

PŘEŽÍT

ZŮSTAŇTE
MLADÍ A ZDRAVÍ
CO NEJDÉLE

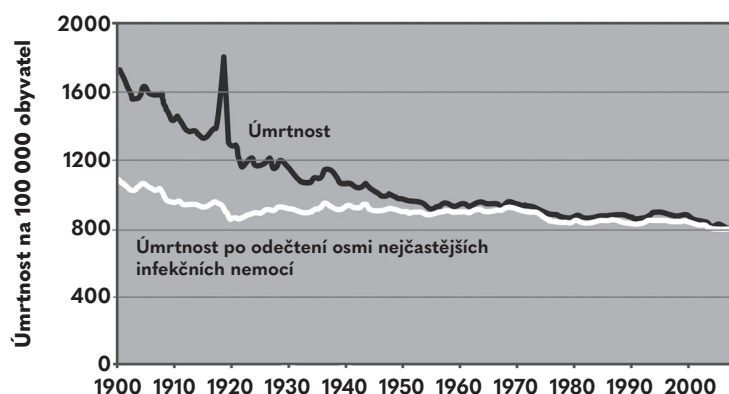
PETER ATTIA

A BILL GIFFORD

**Doprovodné materiály
k audioknize**

Kapitola 2: Medicína 3:0

Obrázek 1. Vývoj úmrtnosti od roku 1900

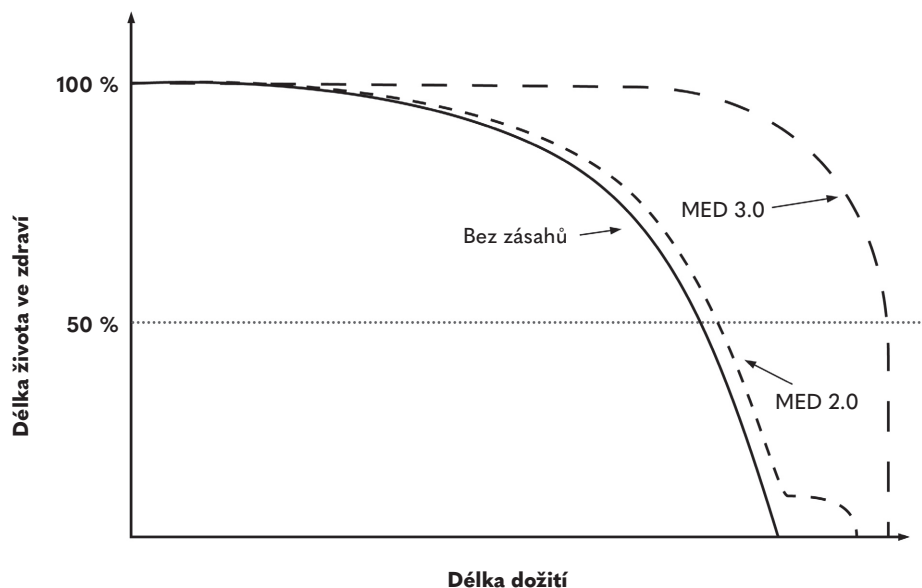


Graf ukazuje, jak *málo* se od roku 1900 snížila skutečná úmrtnost, pomineme-li osm nejčastějších infekčních chorob, s nimiž si do značné míry poradil příchod antibiotik na začátku dvacátého století.

Zdroj: Gordon (2016).

Kapitola 3: Cíl, strategie, taktika

Obrázek 2. Rozdíl mezi délkou dožití a délkou života ve zdraví podle medicíny 2.0 a medicíny 3.0



Kapitola 6: Krize hojnosti

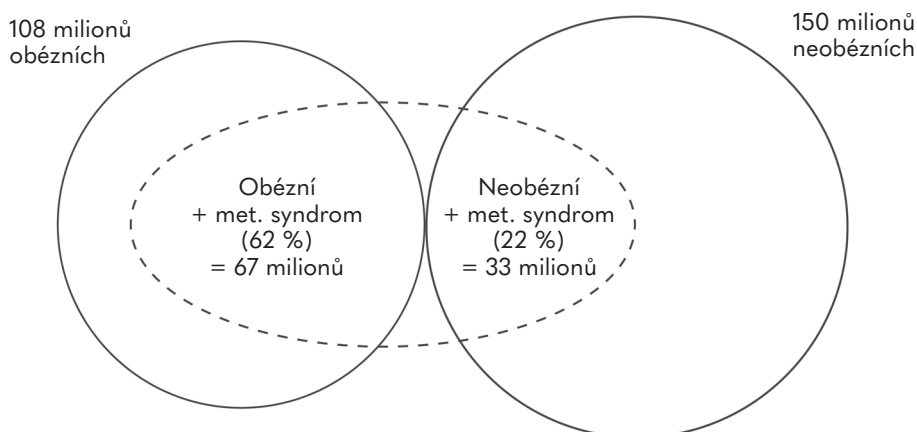
Kritéria pro diagnózu „metabolického syndromu“

1. vysoký tlak (nad 130/85 mmHg),
2. zvýšené triglyceridy (nad 1,69 mmol/l),
3. snížený HDL cholesterol (pod 1,03 mmol/l u mužů a 1,29 mmol/l u žen),
4. abdominální obezita (obvod pasu nad 102 cm u mužů a 89 cm u žen),
5. zvýšená glykemie nalačno (nad 6,1 mmol/l).

Kritéria pro diagnózu „metabolického syndromu“ platná pro českou populaci

1. vysoký TK $\geq 130/ \geq 85$ mm Hg nebo léčba antihypertenzivy,
2. zvýšené TG $\geq 1,7$ mmol/l nebo hypolipidemická terapie,
3. snížený HDL cholesterol: muži $< 1,0$ mmol/l, ženy $< 1,3$ mmol/l nebo hypolipidemická terapie,
4. abdominální obezita (obvod pasu nad 94 cm u mužů, nad 80 cm u žen),
5. zvýšená glykemie nalačno 5,6 mmol/l nebo již diagnostikovaný DM II. typu.

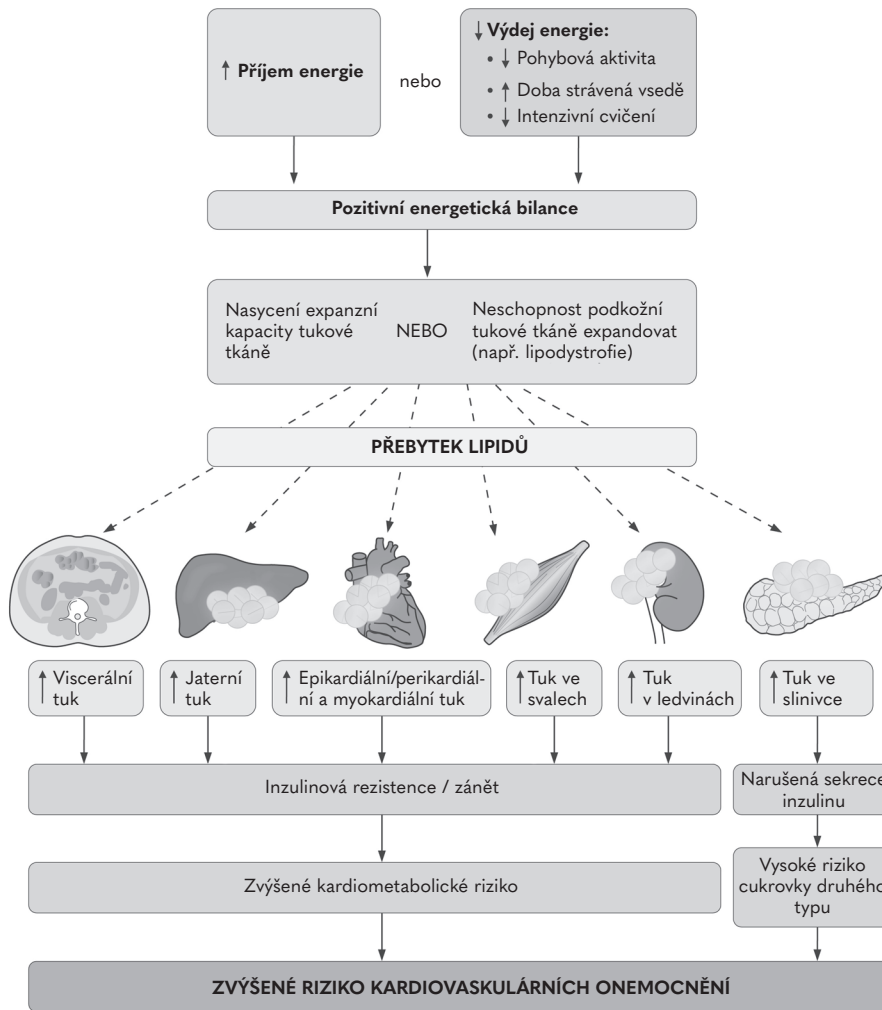
Obrázek 3. Rozdíl mezi obezitou a metabolickým zdravím



Relativní prevalence metabolického syndromu u obézní a neobézní části populace.

