételezzük, hogy kapcsolatot jelent az obesitasban fellépő lipolízis, az inzulinrezisztencia és a dyslipidaemia között. A szabad zsírsavak rontják az inzulintól eredő jelátvitelt, de nem a szubsztrát-kompetícióon keresztül rontják a glükóz-anyagcserét, hanem a metabolitjai, például az acil-CoA

### 1. ÁBRA

A visceralis obesitas következményei



és a ceramid, a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3-kináz) gátlásával csökkentik a glükóztranszportot, mert csökken a GLUT4-transzporter transzlokációja.

A szabad zsírsavak kedvezőtlen patofiziológiai hatása a májban, a hártáncsíkolt izomzatban és a pancreasban nyilvánul meg. Az érrendszerre direkt atherogen hatású az endotheliummal összefüggő vasodilatatio gátlásával.

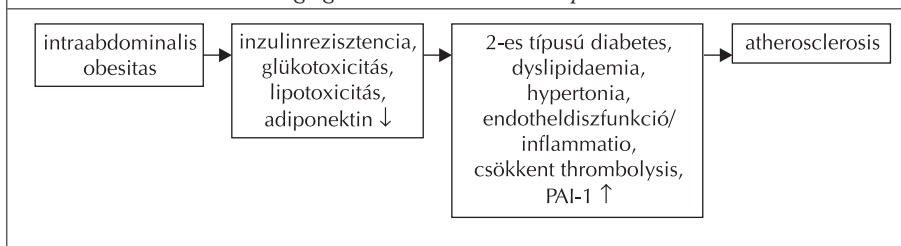
## Kardiometabolikus betegség és obesitas

Az intraabdominalis obesitas részben a metabolikus szindróma meghatározó elemeként az inzulinrezisztencián keresztül indirekt módon, másrészt különböző anyagok termelésével direkt módon károsítja a szív- és érrendszert, illetve szerepel, mint a kardiometabolikus rizikót növelő tényező (1. ábra). Az inzulinrezisztencia tehető felelőssé az atherogen dyslipidaemia és a glükózintolerancia kialakulásáért. Az obesitas és a hipertonia összefüggése bonyolultabb, mert az inzulinrezisztencia mellett a renin-angiotenzin rendszer aktivitásfokozódásának, az obesitasban tapasztalt nagyobb szimpatikus idegrendszeri aktivitásnak és ezen keresztül a vesekárosító hatásoknak is szerepük van.

Újabban az endocannabinoid rendszernek is jelentőséget tulajdonítanak, mivel a zsírszövet rendelkezik CB1-receptorokkal (33). A rendszer fokozott aktivitása a zsírszövetben lipogenesisit, adiponektincsökkenést

### 2. ÁBRA

#### A kardiometabolikus betegség és az atherosclerosis kapcsolata



és következményes inzulinrezisztenciát, valamint dyslipidaemiát eredményez.

Az abdominalis obesitas és a kardiometabolikus betegség kapcsolatát (2. ábra) egy régebbi és egy, az utóbbi időben végzett epidemiológiai vizsgálatban elemezték. Londonban a foglalkozásból adódó fizikai aktivitás, adipositas és a klinikai kimenetel összefüggését vizsgálták (34). A fizikailag teljesen inaktív buszsofőrök és a fizikailag aktív kalauzok első coronariaesemény miatti halálozását hasonlították össze: a buszsofőrök körében közel kétszer gyakoribb volt, mint a kalauzok esetében. Az INTERHEART vizsgálat szerint a megnövekedett haskörfogát a populációs szintű első myocardialis infarctust okozó rizikófaktorok körülbelül 20%-áért felelős (20). Több vizsgálat is igazolta, hogy a BMI nem, de a nagyobb haskörfogát szignifikáns előrejelzője a major coronariaeseményeknek (35, 36).

Ismereteink bővülése, az atheroscleroticus szív- és érrendszeri betegségek és a metabolikus rizikófaktorok kapcsolatának jobb megismerése ezen betegségek hatékonyabb megelőzését és kezelését fogja eredményezni.

## IRODALOM

- Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease. Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2006;26:968.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-7.
- Bonow RO. Primary prevention of cardiovascular disease. A call to action. *Circulation* 2002;106:3140-1.
- Halmy L, Simonyi G, Csatai T, Paksy A. Hungarian Policeman Study on the prevalence of obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2003;27(Suppl1):132.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-209.
- Thomas F, Bean K, Pannier B, et al. Cardiovascular mortality in overweight subjects, the key role of associated risk factors. *Hypertension* 2005;46:654-9.
- Murphy NF, Macintyre K, Stewart S, et al. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15,000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J* 2006;27:96-106.
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990;322:882-9.
- Mason C, Katzmarzyk PT, Blair SN. Eligibility for obesity treatment and risk of mortality in men. *Obes Res* 2005;13:1803-9.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-105.
- Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, et al. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15 year follow-up of middle-aged men and women in eastern. *Finland Circulation* 1996;93:1372-9.
- Reaven GM. The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Szövegű magyar fordítás: *Diabetologia Hungarica* 2005;13:107-12.
- Halmy L. Az elhízás diagnosztikája. *Metabolizmus* 2003;1:90-94.
- Halmy L. Hasi zsírtérület vizsgálata In: Body 720 testösszetétel analízissel morbid elhízásban. Változások a testösszetételben komplex mozgásprogram hatására. *Obesitologia Hungarica* 2005;5:28.
- Szabó SA, Tolnay P. Miért nem alkalmas a BMI a tápláltság jellemzésére? *Metabolizmus* 2004;11:194-8.
- Blackburn P, Lamarche B, Couillard C, et al. Postprandial hyper-

