

Chronický stres a lipidový metabolismus

V současné době je obecně přijímán předpoklad, že chronický stres je rizikovým faktorem vzniku aterosklerózy a kardiovaskulární morbidity. Jedním z faktorů, který hraje v tomto procesu významnou roli, jsou změny v lipidovém metabolismu, charakterizované jako metabolický syndrom. V tomto přehledu shrneme současné poznatky v oblasti vlivu dlouhodobého stresu na lipidový metabolismus.

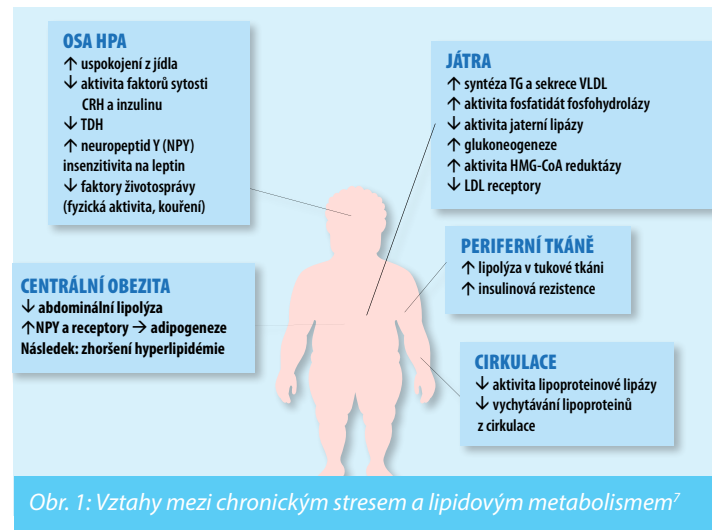
Dlouhodobý stres a dyslipidémie

Základem pochopení metabolických změn v průběhu chronického stresu je koncept tzv. allostázy, tedy reakce organismu na dlouhodobé zatížení, kdy výsledkem jsou adaptační změny. Tyto změny ale mohou vést k poškození organismu. Hlavním regulačním mechanismem, které řídí reakci na stres, je osa hypothalamus – hypofýza – nadledvinky (osa HPA). Jedním ze základních stresových hormonů je kortizol, jehož sekrece v nadledvinách je regulována na principu negativní zpětné vazby hypofyzárním adrenokortikotropním hormonem (ACTH), který je podřízen regulací zprostředkované kortikotropin releasing faktoru (CRF) uvolňovanému hypothalamem. Porucha osy HPA s následnou dlouhodobě zvýšenou hladinou kortizolu má negativní dopad na řadu systémů. Významně působí na kardiovaskulární systém, protože se podílí (spolu dalšími vlivy, jako je aktivace sympatiku) na vzniku řady patologických změn, mezi které patří např. hypertenze, chronický zánět, aktivace endotelu a metabolické změny jako je dyslipidémie, inzulínová rezistence, centrální obezita.¹

Souvislost dlouhodobého stresu a poruch lipidového profilu (dyslipidémie) byla prokázána například v souboru 3800 osob ve Framingham Offspring Study,² v souboru více než 72 000 žen v Nurses' Health Study,³ a v řadě dalších observačních studií. Na mechanismech, které tyto změny zprostředkují, se mohou podílet jak stresem zapříčiněné kvantitativní a kvalitativní změny v příjmu stravy, tak změny v metabolismu (viz obr.1). Jde vlastně o dlouhodobé selhávání adaptačního mechanismu. V následujícím textu probereme v přehledu mechanismy, kterými chronický stres (tedy allostatická zátěž) navozuje dyslipidémii a případně další metabolické odchylky.

Kvantitativní a kvalitativní změny v příjmu stravy

Důsledkem dlouhodobě zvýšené produkce kortizolu, způsobená stresovou aktivací osy HPA, je kromě jiného změna stravovacích návyků. Vzniká „stresové přejídání“, při kterém jsou často upřednostňována jídla s vysokým podílem sacharidů, nasycených lipidů a cholesterolu. Z cirkulujících chylomikronů, jejichž hladina je zvýšena, jsou lipidy vychytávány a ukládány v tukové tkáni (především v abdominální oblasti), jsou také vychytávány játry, odkud jsou secernovány jako VLDL částice (obsahující jak triglyceridy, tak cholesterol), které mohou být konvertovány na částice bohaté na cholesterol. Stresové hormony dále zvyšují intenzitu emoční „reakce odměny“ na jídlo v příslušných „odměňovacích“ mozkových centrech. Vysoká hladina kortizolu inhibuje hypothalamickou produkci kortikotropin releasing faktoru (CRF), který je faktorem sytosti. Obdobně působí inzulínová rezistence (viz níže), která snižuje intenzitu pocitu sytosti, navozeného inzulínem.