Zdroj: Interní analýza vycházející z dat Národního ústavu pro diabetes a onemocnění trávicího ústrojí a ledvin (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021).

Obrázek 4. Jak nadbytek tuku zvyšuje kardiometabolické riziko



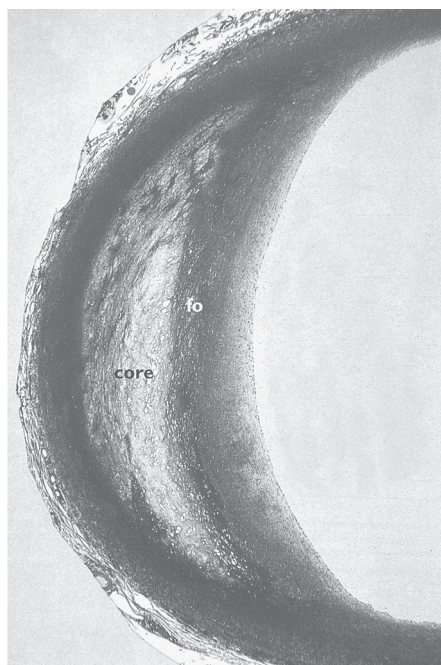
Zdroj: Tchernof a Després (2013).

- Pokud metabolizujeme ve velkém množství fruktózu, přichází ke slovu jiný enzym, jenž „utrácení“ ATP *nebrzdí*. Hladina energie (ATP) v buňce rychle a výrazně klesá. Buňka si na základě takového prudkého poklesu myslí, že máme pořád ještě hlad. Mechanismus celého procesu je trochu složitější, ale v zásadě jde o to, že ačkoli fruktóza obsahuje hodně energie, v podstatě lstí přesvědčí náš metabolismus, že nám energie dochází – a že je tudíž potřeba pokračovat v jídle a dál energii ukládat ve formě tuku. Takový pokles buněčné hladiny ATP aktivuje enzym zvaný *AMP deamináza* neboli AMPD, což je jakési zlé dvojče enzymu AMPK, obráceného ukazatele paliva, o němž byla řeč v předchozí kapitole. Enzym AMPK po své aktivaci spouští rozličné buněčné programy napomáhající organismu přežít bez potravy, například spalování uloženého tuku. Když naopak fruktóza aktivuje AMPD, spustí tím proces ukládání tuků. (Tato kaskáda rovněž vyvolává pocit hladu, protože blokuje hormon sytosti leptin.)

Kapitola 7: Ruku na srdce

Budeme-li zdravou koronární tepnu dostatečně dlouho vystavovat dostatečně vysokým koncentracím částic apoB, zachytí se v subendoteliálním prostoru určité množství lipoproteinů LDL (a VLDL) a zoxidují, následkem čehož se začnou lepit k sobě a tvořit shluky. Endotel na takové narušení prostoru zavolá biochemickou policii a na scéně se objeví specializované imunitní buňky zvané monocyty, jejichž úkolem je vetřelce zneškodnit. Monocyty jsou velké bílé krvinky, které se po vstupu do subendoteliálního prostoru změny v makrofágy, větší a hladovější imunitní buňky občas přirovnávané k Pacmanovi. Makrofág, což doslova znamená „velký žrout“, nahromaděné zoxidované částice LDL polyká, aby od nich cévní stěnu očistil. Zhltá-li příliš mnoho cholesterolu, nafoukne se do pěnové buňky, což je pojem, který už jste možná zaslechli. Tyto buňky opravdu pod mikroskopem připomínají pěnu. Sejde-li se jich dostatečné množství, utvoří tukový pás – nahlédnete-li při pitvě do otevřené koronární tepny, skutečně pouhým okem uvidíte pruh tuku.

Obrázek 5. Ateroskleróza u tříadvacátníka



Vidíte příčný řez proximální levou přední sestupnou tepnou, jednou z nejdůležitějších cév dopravujících krev k srdci, u tříadvacetiletého muže, který se stal obětí vraždy. Všimněte si, že stěna tepny již vykazuje rozsáhlé aterosklerotické poškození: výrazné jádro („core“) z nahromaděných lipidů i makrofágy a pěnové buňky („fo“) v subendoteliálním prostoru začínají zasahovat do lumen, tedy dutiny, kudy proudí krev. Infarkt by sice dotýčnému v dohledné době pravděpodobně nehrozil, přesto se jedná o velmi pokročilé onemocnění.

Zdroj: Stary (2003).

Tukový pás je předstupněm aterosklerotického plátu, a pokud je vám více než plus minus patnáct let, je dost dobře možné, že se ve vašich tepnách už nějaký ten plát ukrývá. Ano, čtete dobře, „patnáct“, nikoli „padesát“ – jde o celoživotní proces, jenž začíná velmi brzy. Jak víme z pitev mladých lidí, kteří se stali obětí nehod či vražd nebo zemřeli z jiných příčin nesouvisejících s kardiovaskulárními chorobami, celá třetina šestnáctiletých až dvacetiletých již měla v době úmrtí v koronárních tepnách skutečné aterosklerotické léze neboli pláty. Jako teenageři.

Neznamená to, že by jim bezprostředně hrozil infarkt. Aterosklerotický proces postupuje velice pomalu, možná i díky částicím HDL. Jakmile částice HDL dorazí na místo činu obsazené pěnovými buňkami a tukovými pásy, může cholesterol z makrofágů opět *vysát* procesem zvaným delipidace. Poté proklouzne zpět endoteliální vrstvou do krevního řečiště, aby nadbytečný cholesterol dopravila do jater a dalších tkání (včetně tukových buněk a žláz produkujících hormony) k opětovnému využití.

Účast v procesu „odplavování cholesterolu“ je jedním z důvodů, proč se částice HDL považují za „hodné“, ale umějí toho mnohem více. Novější výzkumy naznačují, že lipoprotein HDL plní několik dalších ateroprotektivních funkcí, například pomáhá zachovávat neporušenost endotelu, snižuje zánět a neutralizuje či zastavuje oxidaci LDL, takže působí jako jakýsi arteriální antioxidant.

Roli HDL rozumíme mnohem méně než roli LDL. Obsah cholesterolu v částicích LDL neboli výše „špatného“ cholesterolu (technicky vyjádřená hodnotou LDL-C)* představuje slušný, jakkoli nedokonalý ukazatel jeho biologického vlivu. Řada studií prokázala silnou korelaci mezi hodnotou LDL-C a rizikem kardiovaskulární příhody. Veledůležitá hodnota „hodného cholesterolu“ HDL-C v krevním testu o celkovém rizikovém profilu téměř nic nevypovídá. S nárůstem HDL-C přibližně k 80. percentilu se sice zřejmě snižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění, nicméně nebylo prokázáno, že by se zmírnilo pouhým navýšením HDL cholesterolu hrubou silou pomocí speciálních léků. Klíčem k úspěchu se zdá být zlepšování *funkčnosti* těchto částic, což zatím nedokážeme (ani nevíme, jak to změřit).

HDL může (ale nemusí) vysvětlovat, proč centenariáni onemocní kardiovaskulárními chorobami o dvacet let později než průměr populace, pokud vůbec. Nezapomeňte, že se na přepravě a zpracování cholesterolu podílejí tři z nejvýznamnějších dosud objevených „genů dlouhověkosti“ (APOE plus dva další, CETP a APOC3). A nejde jen o centenariány: mám pacienty, jejichž lipoproteinový profil se svými závratně vysokými hodnotami LDL-C a apoB blíží rozsudku smrti, ale podle žádných dostupných měřítek (ať se jedná o kalciové skóre, CT angiografii nebo cokoli jiného) nevykazují seběmenší známky onemocnění. Zatím ještě nedokážeme uspokojivě vysvětlit proč. Jsem přesvědčen, že chceme-li pokročit v boji proti kardiovaskulárním chorobám za pomoci léků, musíme nejprve lépe porozumět úloze částic HDL a pokusit se zjistit, jak zlepšit jejich činnost.

