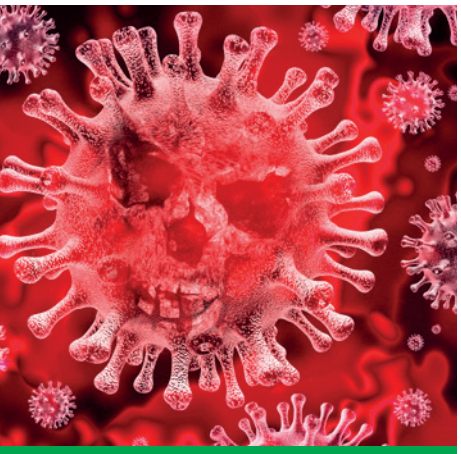
Obezita a covid-19: vzájemné souvislosti a globální perspektiva



U pacientů s onemocněním covid-19 (způsobeným virem SARS-CoV-2) se zdá, že existuje vztah mezi nadváhou/obezitou a závažností onemocnění. Jak ukazují dosavadní zkušenosti, minimálně u obézních do 60 let je vyšší pravděpodobnost hospitalizace pro toto onemocnění než u osob s normální hmotností. V časopise Obesity Reviews byl publikován přehledový článek, který na základě dostupných dat analyzuje tyto souvislosti.[1] Článek rozebírá dostupná data ohledně vztahu mezi nadváhou/obezitou a covidem-19 a poskytuje přehled změn imunologické a fyziologické odpovědi při onemocnění způsobeném SARS-CoV-2 u obézních. O obsahu tohoto článku přinášíme stručný referát.

Důsledky pandemie

Pandemie covidu-19 se objevila v době, kdy prevalence nadváhy/obezity globálně narůstá. Téměř ve všech zemích světa je prevalence obezity vyšší než 20 % a výskyt nemá tendenci k poklesu. Navíc samotná pandemie tím, že byla nutnost zavést potřebná omezení kontaktů, vedla k omezení pohybu, k opatřením způsobujícím sociální izolaci, převládala práce v režimu on-line a docházelo k omezení ekonomických aktivit, které dále snižovalo výdej energie u celé populace. Tato opatření vedla ke změnám poměru spotřeby potravin a fyzické aktivity, což může vést ke zvýšení prevalence obezity i jejích komplikací, ale může mít i celkově škodlivý vliv na zdravotní stav populace.

Obezita je rizikové onemocnění

Je známo, že obezita je spojena se závažnými kardiometabolickými důsledky jako je hypertenze, ischemická choroba srdeční, diabetes 2. typu a onkologické onemocnění. Metabolické a zánětlivé faktory hrají u obézních významnou roli v manifestaci závažných plicních chorob. Náchylnost k syndromu akutní respirační tísně (ARDS), primární příčině úmrtnosti na covid-19, je u pacientů s obezitou vyšší, a to pravděpodobně v souvislosti s poruchami vrozené i získané imunity. Je pravděpodobné, že tato skutečnost ovlivní také účinnost vakcín proti covidu-19 u obézních.

Celková prevalence nadváhy a obezity

Prevalence jedinců s nadváhou/obezitou je v současnosti historicky nejvyšší a stále roste, což platí ve všech zemích bez ohledu na výši příjmů. Nadváha a obezita se objevují u velké části populace zemí s nízkými i vyššími příjmy. Ekonomicky chudá populace je přitom náchylnější k rozvoji obezity než populace bohatých. Je to zjevné z rostoucí prevalence obezity na Středním východě a v Jižní Americe, kde je výskyt jeden z nejvyšších. S rostoucí prevalencí roste i podíl takzvaného centrálního typu obezity, tedy typu, který je spojen s vyšším rizikem vzniku metabolických a kardiovaskulárních chorob.