Základem pochopení metabolických změn v průběhu chronického stresu je koncept tzv. allostázy, tedy reakce organismu na dlouhodobé zatížení.

Dlouhodobý stres také stimuluje uvolňování neuropeptidu Y (NPY), který zvyšuje chuť k jídlu. Na mechanismu tohoto procesu se podílí dlouhodobá aktivace sympatiku, charakteristická pro chronický stres; NPY je produkován nervovými vlákny sympatiku. Navíc existuje mechanismus zpětné vazby mezi produkcí CRF a NPY. Tyto mechanismy byly zjištěny v observačních studiích, které se zabývaly zvýšeným kalorickým příjmem u osob v situaci chronického stresu. Ve velkých souborech byla potvrzena souvislost mezi dlouhodobým stresem, zvýšenou chutí k jídlu, nárůstem hodnot obvodu pasu, výskytu metabolického syndromu (abdominální obezita je jeho součástí) a zvýšeného kardiovaskulárního rizika. V situaci dlouhodobého stresu byla pozorována zvýšená chuť nejen na jídla s vysokým obsahem nasycených tuků a cholesterolu (zvyšujícími riziko vzniku hypercholesterolemie, ale i sladkým jídlům, jejichž zvýšená konzumace vede k hypertriglyceridémii.⁴⁻⁷

Lipolýza a zvýšená syntéza cholesterolu

Stresové hormony i zvýšená aktivita sympatiku podporují mobilizaci lipidů ze zásob do oběhu. Jedním z mechanismů je působení katecholaminů, které zvyšují expresi enzymů triglycerid lipázy a hormon-senzitivní lipázy a navozují změny, které těmto enzymům usnadňují kontakt s tukovými částicemi. Podpora lipolýzy zvyšuje hladinu volných mastných kyselin a glycerolu. Kortizol, katecholaminy a glukagon vedou ke zvýšené syntéze triglyceridů v játrech. Glukokortikoidy a volné mastné kyseliny stimulují syntézu cholesterolu v játrech prostřednictvím aktivace enzymu HMG-CoA reduktázy. Následkem stresu se zvyšuje sekrece lipoproteinových VLDL částic v důsledku vysoké nabídky volných mastných kyselin, a to jak díky zvýšenému příjmu lipidů, tak i následkem popsanych lipolytických procesů. Lipoproteinové VLDL částice bohaté na triglyceridy jsou

poté degradovány na lipoproteiny s vysokým obsahem cholesterolu. V oběhu se zvyšuje především koncentrace non-HDL cholesterolu.^{7,9}

Inzulínová rezistence

V průběhu chronického stresu mohou zvýšené hladiny kortizolu, noradrenalinu a volných mastných kyselin vést k poklesu citlivosti buněk na inzulín – inzulínové rezistenci. Jedním z mechanismů je působení kortizolu na buněčné glukózoové transportéry: kortizol snižuje translokaci glukózoových transportérů (zvláště GLUT 4) do buněčných membrán a způsobuje insuficienci postinzulínového přenosu signálu inzulínovým receptorem. Inzulínová rezistence vede ke snížené aktivitě lipoproteinové lipázy (LPL), kterou za fyziologických okolností inzulín stimuluje. Snížená aktivita LPL má za následek snížený vstup lipoproteinů do periferních tkání a jejich zvýšenou koncentraci v plazmě.^{7,9}

Vznik centrální obezity

Kortizol, jehož hladina je při chronickém stresu je zvýšená, způsobuje redistribuci tuku. Stimuluje lipolýzu např. v oblasti končetin, ale v abdominální oblasti naopak podporuje ukládání tuku, jak bylo potvrzeno ve studiích (obdobou je mechanismus vzniku Cushingova syndromu, u kterého hyperkortizolémie vede ke vzniku centrální/abdominální obezity). Centrální obezita je výrazem ektopického ukládání tuku ve viscerální oblasti se závažnými metabolickými dopady. Je podmínkou (podle starších definic součástí) diagnózy metabolického syndromu, nejvýznamnějšího rizikového faktoru kardiovaskulární mortality. Výzkum ukázal, že osoby s vysokou reaktivitou na kortizol mají v situaci chronického stresu větší sklon k rozvoji centrálního typu obezity. Jednou z příčin tohoto jevu je skutečnost, že glukokortikoidní receptory jsou ve výrazně vyšší míře exprimovány v adipocytech centrálního tuku než v podkožním tuku a liší se i enzymatické vybavení buněk v těchto oblastech. Navíc vysoce inervovaný centrální tuk ovlivňuje lipidový metabolismus celého organismu, zvyšuje biosyntézu cholesterolu a prohlubuje inzulínovou rezistenci (viz výše).¹⁰