To jsem ovšem odbočil. Vraťme se na místo činu. Hromadící se pěnové buňky se začnou slévat do lipidové hmoty, jako když se postupně roztéká obsah pytlů s odpadky naházených na trávník. Tato hmota se stává jádrem aterosklerotického plátu. A v tuto chvíli se vloupání zvrhne ve sprosté rabování. Buňky „hladkého svalstva“ ve stěně tepny se ve snaze zabránit nejhoršímu přesunou k tomuto úložišti toxického odpadu a začnou kolem něj vytvářet jakousi bariéru podobnou jizvě. Výsledkem je fibrózní čepička na zbrusu novém aterosklerotickém plátu.

A co hůř: nic z výše uvedeného nelze snadno odhalit testy běžně používanými k hodnocení kardiovaskulárního rizika. Mohli bychom očekávat známky zánětu, například zvýšenou hladinu C-reaktivního proteinu, což je oblíbený (nicméně špatný) ukazatel arteriálního zánětu. Většinou však náš lékařský radar nic nezaznamená. Zobrazíme-li si v této fázi koronární tepny pomocí CT, pravděpodobně problém přehlédneme, pokud budeme hledat pouze nánosy vápníku. (Lepší šanci odhalit tento stupeň poškození nabízí pokročilejší typ CT zobrazení, takzvaná CT angiografie. Dávám jí přednost před vyšetřením kalcifikace,** protože dokáže najít i nekalcifikované neboli „měkké“ pláty, které kalcifikaci předcházejí.)

S dalším pokračováním maladaptivního procesu opravy nebo přestavby dále roste i plát. Nejprve se rozšiřuje směrem k vnější stěně tepny, ale později může proniknout i do lumen, kudy proudí krev, v našem přirovnání tedy začne v ulici blokovat dopravu. I takové zúžení zvané *stenóza* lze pozorovat na angiogramu.

* Stručně o názvosloví: Zkratkami LDL a HDL zpravidla označujeme typ *částic*, zatímco LDL-C a HDL-C jsou výsledky laboratorního měření *koncentrace* cholesterolu v těchto částicích.

** Přestože je CT angiografie o něco dražší, vyžaduje injekci kontrastní látky a vystavuje pacienta o něco vyšší dávce záření, těžko bych proti ní našel logické argumenty. U přibližně patnácti procent lidí s normálním kalciovým skóre (0) se při CT angiografii ukáže měkký plát, nebo dokonce drobné kalcifikace, a u dvou až tří procent pacientů s nulovým kalciovým skóre odhalí CT angiografie pláty vysoce rizikové. Proto, rozhodnu-li se u pacienta pro vyšetření pomocí zobrazovacích metod, téměř vždy upřednostňuji CT angiografii před vyšetřením kalcifikace.

V určité fázi procesu začne plát kalcifikovat. Teprve pak se (konečně) ukáže při běžném vyšetření. Jedná se pouze o další snahu těla napravit škody tím, že se pokusí plát stabilizovat a ochránit tak životně důležité tepny. Připomíná mi to zalévání černobylského reaktoru betonem: svému účelu to poslouží, ale jestliže je takový zásah zapotřebí, muselo v dané oblasti dojít ke skutečně strašlivému poškození. Kalciové skóre vyšší než nula nám ve skutečnosti říká, že se v okolí téměř jistě vyskytují další pláty, které mohou být stabilizované (kalcifikované), ale také nemusejí.

Problém nastává v případě, že se plát stane nestabilním, naruší se, nebo dokonce praskne. Z poškozeného plátu může vzniknout sraženina, která zúží a nakonec ucpe lumen cévy – v nejhorším se uvolní a způsobí infarkt nebo cévní mozkovou příhodu. Proto nás nekalcifikované pláty znepokojují více než ty kalcifikované.

Za normálních okolností se většina aterosklerotických plátů chová poměrně nenápadně. Tiše ve skrytu rostou, pomalu ucpávají cévu, až se jednoho dne překážka tvořená samotným plátem nebo z něj vzniklou sraženinou dost nepříjemně projeví. Například člověk, který většinu dne prosedí, si částečně ucpané koronární tepny ani nevšimne, dokud se nerozhodne jít ven odházet sních. Náhlá námaha oběhového systému vyvolá ischemii (nedostatečný přívod kyslíku do tkání) nebo odumření tkáně způsobené nedokrvením – laicky řečeno infarkt nebo mrtvici.

Zdá se, že to přišlo zničehonic, ale ve skutečnosti se na problém zadělávalo dlouho.

Když jsem si coby třicátník konečně uvědomil vlastní kardiovaskulární riziko, neměl jsem ani ponětí, o jak složitý proces se jedná. Při zpětném ohlédnutí je mi jasné, že jsem už tenkrát splňoval poměrně dost více či méně významných rizikových faktorů. Nekouřil jsem, což je asi nejsilnější škodlivý vliv prostředí, a krevní tlak jsem držel v normě, ale trápily mě zase jiné problémy. A jak ukázalo mé kalciové skóre, v horní části mé levé přední sestupné koronární tepny (LAD), jedné z hlavních tepen zásobujících srdce, se již ukrýval drobný kalcifikovaný plát. Možná to ještě nebylo vše, ale protože jsem nepodstoupil CT angiografii, neměl jsem představu, jak vypadají mé ostatní věnčité tepny. Stav, který se kalcifikaci jen blíží, kalciové skóre *nezaznamená*.

Není pochyb, že nehubený Peter měl nakročeno ke kardiovaskulárnímu onemocnění. Pokračovat dál tímto tempem, dopracoval bych se ve čtyřiceti k velikosti XXL, což představuje jasnou známku metabolické dysfunkce. Vše nasvědčovalo tomu, že se mi v břiše hromadí viscerální tuk. Trpěl jsem také inzulinovou rezistencí, jež představuje obrovský rizikový faktor srdečně-cévních chorob. Tlak jsem měl sice v pořádku, ale tuším, že by se s věkem poměrně rychle zhoršoval, protože hypertenze v naší rodině přímo řadí. Rovněž jsem měl nejspíš vysokou hladinu kyseliny močové, která jde často ruku v ruce s vysokým tlakem a dalšími známkami metabolické dysfunkce, jak jsme si řekli v předchozí kapitole. To vše přispívá k další nezbytné (ne však dostačující) podmínce pro rozvoj aterosklerózy, k zánětu. K poškození zánětem je obzvláště náchylná endoteliální bariéra.

Nic takového by lékaři pravděpodobně neřešili. Moje hodnoty krve nenaznačovaly žádné významné riziko. LDL-C jsem měl kolem 3 mmol/l, což je trochu nad normou, ale nepředstavuje to důvod k obavám, zejména u mladšího člověka. Triglyceridy jsem měl trochu vyšší, přes 1,7 mmol/l, ani to nikoho neznepokojovalo. Dnes už vím, že taková čísla téměř jistě ukazovala na vysokou koncentraci aterogenních částic apoB – jenomže koncentraci těchto částic se také nikdo nenamáhal zjišťovat.

Tenkrát, téměř před patnácti lety, se vyšetření apoB (měření koncentrace částic nesoucích apolipoprotein B) běžně neprovádělo. Postupně se však nashromáždily důkazy, podle nichž má apoB pro predikci kardiovaskulárních onemocnění mnohem větší vypovídací hodnotu než standardní vyšetření „špatného cholesterolu“ LDL-C. Podle analýzy v časopise *JAMA Cardiology* z roku 2021 zvyšuje každý nárůst apoB o směrodatnou odchylku u pacientů bez anamnézy či diagnózy kardiovaskulárních příhod nebo onemocnění (tedy v rámci primární prevence) riziko infarktu myokardu o osmatřicet procent. To je silná korelace. Pokyny Americké kardiologické asociace ale dodnes upřednostňují testování LDL-C. Všechny své pacienty posílám pravidelně na testy apoB a vy byste měli svého lékaře při příští návštěvě požádat o totéž. (Nenechte se odbýt nesmyslnými argumenty o „ceně“: vyjde to na dvacet nebo třicet dolarů.)