Obezita a výskyt covidu-19

Autoři uvedeného přehledového článku použili dostupné literární databáze (PubMed, Google Scholar, MedRxiv a další) k systematickému vyhledávání údajů o výskytu covidu-19 a obezity. Z nalezených 1733 studií bylo vyfiltrováno 75, do kterých bylo zahrnuto celkem 399 461 pacientů. Z těchto studií bylo vybráno 20, které byly přímo zaměřeny na vztah mezi obezitou a covidem-19; v 18 z nich autoři konstatovali, že tento vztah existuje, tedy že obézní jedinci mají signifikantně vyšší riziko výskytu covidu-19. Nadváha zvyšuje riziko onemocnění covidem-19 o 44 % a obezita toto riziko téměř zdvojnásobuje.

> **Prevalence jedinců s nadváhou/obezitou je v současnosti historicky nejvyšší a stále roste, což platí ve všech zemích bez ohledu na výši příjmů.**

Obezita a závažnost onemocnění

Obezita zvyšuje i riziko závažného průběhu covidu-19 a nutnosti pacienta hospitalizovat. Celkem 19 studií zkoumalo vztah mezi obezitou a hospitalizací. Jedna ze studií, do které bylo zařazeno 5700 pacientů, ukázala, že téměř 42 % hospitalizovaných byli obézní jedinci. Pacienti s těžkým nebo kritickým průběhem měli vyšší BMI než pacienti s lehčím průběhem nebo osoby covid-19 negativní. Studie uvádějí, že u pacientů s covidem-19 je hospitalizace na jednotkách intenzivní péče (JIP) velmi pravděpodobná, pokud jsou obézní. a ještě významněji pravděpodobná u pacientů s morbidní obezitou. U obézních byla také významně vyšší pravděpodobnost nutnosti použití invazivní mechanické ventilace.

Obezita a prognóza covidu-19

Souvislost mezi obezitou a prognózou covidu-19 má komplexní charakter. Například v jedné studii se ukázalo, že 4,5 % obézních pacientů s covidem-19 po propuštění z JIP zemřelo a 11,5 % muselo být po opuštění JIP dále hospitalizováno. Studie ukazují, že obezita významně zvýšila pravděpodobnost nepříz-

EDUKAFARM farmi news
ČASOPIS, KTERÝ SI VÁŽÍ VAŠICH ZNALOSTÍ. PRO ODBORNÍKY LÉKÁREN.

PharmDr. Marek Lapka,
MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm, Praha

nivých výsledků léčby i riziko úmrtí na covid-19. Jedna z metaanalýz ukázala, že obezita zvyšuje pravděpodobnost exitu na covid-19 o 48 %.

Proč obezita zvyšuje riziko onemocnění?

Obezita je spojena s rizikovými faktory včetně hypertenze, dyslipidémie, diabetu 2. typu a chronického onemocnění ledvin nebo jater. Koronaviry nebyly do roku 2001 spojovány se závažným onemocněním a způsobovaly jen lehká onemocnění horních dýchacích cest. V roce 2002 se objevil koronavirus způsobující závažné onemocnění SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome, těžký akutní respirační syndrom).

Studie ukazují, že obezita významně zvýšila pravděpodobnost nepříznivých výsledků léčby i riziko úmrtí na covid-19. Jedna z metaanalýz ukázala, že obezita zvyšuje pravděpodobnost exitu na covid-19 o 48 %.

Další vysoce patogenní koronavirus, který se objevil v roce 2012 na Středním východě, způsoboval syndrom MERS (Middle East Respiratory Syndrome). U syndromu MERS bylo už možno pozorovat vysokou prevalenci u obézních. Pozorování pacientů s těmito chorobami ukázalo, že obezita zvyšuje riziko závažných virových respiračních onemocnění, a zvláště jejich těžkého průběhu.

Metabolické poruchy u obezity a riziko covidu-19

Je známo, že obezita je rizikovým faktorem závažnějšího průběhu některých onemocnění jako je chřipka, hepatitida a nozokomiální infekce. V posledních letech začíná výzkum odhalovat příčinu tohoto jevu. Obezita představuje metabolické onemocnění charakterizované změnami systémového metabolismu včetně inzulínové rezistence, zvýšené glykémie, změněných hladin adipokinů (například zvýšené koncentrace leptinu a snížené hladiny adiponektinu) a chronickým zánětem nízkého stupně.