- lipidemia: another correlate of the „hypertriglyceridemic waist” phenotype in men. *Atherosclerosis* 2003;171(2):327-36.
20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study). *Lancet* 2004;364:937-52.
  21. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in waist circumference among U.S. adults. *Obes Res* 2003;11:1223-31.
  22. Liese AD, Döring A, Hense HW, et al. Five year changes in waist circumference, body mass index and obesity in Augsburg. *Germany Eur J Nutr* 2001;40:282-8.
  23. Márk L, Katona A. A haskörfogat mérésének jelentősége. A hasi típusú elhízás, mint a cardiovascularis rizikó markere metabolikus szindrómában. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006;11:392-6.
  24. Audikovszky M. Az elhízás és a metabolikus szindróma. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2003;8(2):88-91.
  25. Hidvégi T, Hetyési K, Biró L, et al. Metabolikus szindróma szűrésének tapasztalatai Győr városában és vonzáskörzetében. *Diab Hung* 2001;9:222-32.
  26. Reaven GM. Importance of identifying the overweight patient who will benefit the most by losing weight. *Ann Intern Med* 2003;138(5):420-23.
  27. Blüher M, Paschke R. A viscerális zsírszövet jelentősége a metabolikus szindróma kialakulásában. *Orvostovábbképző Szemle* 2004;11:85-91.
  28. Perusse L, Chagnon YC, et al. The human obesity gene map: the 1998 update. *Obes Res* 1999;7:111-29.
  29. Sivitz WJ. Az inzulinrezisztencia elméleti és gyakorlati jelentősége. *Orvostovábbképző Szemle* 2006;13:41-50.
  30. Korányi L. Kommentár „Az inzulinrezisztencia elméleti és gyakorlati jelentősége” című cikkhez. *Orvostovábbképző Szemle* 2006;13:51-4.
  31. Sharma AM, Janke J, Gorzelnik K, et al. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002;40:609-11.
  32. Jensen MD. Adipose tissue as an endocrine organ: implications of its distribution on free fatty acid metabolism. *Eur Heart J* 2006;8(SupplB):13-9.
  33. Van Gaal LF, Rissanen A, Scheen A, et al. Effect of rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk. *Lancet* 2005;366:369-70.
  34. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, et al. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* 1953;265:1111-20.
  35. Kim SK, Kim HJ, Hur KY, et al. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nutr* 2004;79:593-9.
  36. St-Pierre J, Lemieux I, Vohl MC, et al. Contribution of abdominal obesity and hypertriglyceridemia to impaired fasting glucose and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;90:15-8.



## A MAGYAR KARDIOLÓGUSOK TÁRSASÁGA ÉS A MAGYAR TUDÓGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG KARDIOPULMONÁLIS MUNKACSOPORTJÁNAK 10. JUBILEUMI ÜLÉSE

*Helyszín:* Hotel Nimród, Dobogókő, Eötvös sétány 4.

*Időpont:* 2006. október 13–14.

### *Főtémák:*

- Coronariabetegségek kezelése tüdőbetegeken, a stent-érában – Keltai Máttyás
- Új módszerek a cardiopulmonalis diagnosztikában – Lengyel Mária (echokardiográfia), Ternér István (PET-CT)
- Pitvari ritmuszavarok modern kezelése tüdőbetegeken – Somló Miklós, Sági László
- Gyógyszerinterakciók a cardiopulmonalis medicinában – Csukonyi Katalin, Boros István
- COPD és a cardiovascularis morbiditás – Somfai Attila, Karlócai Kristóf, Péntes István
- Áttörés a tüdőbetegek béta-receptor-blokkoló kezelésében: a nebivolol – Hajdú László, Kis Ernő
- A preload modern értelmezése – Rudas László

*Részvételi díj (áfával):* 10 000 Ft, 35 év alatt és kísérőknek: 8000 Ft, rezidenseknek és nyugdíjasoknak: ingyenes.

*Akkreditáció:* a rendezvény akkreditációja folyamatban van.

*Tudományos információ:* Karlócai Kristóf, Országos Kardiológiai Intézet, 1096 Budapest, Haller u. 29. E-mail: karlocai@koranyi.hu, kristof.karlocai@interware.hu