Ještě před čtyřicátkou jsem měl pravděpodobně všechny tři nejvýznamnější předpoklady pro kardiovaskulární onemocnění: velké zatížení lipoproteiny, potažmo apoB, oxidované či modifikované částice LDL (vedoucí ke vzniku plátů, které odhalilo vyšetření kalcifikace) a vysokou hladinu zánětu v těle. Nic z toho člověku *nezaručí*, že onemocní, ale všechno to jsou *nezbytné* předpoklady. Naštěstí lze mnohé z uvedených problémů upravit či téměř odstranit (mimořádně i apoB) změnou životního stylu a léky. Jak si řekneme na závěr, nekompromisně trvám na snižování koncentrace částic apoB, které všechny tyto potíže způsobují. (Stručně řečeno: dostaňte tuto koncentraci co nejnižší a postarejte se o to co nejdříve.)

Nejprve bych se ale rád zmínil o dalším smrtelně nebezpečném, avšak poměrně málo známém lipoproteinu, který má patrně na svědomí spoustu obětí náhlé srdeční zástavy. Postihla lidi, kteří měli hodnoty cholesterolu i profily rizikových faktorů naprosto v pořádku. Sám tímto problémem naštěstí netrpím, ale jeden můj dobrý kamarád ano, a že se na to přišlo včas, mu nejspíš zachránilo život.

Stručný přehled léků snižujících hladinu lipidů

Na trhu sice máme sedm druhů statinů, já však obvykle začínám **rosuvastatinem (Crestor)*** a odkláním se od něj pouze v případě, že se projeví nějaký nežádoucí účinek (v podobě symptomu či biomarkeru). Můj cíl je razantní: jak zdůvodnil Peter Libby, chci srazit pacientovu koncentraci apoB na dětskou úroveň 0,39 až 0,58 $\mu\text{mol/l}$.

Pacientům s kontraindikací statinů s oblibou předepisuji novější lék **kyselinu bempedovou (Nexletol)****. Tento lék dosahuje jinou cestou v podstatě stejného účinku, inhibuje syntézu cholesterolu, aby donutil játra zvýšit expresi LDLR a tím podpořil odstraňování částic LDL. Zatímco statiny syntézu cholesterolu inhibují v celém těle, především ve svalech, kyselina bempedová tak činí pouze v játrech. Proto nevyvolává vedlejší účinky jako statiny, zejména bolestivost svalů. Hlavním problémem tohoto léku je cena.

Další lék zvaný **ezetimib (Zetia)***** blokuje vstřebávání cholesterolu v trávicím traktu****. Tím se vyčerpávají zásoby cholesterolu v játrech a následkem toho se opět zvyšuje exprese LDLR a odstraní se více částic apoB, což je naším cílem. Ezetimib lze velmi dobře kombinovat se statiny, protože statiny blokující syntézu cholesterolu nutí tělo reflexivně posilovat zpětné vstřebávání cholesterolu ve střevech – a právě tomu ezetimib velmi účinně brání.

Expresi LDL receptorů lze zvýšit již zmiňovanými léky ze skupiny **inhibitorů PCSK9**. Tyto léky útočí na protein jménem PCSK9, který LDL receptory degraduje. Tím se prodlužuje poločas rozpadu receptorů a zlepšuje schopnost jater odstraňovat částice apoB. Při samostatném užívání snižují hladinu apoB či LDL-C přibližně stejně účinně jako vysokodávkové statiny, ale nejčastěji se předepisují jako doplněk ke statinům. Kombinace statinů s inhibitory PCSK9 je nejsilnějším farmakologickým nástrojem, který proti částicím apoB máme. Statiny také bohužel nesnižují hladinu Lp(a), ale inhibitory PCSK9 u většiny pacientů ano, obvykle o celých třicet procent.

K zatížení částicemi apoB přispívají také triglyceridy, protože je často přepravují částice VLDL. Triglyceridy snižujeme úpravou stravy, pokud změna stravy nestačí nebo z genetických důvodů nefunguje, nasazují se **fibráty**.

* Pozn. red.: V ČR jsou k dispozici Rosucard, Corvapro, Mertenil, Rosi a Rosumop.

** Pozn. red.: V ČR tomu odpovídá Nilembo nebo Nustendi.

*** Pozn. red.: V ČR máme k dispozici např. kombinovaný přípravek Zenon, Delipid nebo samostatný Ezetimib.

**** Nejde o cholesterol přijímaný ze stravy, protože ten se stejně nevstřebává, ale o cholesterol vznikající v těle a recyklovaný prostřednictvím jater a žlučového systému.

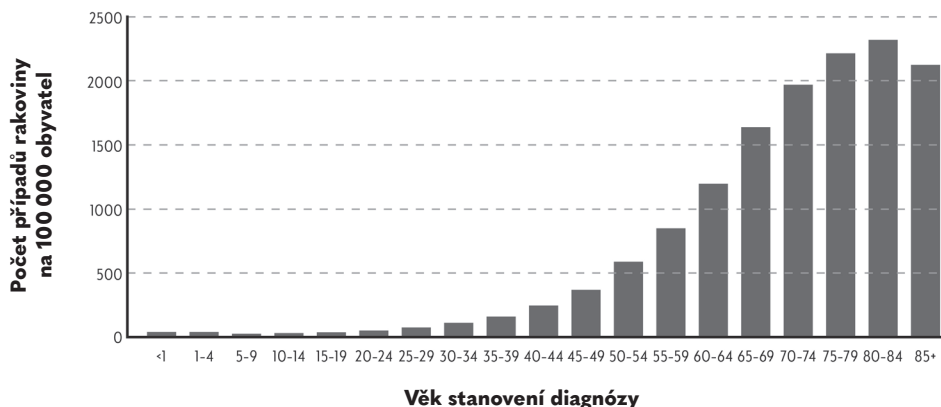
Ke snižování hladiny LDL u pacientů se zvýšenými triglyceridy rovněž úřad FDA schválil **kyselinu ethyl-eikosapentaenovou (Vascepa)*******, lék na bázi rybího oleje tvořený čtyřmi gramy kyseliny eikosapentaenové (EPA) ve farmaceutické kvalitě.

***** Pozn. red.: U nás není preparát dostupný.

- Kromě LDL existují také lipoproteiny s velmi nízkou hustotou neboli VLDL, o nichž jsem se zmiňoval v předchozí kapitole, a lipoproteiny se střední hustotou IDL. Ty nesou ještě více tuku než LDL, většinu ve formě triglyceridů, a jejich charakteristickou proteinovou složkou je rovněž apoB. Kromě toho mají lipoproteiny HDL více částic apoA, zatímco LDL (nebo VLDL či IDL) pouze jednu apoB, takže lze poměrně snadno měřit jejich koncentraci.
- V současné době probíhají klinické studie nové skupiny léků zvaných antisense oligonukleotidy (ASO), které Lp(a) prakticky eliminují z krevního oběhu. Studie zatím vypadají slibně, protože se koncentraci Lp(a) daří výrazně snižovat. Dosud je však příliš brzy na závěr, zda léky dokážou to nejdůležitější: zabránit kardiovaskulárním příhodám.
- Podle mých klinických zkušeností začnou asi třetině až polovině lidí, kteří konzumují velké množství nasycených tuků (což jde někdy s ketogenní dietou ruku v ruce), částice apoB prudce *přibývat*, což samozřejmě nechceme. A to minimálně ze dvou důvodů. Zaprvé se zdá, že nasycené tuky přímo přispívají k syntéze nadbytečného cholesterolu. Zadruhé, což považuji za důležitější, játra při nadbytku nasycených tuků snižují expresi LDL receptorů, takže se z krevního oběhu odstraní méně částic LDL.

