

*Agata Bogołowska-Stieblich, Marek Tałała

Otyłość a choroby układu sercowo-naczyniowego

Obesity and cardio-vascular diseases

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska

Streszczenie

Tkanka tłuszczowa jest aktywnym metabolicznie narządem, który uwalnia do krwiobiegu hormony, cytokiny oraz substancje wazoaktywne. Liczne badania wykazały, że otyłość, a zwłaszcza otyłość trzewna, jest istotnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak: nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność serca, nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu serca. Otyłość zwiększa także ryzyko wystąpienia nagłej śmierci sercowej. Stwierdzono, że do rozwoju chorób układu krążenia u osób otyłych przyczynia się oddziaływanie adipokin, insulinooporność, przewlekły stan zapalny i zwiększona krzepliwość krwi. Istotną rolę odgrywa też metaboliczny wpływ tłuszczu trzewnego i tkanki tłuszczowej zlokalizowanej w sąsiedztwie serca i naczyń krwionośnych. Wyniki niektórych badań wskazują na korzystny wpływ otyłości na rokowanie u pacjentów z już istniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Zjawisko to określa się mianem „paradoksu otyłości”.

Słowa kluczowe: choroby układu sercowo-naczyniowego, otyłość trzewna, adipokiny

Summary

Adipose tissue is an active metabolic organ which secretes into the blood hormones, cytokines and vasoactive substances. Numerous studies show, that obesity, especially visceral obesity, is a significant risk factor for development of cardiovascular diseases, such as: hypertension, coronary heart disease, heart failure, supraventricular and ventricular arrhythmias. Obesity increases also the risk of sudden cardiac death. It was found that development of cardiovascular diseases was stimulated by adipokines, insulin resistance, chronic inflammation and hypercoagulability. Significant role play both abdominal fat and adipose tissue localized next to the heart and blood vessels. The results of several studies indicate for positive influence of obesity on the prognosis in patients with preexisting cardio-vascular diseases. This phenomenon is called „obesity paradox”.

Key words: cardio-vascular diseases, visceral obesity, adipokines

WSTĘP

Otyłość charakteryzuje się nadmiernym odkładaniem tłuszczu nie tylko w tkance podskórnej, ale także w narządach wewnętrznych. Dla oceny ilości tkanki tłuszczowej w organizmie wykorzystuje się najczęściej wskaźnik masy ciała – BMI, definiując nadwagę jako BMI ≥ 25 kg/m², a otyłość jako BMI ≥ 30 kg/m². Wykonuje się też pomiary obwodu pasa, oblicza stosunek obwodu pasa do obwodu bioder lub stosunek obwodu brzucha do BMI traktując uzyskane wartości jako wskaźniki ilości tłuszczu trzewnego zlokalizowanego w jamie brzusznej (1).

Wyniki licznych badań, prowadzonych w ostatnich latach, wskazują, że wraz ze wzrostem wartości BMI wzrasta ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczy-

niowego. Szczególnie negatywną rolę przypisuje się otyłości brzusznej (2-4).

PATOFIZJOLOGIA CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH W OTYŁOŚCI

Tkanka tłuszczowa stanowi nie tylko rezerwuar energetyczny, ale jest aktywnym metabolicznie gruczołem wydzielania wewnętrznego, który syntetyzuje i uwalnia do krwiobiegu hormony, cytokiny oraz substancje wazoaktywne, wpływające m.in. na budowę i funkcję układu sercowo-naczyniowego.

Adipokiny

Aktywne biologicznie substancje syntetyzowane przez tkankę tłuszczową nazwane zostały adipokinami.

Pierwszą z nich, zidentyfikowaną w 1987 roku, była adiponektyna; w kolejnych latach odkrywano leptynę, adiponektynę i rezystynę. W tkance tłuszczowej produkowane są także m.in. czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α), inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1) oraz białko C-reaktywne (CRP).