Hyperglykémie, klíčový marker diabetu 2. typu, je u obézních charakteristickým nálezem. Nekontrolovaná hladina glukózy v séru v průběhu covidu-19 významně zvyšuje úmrtnost na toto onemocnění. V průběhu infekce narušuje hyperglykémie funkci imunitních buněk generováním oxidantů a glykovaných produktů. Signalizace inzulínu i leptinu jsou důležité pro reakci T lymfocytů na zánět, protože zvyšují regulaci buněčné glykolýzy, která podporuje produkci cytokinů. Tyto metabolické faktory, u obezity patologicky změněné, ovlivňují metabolismus imunitních buněk, což přímo určuje funkční odpověď na patogeny jako je SARS-CoV-2.

Příjem mastných kyselin může také ovlivnit zánětlivou odpověď. Prostaglandiny jsou pyrogeny akutní zánětlivé fáze, které iniciují lokální zánětlivou reakci během infekce. Omega-3 mastné kyseliny mohou indukovat protizánětlivou odpověď svým působením na aktivitu cyklooxygenázy. Naproti tomu omega-6 mastné kyseliny zprostředkují prozánětlivou produkci prostaglandinů. Jejich zvýšený příjem u obézních přímo ovlivňuje průběh covidu-19. Vyšší hladiny cholesterolu ovlivňují šíření obalených RNA virů,

LITERATURA

1. Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. Obesity Reviews. 2020;21:e13128.

jako jsou respirační viry, virus chřipky a SARS-CoV-2. Viry používají po svém navázání prostřednictvím S-proteinu na buňku cholesterol k usnadnění replikace a šíření do okolí.

Fyzické vlastnosti obézních zvyšují závažnost a riziko infekce SARS-CoV-2, jelikož obstrukční spánková apnoe a respirační dysfunkce, které jsou typické u obezity, zvyšují riziko pneumonie spojené s hypoventilací, plicní hypertenzí a srdečním stresem.

Horší imunitní odpověď na SARS-CoV-2 u obézních

Obezita má vliv na funkci imunitních buněk v reakci na SARS-CoV-2. Zvýšené hodnoty BMI jsou spojeny s vyšší frekvencí protizánětlivých CD4 lymfocytů a T regulačních lymfocytů. Protizánětlivé buňky sice způsobí inhibici infekce, avšak ke kontrole šíření virů je potřeba zánětlivá reakce. Regulační lymfocyty ukončují zánět po infekci; preklinická data ukázala snížení produkce IL-10. I když jsou koncentrace regulačních lymfocytů v plicích u obézních během chřipky vyšší, jsou o 40 % méně efektivní, což má dopad na výkonnost imunity.

Těžké případy covidu-19 a chřipky sdílejí aktivaci interferonu I a zánětem vyvolaných TNF/IL-1β, což vede k nerovnováze, narušení imunitní odpovědi a rozvoji závažnějších zánětlivých reakcí. K další nerovnováze dochází při akumulaci prozánětlivých buněk (makrofágů, dendritických buněk, cytotoxických lymfocytů) v tukové tkáni obézních. To přispívá k rozvoji inzulínové rezistence a chronického zánětu. Uvedené změny v populacích imunitních buněk a akumulace těchto buněk v tukové tkáni představují důležité faktory přispívající k závažnějšímu průběhu covidu-19 u obézních.

Zánět u obezity a covid-19

ARDS a akutní poškození plic (ALI) jsou dvě příčiny morbidity a mortality dospělých s infekcí SARS-CoV-2. Tyto poruchy jsou charakteristické respiračním selháním v důsledku nadměrné produkce prozánětlivých cytokinů. Zánět vede k rozsáhlému poškození a respiračnímu selhání bez ohledu na podání kyslíku a plicní edém. Vyšší mortalita na ARDS u pacientů s covidem-19 je spojena se zvýšenou sérovou hladinou IL-6, lymfopenií a nižší expresí IFN-γ v CD4 lymfocytech.