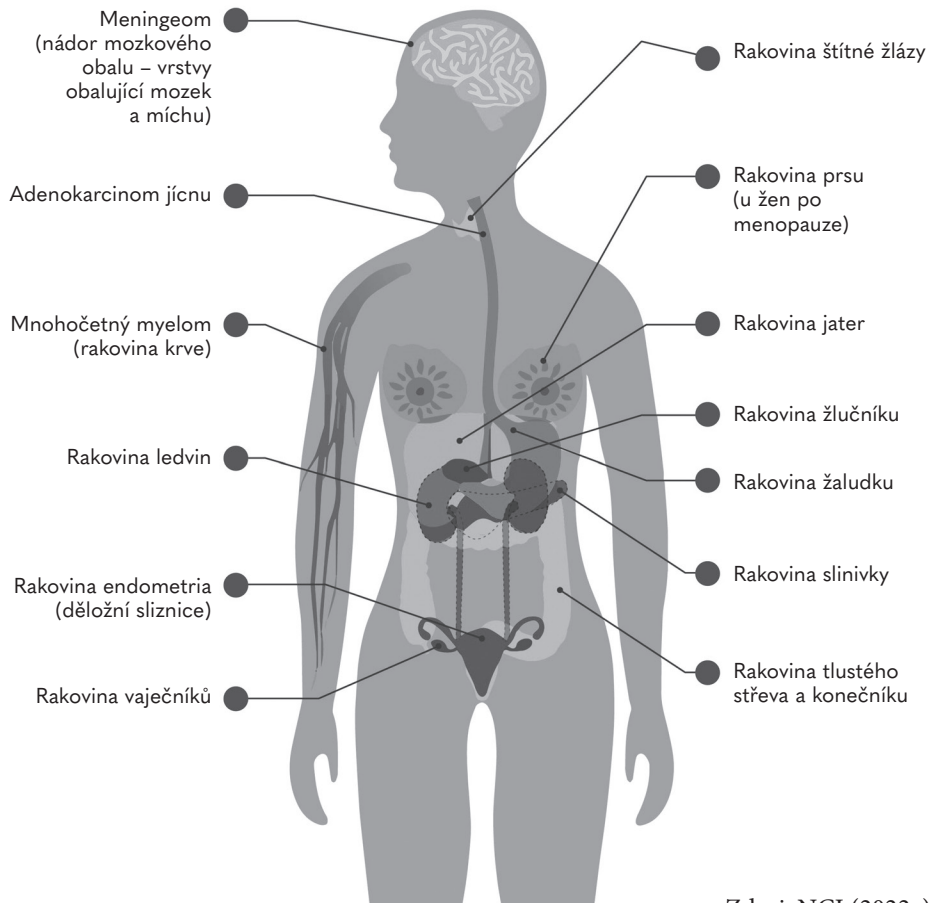
Kapitola 8: Když se buňky splaší

Obrázek 6. Výskyt rakoviny ve Spojených státech podle věku



Zdroj: National Cancer Institute (2021).

Obrázek 7. Typy rakoviny související s nadváhou a obezitou

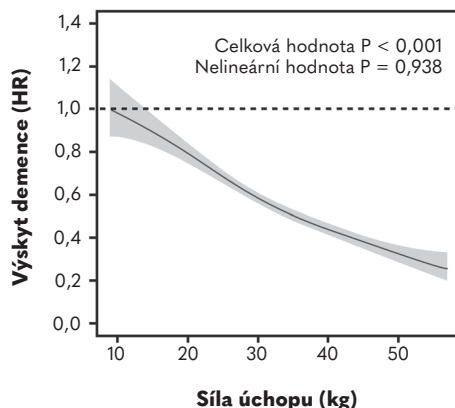


Zdroj: NCI (2022a).

- Tumor infiltrující lymfocyty: TIL například již ze své definice prokázaly afinitu k nádoru, nicméně množím rychleji „stárnou“ (buňky totiž „stárnou“ při každém dělení), čímž ztrácejí na síle. Geneticky modifikované T-lymfocyty zase bývají mladší a snáze rostou, ale nemusejí likvidovat nádory tak účinně jako TIL.
- HER2-pozitivní metastázující karcinom prsu: To znamená expresi receptoru pro lidský epidermální růstový faktor 2, což je proteinový receptor na povrchu buněk rakoviny prsu podporující růst. K nadměrné expresi tohoto receptoru dochází přibližně u třiceti procent případů rakoviny prsu.
- Studie publikovaná v roce 2022 zjistila, že se u lidí, jimž bylo doporučeno absolvovat kolonoskopii jednou za deset let, riziko kolorektálního karcinomu proti osobám, jimž to doporučeno nebylo, snížilo o pouhých 18 procent (relativní), respektive 0,22 procenta (absolutní). Vyšetření skutečně podstoupilo jen 42 procent vyzvaných, a to navíc pouze jednou za celé období studie. Řekl bych, že studie spíše než preventivní účinek častých kolonoskopií zkoumala, jak efektivní je vybízet lidi, aby na vyšetření (v rozumných intervalech) vůbec chodili.

Kapitola 9: Hledání ztracené paměti

Obrázek 8. Souvislost síly úchopu s výskytem demence

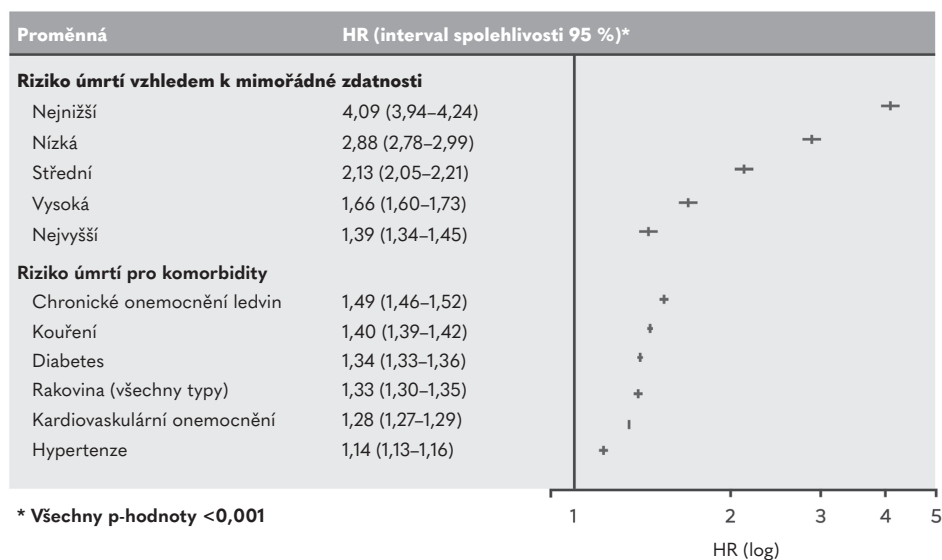


Graf ukazuje, jak se výskyt demence snižuje s rostoucí silou úchopu. Data jsou uváděna jako poměr rizika v porovnání s nejslabší skupinou, například 0,4 = 40 procent. Člověk se silou úchopu 40 kg má tedy proti osobě se silou úchopu 10 kg pouze čtyřicetiprocentní riziko demence.

Zdroj: Esteban-Cornejo et al. (2022).

Kapitola 11: Cvičení

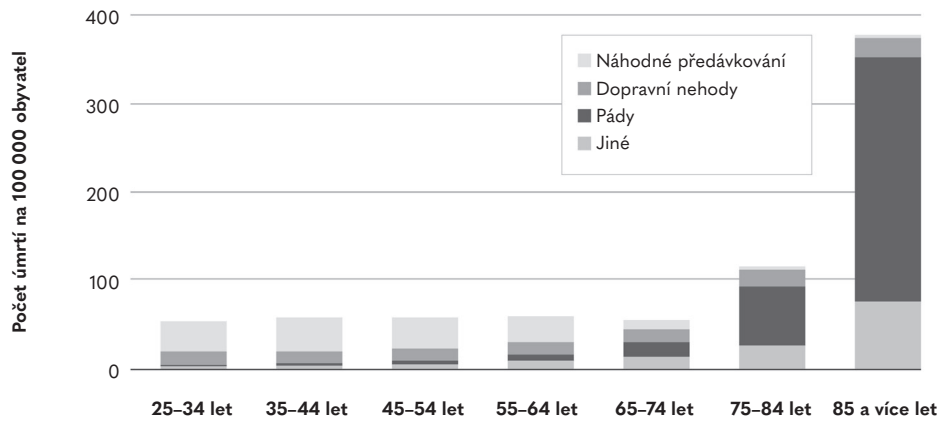
Obrázek 9. Riziko úmrtí pro různé úrovně zdatnosti a vybrané komorbidity



Tabulka vyjadřuje riziko úmrtí ze všech příčin pro různé úrovně zdatnosti v porovnání s nejzdatnějšími 2 procenty osob téhož věku a pohlaví z hlediska VO₂ max („extrémní zdatnost“) [NAHOŘE] a pro různé komorbidity – to znamená pro lidi s jednotlivými onemocněními a bez nich [DOLE]. Úrovně zdatnosti jsou rozděleny podle percentilů: nejnižší (pod 20. percentilem), nízká (21. až 40. percentil), střední (41. až 60. percentil), vysoká (61. až 80. percentil), nejvyšší (81. až 97. percentil).