Snížená aktivita LDL receptoru

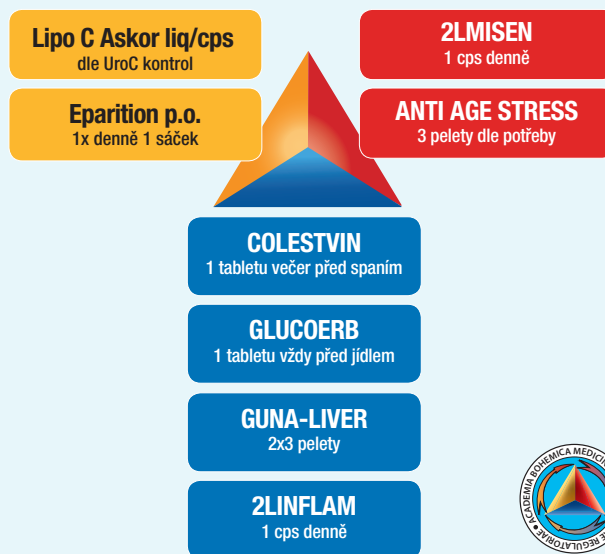
Aktivita jaterního LDL receptoru je zvyšována inzulínem a snižována kortizolem. Proto je v situaci chronického stresu aktivita LDL receptoru následkem inzulínové rezistence a hyperkortizolémie snížena. Expresí LDL receptoru je též snižována působením enzymu PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin-kexin typu 9). PCSK9 určuje, kolikrát bude LDL receptor recirkulovat, tj. kolik LDL se daným receptorem dostane z krevního oběhu do jater. Jakmile dojde k vazbě PCSK9 na LDL receptor, tato recirkulace se zastaví a receptor je degradován v lysozomu uvnitř buňky. PCSK9 tedy určuje „životnost“ LDL receptoru. Expresí enzymu podle některých pramenů také vlivem chronického stresu stoupá. Výsledkem je snížené vychytávání LDL lipoproteinových částic z oběhu a jejich zvýšená koncentrace v krvi. Obdobou je vznik hyperlipidemického stavu u Cushingova syndromu.⁸

Závěr

Opakovaně bylo ověřeno, že osoby, které jsou dlouhodobě pod vlivem stresové situace, jsou vystaveny zvýšenému riziku kardiovaskulární morbidity i mortality. Jedním z mechanismů, které propojují působení chronického stresu s kardiovaskulárními chorobami je metabolický syndrom. Významnou součástí tohoto syndromu je dyslipidémie, abdominální obezita a inzulínová rezistence. Na některé mechanismy vzniku těchto poruch jsme se soustředili v tomto článku. Stresem podmíněné metabolické změny v oblas-

ti lipidů jsou ovšem jen jedním z faktorů, kterými dlouhodobý stres zvyšuje kardiovaskulární riziko. Mezi další patří např. rozvoj chronického zánětu nízkého stupně, aktivace cévního endotelu či hypertenze. Všechny tyto patologické faktory patří k širokému spektru rizikových změn, na jejichž vzniku se může podílet dlouhodobý stres a zvyšovat tak riziko rozvoje závažných kardiovaskulárních onemocnění. Pokud jde o jemnější odlišení vlivu různých typů dlouhodobého psychického stresu na vznik metabolického syndromu, není k dispozici dosud dostatek longitudinálních studií, proto je detailnější rozbor tohoto problému věcí budoucího výzkumu.¹¹

DOPORUČENÝ FRM PROTOKOL



Literatura

1. Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, et al. Stress and inflammation in coronary artery disease: a review psychoneuroendocrineimmunology-based. *Front Immunol* 2018;9:2031.
2. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, et al. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004;109:1267-71.
3. Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, et al. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation* 2005;111:480-7.
4. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav* 2007;91:449-58.
5. Epel E, Lapidus R, McEwen B, et al. Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:37-49.
6. Tsenkova V, Boylan JM, Ryff C. Stress eating and health. Findings from MIDUS, a national study of US adults. *Appetite* 2013;69:151-5.
7. Parker AK. Chronic stress alters serum lipids: effects due to "stress eating" versus metabolic changes. Washington: University of Washington, 2013.
8. Djurhuus CB, Gravholt CH, Nielsen S, et al. Effects of cortisol on lipolysis and regional interstitial glycerol levels in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E172-7.
9. Brindley DN, McCann BS, Niaura R, et al. Stress and lipoprotein metabolism: modulators and mechanisms. *Metabolism* 1993;42(9 Suppl 1):3-15.
10. Epel ES, McEwen B, Seeman T, et al. Stress and body shape: stress-induced cortisol secretion is consistently greater among women with central fat. *Psychosom Med* 2000;62:623-32.
11. Kuo WC, Bratzke LC, Oakley LD, et al. The Association between psychological stress and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2019 (July). doi: 10.1111/obr.12915 [Epub ahead of print].

MUDr. Pavel Kostiuk, C.Sc.