Leptyna syntetyzowana jest głównie przez adipocyty podskórnej tkanki tłuszczowej. Peptyd ten, poprzez wpływ na podwzgórze, ogranicza apetyt i indukuje uczucie sytości. Zwiększa zarazem wydatek energetyczny redukując ilość tkanki tłuszczowej i wagę ciała (5). U osób z nadwagą lub otyłością obserwowana jest jednak postępująca oporność na leptynę i endogenna hiperleptynemiamia (6).

Zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i w oparciu o obserwacje kliniczne stwierdzono, że wysokim stężeniem leptyny w surowicy krwi towarzyszy częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego. Wykazano, że peptyd ten aktywuje oś renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), zwiększa reabsorpcję sodu w cewkach nerkowych oraz stymuluje aktywność układu współczulnego. Z wysokimi stężeniami leptyny w surowicy krwi idzie też w parze patologiczny przerost i niedokrwienie mięśnia sercowego, zwiększone ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych oraz gorsze rokowanie u pacjentów z niewydolnością serca (7).

Adiponektyna jest adipokiną produkowaną przez tkankę tłuszczową w największej ilości. Peptyd ten, za pośrednictwem co najmniej 3 zidentyfikowanych receptorów, wywiera działanie kardioprotekcyjne, przeciwmiażdżycowe i przeciwzapalne. Wykazano, że hamuje on apoptozę kardiomiocytów, zapobiega patologicznej przebudowie mięśnia sercowego w przebiegu nadciśnienia tętniczego oraz ogranicza strefę uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego mięśnia sercowego i upośledzenie jego kurczliwości po zawale serca (7, 8).

Adiponektyna zwiększa aktywność cyklooksygenazy-2 (COX-2) i prostaglandyny I₂ w ścianach naczyń krwionośnych oraz hamuje apoptozę i poprawia funkcje komórek endotelialnych. Ponadto zmniejsza ona ekspresję endotelialnych molekuł adhezyjnych (VCAM-1) ograniczając adhezję monocytów do komórek śródbłonna, moduluje funkcje makrofagów hamując przekształcanie się ich w komórki piankowate oraz jest istotnym stymulatorem syntazy tlenu azotu. Wykazano, że adiponektyna ogranicza nasilenie procesu zapalnego w ścianie naczyń krwionośnych hamując szlak sygnałowy z udziałem NF- κ B oraz stymuluje produkcję przeciwzapalnej interleukiny-10 (IL-10) (7, 8).

Stężenie adiponektyny w surowicy krwi koreluje ujemnie z wartością BMI. Stwierdzono, że duże adipocyty dominujące w tkance tłuszczowej osób otyłych produkują mniej tego białka, więcej natomiast cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α i interleukina-6 (IL-6), które dodatkowo ograniczają jego sekrecję (9). Wykazano, że u zwierząt genetycznie pozbawionych adiponektyny dochodzi do upośledzenia zdolności rozkurczu naczyń krwionośnych i rozwoju nadciśnienia tętniczego. Brak tego białka powoduje również przy-

spieszenie apoptozy kardiomiocytów i niedokrwienne uszkodzenie mięśnia sercowego.

U osób otyłych niskie stężenia adiponektyny korelują z nasileniem nadciśnienia tętniczego oraz objawów choroby niedokrwiennej i niewydolności serca (7, 8).

Rezystyna, stwierdzana w znacznych ilościach w tkance tłuszczowej, jest produkowana przede wszystkim przez makrofagi i monocyty. Wyniki badań eksperymentalnych sugerują, że może być ona mediatorem oporności na insulinę w przebiegu otyłości oraz brać udział w patogenezie miażdżycy (7, 10). Wykazano, że rezystyna stymuluje transformację makrofagów w komórki piankowate oraz nasila migrację i proliferację komórek mięśni gładkich naczyń. Ogranicza ona także ekspresję syntazy tlenu azotu, zwiększa rozmiary i podatność na uszkodzenie blaszek miażdżycowych oraz nasila ekspresję cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 i VCAM-1 w komórkach endotelialnych (7, 10). Zwierzęta z genetycznie uwarunkowanym nadmiarem rezystyny charakteryzują się wysokimi stężeniami cholesterolu całkowitego i trójglicerydów, a obniżonym stężeniem HDL w surowicy krwi (10).