Zdroj: Kokkinos et al. (2022).

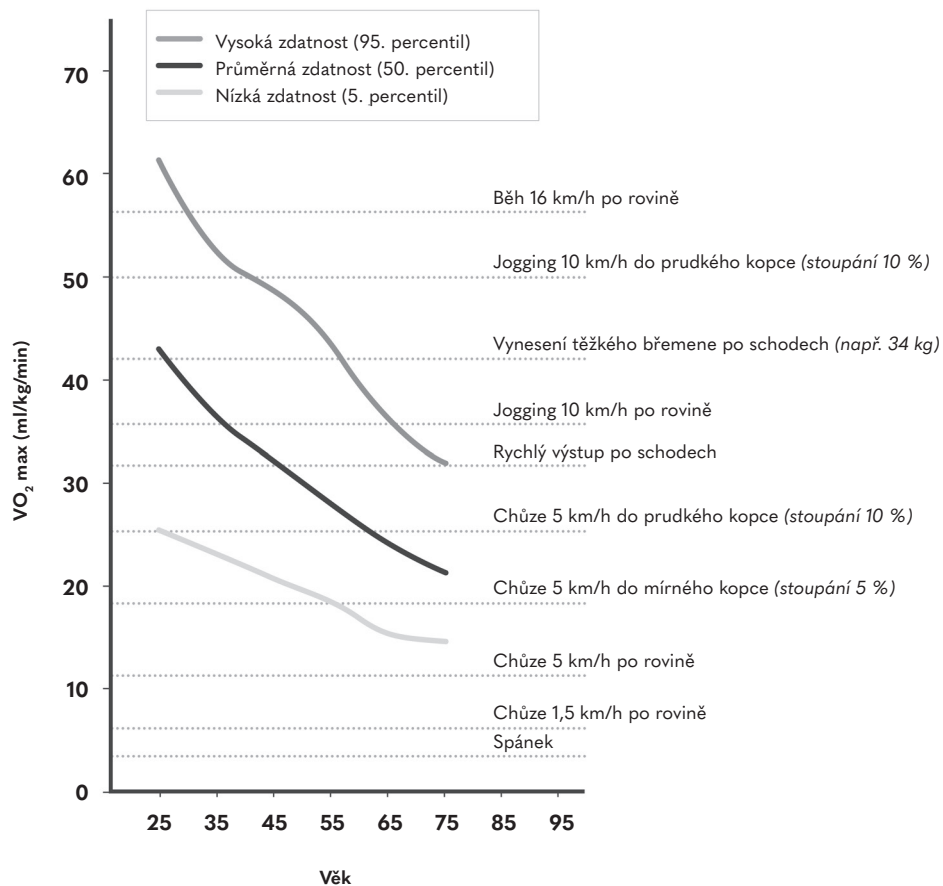
Obrázek 10. Náhodná úmrtí ve Spojených státech



Zdroj: CDC (2021).

Kapitola 12: Trénink 101

Obrázek 11. Jak se hodnota VO_2 max snižuje s věkem



Zdroj: Graf sestavil Jayson Gifford, Univerzita Brigham Younga, na základě dat od Li-gouriho (2020).

Obrázek 12. VO₂ max podle věku, pohlaví, zdatnosti

Věk	Výkonnostní skupina podle VO ₂ max (ml/kg/min)				
	Nízká	Podprůměrná	Nadprůměrná	Vysoká	Špičková
Ženy					
18-19	< 35	35-39	40-45	40-52	≥ 53
20-29	< 28	28-35	36-40	41-50	≥ 51
30-39	< 27	27-33	34-38	39-48	≥ 49
40-49	< 26	26-31	32-36	37-46	≥ 47
50-59	< 25	25-28	29-35	36-45	≥ 46
60-69	< 21	21-24	25-29	30-38	≥ 40
70-79	< 18	18-21	22-24	25-35	≥ 36
≥ 80	< 15	15-19	20-22	23-29	≥ 30
Muži					
18-19	< 38	38-45	46-49	50-57	≥ 58
20-29	< 36	36-42	43-48	49-55	≥ 56
30-39	< 35	35-39	40-45	46-52	≥ 53
40-49	< 34	34-38	39-43	44-51	≥ 52
50-59	< 29	29-35	36-40	41-49	≥ 50
60-69	< 25	25-29	30-35	36-45	≥ 46
70-79	< 21	21-24	25-29	30-40	≥ 41
≥ 80	< 18	18-22	23-25	26-35	≥ 36

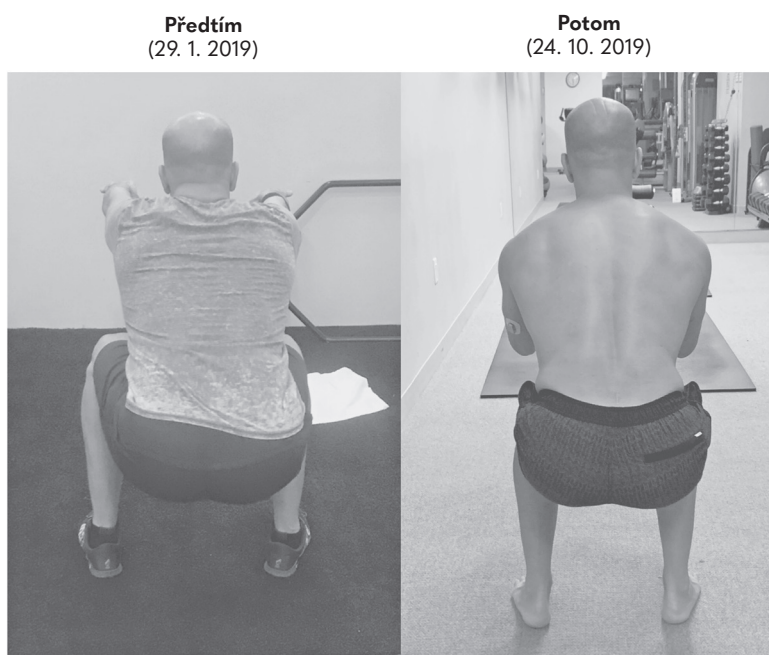
Jednotlivé věkové kategorie lze podle VO₂ max rozdělit do skupin nízká (dolních 25 %), podprůměrná (26. až 50. percentil), nadprůměrná (51. až 75. percentil), vysoká (75. až 97,6. percentil) a špičková (nejlepší 2,3 %).

Zdroj: Mandsager et al. (2018).

- Sarkopenie: Podle konsenzuální definice je sarkopenie dána malým objemem kosterního svalstva v kombinaci buď s nedostatečnou svalovou silou (například silou úchopu), nebo s nízkou fyzickou výkonností (například rychlostí chůze).

Kapitola 13: Chvála stability

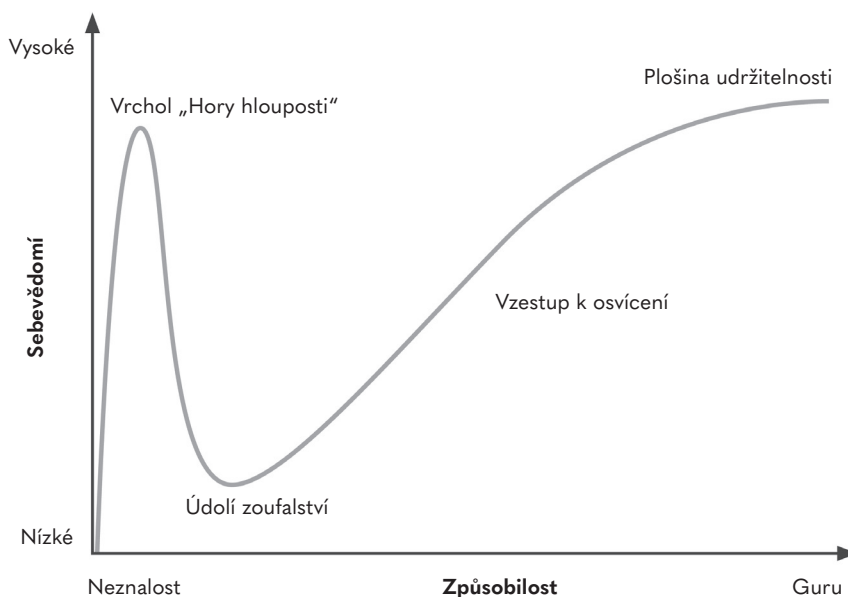
Obrázek 13.