U mužů byl pozorován vyšší výskyt covidu-19 než u žen. Obezita u mužů zvyšuje aktivitu aromatázy, která převádí testosteron na estradiol. Signalizace estrogenového receptoru snižuje expresi IL-6, který má ochrannou

funkci proti virovým infekcím jako je například chřipka. Obézní muži mají sníženou signalizaci estrogenových receptorů a zvýšené androgenní hormony. Jak ukázala jedna ze studií, snížená hladina androgenních hormonů má ochrannou funkci proti infekci SARS-CoV-2. To by mohl být jeden z mechanismů, kterým jsou ženy více chráněny proti této infekci než muži.

Účinnost léčby a očkování u obézních

Obezita a metabolické abnormality s ní spojené mohou také představovat faktor, který snižuje úspěšnost terapie covidu-19 u těchto pacientů. ACE inhibitory, běžně užívané v léčbě hypertenze, mohou u pacientů s diabetem 2. typu zvyšovat závažnost průběhu covidu-19. Antagonista receptoru IL-6 tocilizumab snižuje signalizaci IL-6 u pacientů se závažným průběhem covidu-19, potlačuje u nich horečku a snižuje potřebu dodávání kyslíku. Jak ukázala jedna ze studií, u obézních pacientů s chronicky zvýšenou hladinou cytokinu IL-6 a chronickým zánětem není tato léčba účinná.

Kortikosteroid dexametazon snižuje mortalitu pacientů se závažnými infekcemi SARS-CoV-2 o 8–26 %. Studie prokázaly, že dexametazon snižuje 28denní úmrtnost (10denní podávání 6 mg dexametazonu během symptomatické fáze). U dexametazonu i dalších léčiv jako jsou statiny, nesteroidní antiflogistika a blokátory receptorů pro angiotensin, jsou zatím nedostatečná data, pokud jde o účinnost proti covidu-19 u obézních osob.

Obezita také narušuje rozvoj imunologické paměti, což má svůj význam pro účinnost vakcinace u obézních osob. Očkování proti chřipce u obézních vede k nižším titrům protilátek. Obézní pacienti mají přitom vyšší riziko chřipky a vakcína poskytuje menší ochranu. Horší účinnost u obézních se také projevila u vakcíny proti tetanu, hepatitidě A a B a vzteklině.

Jak ukázala dosavadní zjištění, u více než 95 % pacientů, kteří prodělali covid-19, se vyvinou neutralizující protilátky proti SARS-CoV-2. Lymfocyty s dlouhou životností byly prokázány u 23 pacientů po zotavení z covidu-19. Reakce lymfocytů jsou však u obézních jedinců narušeny, takže vakcinace proti covidu-19 může být u této populace méně účinná.

Ekonomický aspekt pandemie

Covid-19 vedl nejen ke zvýšení nezaměstnanosti a nejistoty, ale i ke změnám v zásobení potravinami. Mnoho distributorů ztratilo poptávky a mělo potíže s dodávkou zboží. Zároveň lze vidět posuny nejen ve stravování (zvýšená spotřeba průmyslově zpracovaných potravin), ale také v pohybu (snížená pohyblivost má za následek nedostatečný výdej energie). Tyto faktory vedou, především v rozvinutějších, ale i méně rozvinutých zemích, k růstu výskytu obezity, což by mohlo mít zpětný negativní dopad na morbiditu i mortalitu na covid-19.

Diskuse

Rostoucí prevalence dospělých a starších osob s nadváhou/obezitou je celosvětovým problémem. Pacienti s nadváhou a obezitou čelí většímu riziku závažných následků onemocnění covid-19 včetně potřeby hospitalizace, požadavků na intenzivní péči a zvýšené mortality. Je pravděpodobné, že obézní jedinci budou čelit snížené účinnosti vakcín. Politika sociálního distancování a pobytu doma může zhoršit zdravotní situaci, jelikož lze pozorovat zvýšení spotřeby nezdravých potravin a snížení fyzické aktivity, což má za následek nárůst incidence obezity. Roste tak počet osob, které jsou více ohroženy covidem-19, i větší závažností průběhu tohoto onemocnění.