- Odkaz na videoukázku jógy prstů na nohou:
www.peterattiamd.com/outlive/videos
- Pokud se chcete józe pro nohy opravdu věnovat, pořídte si „separátory prstů“, meziprstní vložky pomáhající obnovit přirozené postavení prstů, určené zejména pro lidi s vbočeným palcem nebo jinými problémy způsobenými nošením nevhodných bot. Sám je doma nosím velmi často. Například teď je mám nasazené při psaní. Děti se mi kvůli tomu vytrvale pošklebují.
- Video ukázkou Barryho get upu najdete na stránce
www.peterattiamd.com/outlive/videos.

Kapitola 14: Výživa 3:0

Obrázek 14. Dunning-Krugerův efekt



Zdroj: Wikimedia Commons (2020).

- V roce 1775 anglický chirurg Percival Pott předvedl, že rakovinu může vyvolat faktor prostředí (dnes takový faktor nazýváme karcinogenem). Jednalo se o první zaznamenaný případ prokázání této skutečnosti. Pott si všiml, že se mezi mladými kominíky, kteří měli za úkol lézt do komínů a čistit je od popela a sazí, množí případy bradavic na šourku. Výzkum ho přivedl k závěru, že tuto rakovinu (dlaždicobuněčný karcinom kůže) způsobují částičky sazí, které se chlapcům usazují v kožních rýhách šourku.
- Doplnění k obrovské randomizované kontrolované studii Women's Health Initiative (WHI): Studie sice nezjistila statisticky významný rozdíl v úmrtí na rakovinu prsu ani po 8,5 či 16,5 letech sledování, ale odhalila statisticky významné snížení počtu úmrtí ze všech příčin u žen s diagnostikovanou rakovinou prsu. Z hlediska absolutního rizika se však jednalo o nevýznamný rozdíl. Po osmi a půl letech se počet úmrtí snížil o 0,013 procenta a po šestnácti a půl letech o pouhých 0,025 procenta.
- Doplnění ke studii PREDIMED: V rámci sekundární prevence vykazují statiny NNT o něco nižší. Později byla studie PREDIMED stažena a podrobena nové analýze, aby se opravily chyby v randomizaci (intervence totiž nebyly účastníkům přiřazovány opravdu náhodně), ale ani nová analýza závěry studie zásadně nezměnila. Největším problémem této studie je podle mého názoru takzvané prováděcí zkreslení (performance bias), protože účastníci obou léčebných ramen byli více v kontaktu s výzkumníky než kontrolní skupina, což mohlo ovlivnit jejich chování.

Kapitola 15: Nutriční biochemie v praxi

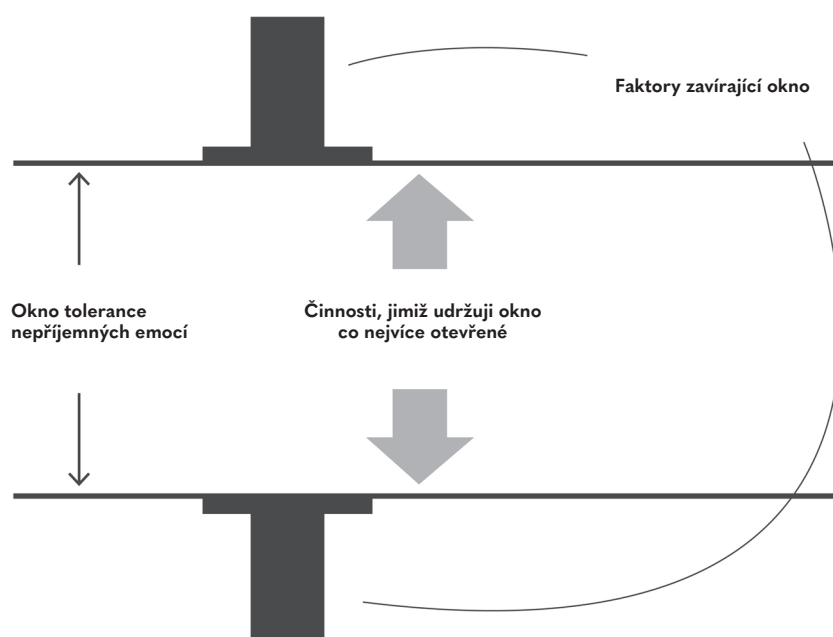
- Obecně se snažím udržovat průměrnou glykemii na hodnotě 5,6 mmol/l nebo pod ní, přičemž směrodatná odchylka by se měla držet pod 0,8 mmol/l. Směrodatná odchylka, statistický výpočet míry variability v souboru (nebo u jednotlivce), nám ukazuje, jako moc pacientova glykemie kolísá *kolem* daného průměru. Zároveň slouží jako hrubý ukazatel množství inzulínu pravděpodobně vylučovaného k odbourání takového množství glukózy. Vyšší směrodatná odchylka znamená, že výkyvy jsou větší a k vyrovnaní hladiny glukózy je pravděpodobně zapotřebí mnohem více inzulínu. Pro mě je to důležitý časný varovný signál hyperinzulinemie.
- Rozdíly mezi jednotlivými typy tuků vyplývají z organické chemie. Mastné kyseliny jsou v podstatě různě dlouhé řetězce atomů uhlíku. Proto také některé tuky označujeme za mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem a jiné zase za mastné kyseliny s dlouhým řetězcem. „Nasycené“ se tuky nazývají proto, že mají uhlíkový řetězec plně „nasycený“ atomy vodíku. U „mononenasyčených“ tuků řetězec takto plně nasycený není, protože dva uhlíky v řetězci jsou spojeny jednou (proto mono) dvojnou vazbou, u polynenasycených tuků se dvojných vazeb vyskytuje více (ještě stíháte sledovat?). Dvojně vazby ohýbají uhlíkový řetězec a zvyšují náchylnost mastné kyseliny k oxidaci. Nasycené tuky jsou stabilnější a nereagují tak snadno s jinými molekulami. Protože mají lineární řetězce, které se shlukují těsně k sobě, mívají při pokojové teplotě pevnou konzistenci. Řetězec nenasyčených tuků se vyznačuje ohyby, a proto bývají tyto tuky při pokojové teplotě spíše tekuté.
- Množství EPA a DHA ve stravě pacientům upravujeme podle množství těchto tuků v membránách jejich červených krvinek, což lze změřit speciálním, ale snadno dostupným krevním testem.
- Luxusnější verze tohoto testu dokáže určit i poměr omega-6 ku omega-3 a hladinu všech mastných kyselin v pacientově krvi.
- Zajímavé je, že základní složení lidské tukové tkáně, již tvoří zhruba z 55 procent MUFA, ze 30 procent SAFA a z 15 procent PUFA (Seidelin 1995), přesně odpovídá složení tuků *ve stravě*, které se osvědčilo u většiny mých pacientů.
- Dle jedné studie může půst u některých lidí (zejména štíhlých) vést k nadměrnému úbytku svalů. Sám jsem něco podobného zažil ve svém cyklistickém období. Ve vrcholné fázi jsem dodržoval velmi přísný časově omezený stravovací režim ve verzi 20/4. Obědval jsem ve dvě odpoledne, většinou salát s kuřecím masem, v šest jsem si dal běžnou večeři a vážil jsem o devět kilo méně než dnes – především proto, že jsem měl méně svalů. Na kolo to bylo fajn, protože tam je nízká váha výhodou, ale svalová hmota v horní části těla trpěla.

Kapitola 16: Procitnutí

- Pittsburský dotazník kvality spánku v angličtině najdete na adrese www.sleep.pitt.edu/instruments/#psqi. Podrobnosti k vyhodnocení viz Buysse et al. (1989).
- V češtině najdete Epworthskou škálu spavosti například tady: <https://www.dormimed.cz/epworthska-skala-spavosti/>.
- Epworthskou škálu spavosti v angličtině spolu s bodovým hodnocením najdete na adrese www.cdc.gov/niosh/emres/longhourstraining/scale.html.
- Index závažnosti insomnie v angličtině s bodováním a vyhodnocením najdete na adrese www.ons.org/sites/default/files/InsomniaSeverityIndex_ISI.pdf.
- Svůj spánkový chronotyp můžete zjistit z dotazníku ranních a večerních typů Morningness/Eveningness Questionnaire MEQ) v angličtině na adrese <https://reference.medscape.com/calculator/829/morningness-eveningness-questionnaire-meq>.
- Pozn. red.: V české verzi je k dispozici například zde: <http://www.stopbang.ca/translation/pdf/czech.pdf>.
- Dotazník STOP-BANG v angličtině najdete na adrese www.stopbang.ca/osa/screening.php.

Kapitola 17: Práce nekončí

Obrázek 15. Zvládání nepříjemných emocí



Takto si vizualizují každodenní snahu udržovat a zvyšovat svou odolnost vůči nepříjemným emocím. Odolnost znázorňuje zde vyobrazené „okno“ či mezera. Snažím se dělat vše pro to, aby okno zůstávalo co nejvíce otevřené.

PODĚKOVÁNÍ

Této knize nebezpečně hrozilo, že nikdy nespatří světlo světa. Začátkem roku 2020, poté, co mi agent s nakladatelem ukázali dveře, protože jsem jim ani s ročním zpožděním nedokázal dodat rukopis, už jsem neměl chuť se o něco snažit a rozhodl jsem se celý projekt zabalit. Rukopis ležel netknutý asi devět měsíců, než mě požádal kamarád Michael Ovitz, zda by si ho nemohl přečíst. Za pár týdnů mi zavolal, že kniha má velký potenciál a že by se měla vydat. Navrhl mi, abychom se spoluautorem Billem Giffordem poslali upravenou verzi jeho kamarádce Dianě Baroni do nakladatelství Penguin Random House. Kdyby mě Michael neseznámil s Dianou a nedovedl mě ke smlouvě s Penguin Random House, byla by kniha *Přežít* stále jen Google dokumentem, o němž kromě mě věděl pouze Bill a hrstka známých. Dianě vděčím za to, že dokázala rozpoznat možnosti skrývající se v mém poněkud neohrabaném rukopisu, a především jí děkuji, že nám pomohla vše dotáhnout do zdárného konce.

Bez Billovy pomoci by kniha zašla na úbytě ještě dávno předtím. V polovině roku 2017 si můj tehdejší nakladatel přečetl asi třicet tisíc slov, která jsem vypotil, a oznámil mi, že po stylistické stránce je rukopis příliš technický, postrádá cokoli osobnějšího a mou vlastní cestu za pochopením významu dlouhověkosti. Navrhl mi, abych si našel spoluautora, a tak začalo dlouhé hledání, které mě dovedlo k Billovi. Přečetl jsem si Billův článek o rapamycinu z roku 2015 i jeho knihu *Spring Chicken* (Jarní kuře) a cítil jsem, že jsem našel toho pravého člověka, který mi pomůže zvládnout mimořádně náročný úkol: podat toto složité téma věcně správně se zřetelem na detaily a současně tak, aby byl text čtivý a přístupný širokému publiku. Bill říká, že je mým překladatelem. Zároveň se stal i mým blízkým přítelem a člověkem, který mě poznal z té nejhorší, ale (jak doufám) i z té nejlepší stránky.

Nedovedu si představit, že bych tuto knihu napsal bez Boba Kaplana. Bob byl v letech 2015 až 2021 mým vedoucím výzkumu a nejenže hrál zásadní roli při shromažďování a procházení všech studií, o nichž se kniha zmiňuje, ale také mi byl významným oponentem a nutil mě uvažovat hlouběji a v souvislostech. A aby toho nebylo málo, v roce 2022 se vrátil z důchodu, aby se ujal uspořádávání poznámek, což byl úkol hodný Herkula. Spolu s Vinem Millerem také odvedl největší kus práce na ověřování faktů. S rešeršemi mi pomáhali Rachel Harrus, Sam Lipman a Kathryn Birkenbach.

Na celém procesu mě opravdu překvapilo, jak velkoryse se se mnou všichni dělili o svůj čas a odborné znalosti. Mnoho částí rukopisu jsem rozeslal k vyjádření odborníkům. Všichni, koho jsem požádal, bez výjimky souhlasili. Za pomoc jsem nesmírně vděčný těmto lidem: Kellyann Niotis a Richardu Isaacsonovi (neurodegenerativní choroby), Mattu Walkerovi a Viku Jainovi (spánek), Lewu Cantleymu a Keithovi Flahertymu (rakovina), Layneovi Nortonovi, Davidu Allisonovi a Kevinovi Bassovi (výživa), Steveovi Austadovi (kalorická restrikce), Nirovi Barzilaiovi (centenariáni), Mattu Kaerberleinovi a Davidu Sabatinimu (rapamycin, mTOR), Tomovi Dayspringovi (ateroskleróza) a Beth Lewis, která mi ohromně pomáhala psát o stabilitě tak, aby to dávalo smysl (šlo to ztuha).

Mnohé z toho, o čem v knize píšu, vychází z rozhovorů s pacienty a hosty mého podcastu. Zkušenosti mých pacientů jsou základní surovinou, z níž kniha vznikla, a připomínají mi, že je třeba se neustále učit. Proto je také na světě můj podcast *The Drive*: nutí mě i můj tým učit se závratným tempem. Kniha je z velké části postavena na vědomostech, jež týden co týden získávám právě díky rozhovorům s odborníky.

Zavázán jsem nejen vynikajícím vědcům a lékařům, kteří mi byli učiteli po celou dobu mé kariéry, ale také (ne-li ještě více) Paulu Contimu, jenž mě donutil jet do Mostu k zotavení, a terapeutům, kteří mi zachránili život: Esther Perel, Terry Real, Lorie Teagno, Katy Powell, Andy White, Jeff English a celý tým z PCS.

Děkuji přátelům, kteří si přečetli první části této knihy a poskytli mi užitečnou zpětnou vazbu: Rosie Kurmaniak, Deb a Hugh Jackmanovi, David Buttar, Jason Fried a Judith Barker.

Možná o mně nevíte, že jsem poněkud svérázný člověk (i když teď už to asi tušíte), takže vytvořit „tu správnou“ obálku rozhodně nebylo jen tak. Rodrigo Corral se svým týmem našťástí dokázali přijít s návrhem, který podle mého a Billova názoru skutečně odpovídá obsahu. Měli se mnou neskutečnou trpělivost a ani slůvkem si nestěžovali, i když jsem do všeho štoural a musel mít pod kontrolou celý proces.

Snad nejtěžší bylo najít si na psaní knihy čas. Klinický tým mého programu Early Medical si bral přesčas, jen abych mohl pracovat bez přerušení. Lacey Stenson má pod palcem téměř každičký aspekt mého osobního i pracovního života a pro tuto knihu toho udělala opravdu hodně. Bez Lacey by nic nefungovalo, jak má. Nick Stenson zase řídí vše, co se týká našeho online obsahu a podcastů, a navíc dohlížel na celou strategii a uvedení knihy na trh, což se ukázalo být mnohem náročnější, než jsme čekali.

A to nejdůležitější nakonec – rád bych poděkoval Jill. Prožila se mnou všechny vzestupy i pády a nikdy, ani na okamžik mě nepřestala podporovat, i když by mě kdokoli rozumný už dávno vyhodil na dlažbu. Nikdy jsi mě v tom nenechala. Olivia, Reese a Ayrton vídali svého tatínka až příliš často po večerech a víkendech u počítače a pořád mi říkali, ať tolik nepracuji. Teď, když je kniha hotová, jim konečně můžu věnovat vše, co si právem zaslouží.

Bill Gifford

Martho McGraw, děkuji ti za laskavost, vedení a podporu po celou dobu tohoto dlouhého a někdy pěkně náročného projektu. Bez tebe bych to nedokázal. Děkuji i Bobu Kaplanovi za obrovské množství stažených materiálů a za to, že mi pomohl pochopit řadu zapeklitých témat. A svému příteli Stephenu Darkovi za všechny procházky.