W trakcie badań klinicznych stwierdzono, że wyższe stężenia rezystyny korelują z, trudno poddającym się terapii, nadciśnieniem tętniczym oraz przedwczesnym rozwojem i ciężkim przebiegiem choroby niedokrwiennej serca. Wykazano również, że podwyższonemu stężeniu tego białka w surowicy krwi towarzyszy zwiększone ryzyko wystąpienia zawału serca i nagłej śmierci sercowej. Stężenie rezystyny koreluje także dodatkowo z nasileniem stenozy naczyń wieńcowych u osób ze stabilną dławicą piersiową, restenozy u osób poddanych przezskórnej plastyce naczyń wieńcowych oraz z zaawansowaniem niewydolności krążenia (7, 10).

Insulinooporność

Otyłość jest wiodącą przyczyną oporności tkanek na insulinę. Poza nadmierną ilością spożywanych kalorii i ograniczeniem aktywności fizycznej, przyczyniają się do niej: przewlekły proces zapalny, mediatory stanu zapalnego generowane w tkance tłuszczowej oraz podwyższone stężenia leptyny i wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) (11). W warunkach fizjologicznych FFA podlegają β -oksydacji dostarczającej 60-70% energii wykorzystywanej przez mięsień sercowy. W przypadku znacznego podwyższenia stężenia FFA w surowicy krwi dochodzi do kumulacji lipidów, w tym trójglicerydów (TG) i diacylglicerolu, w mięśniu sercowym i do upośledzenia czynności skurczowej lewej komory (10).

Oporność tkanek docelowych na działanie insuliny prowadzi także do nasilenia wątrobowej syntezy lipoprotein VLDL i TG oraz do wzrostu stężenia małych, gęstych lipoprotein LDL o średnicy < 255 Å i obniżenia stężenia HDL (12). Przyczynia się również do kumulacji makrofagów w ścianie naczyń krwionośnych oraz przyspieszonego tworzenia i niestabilności blaszek miażdżycowych.

U osób otyłych insulinooporności towarzyszy nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienności serca oraz niewydolność krążenia (10).

Proces zapalny

Otyłości towarzyszy przewlekły, podostry stan zapalny, który jest ważnym czynnikiem etiologicznym i rokowniczym chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że podwyższone stężenie CRP, będące częściowo wynikiem oddziaływania, wytwarzanej przez tkankę tłuszczową, IL-6 jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawału serca oraz chorób tętnic obwodowych (13). Dowiedziono, że podwyższone stężenia IL-6, IL-2, CRP i TNF- α korelują z przyspieszoną apoptozą kardiomiocytów oraz przebudową i upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory (14).

Zaburzenia układu krzepnięcia

U osób otyłych stwierdza się podwyższone stężenia fibrynogenu, czynników VII i VIII, czynnika von Willebranda, PAI-1 oraz zwiększoną adhezję i agregację płytek krwi (15). W warunkach hiperinsulinemii dochodzi także do wzrostu syntezy lipoproteiny(a), której główna składowa – apolipoproteina(a) konkuruje kompetycyjnie o miejsca receptorowe z plazminogenem, zwiększając ryzyko nasilenia procesów zakrzepowozatorowych (16). Wyniki badań epidemiologicznych wskazują jednak, że korelacja pomiędzy nadmierną wagą ciała a stężeniami czynników układu krzepnięcia zauważalna jest jedynie u osób z otyłością centralną i insulinoopornością (17).

Rola otyłości trzewnej

Konsekwencje otyłości dla funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego zależą w dużej mierze od rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Wykazano, że otyłość charakteryzująca się rozwojem podskórnej tkanki tłuszczowej zlokalizowanej w okolicy bioder, pośladków i ud nie jest związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia (18). Sugeruje się, że wynika to z wysokiej aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL) w adipocytach, co warunkuje efektywne wychwytywanie lipidów z krwi i gromadzenie ich jako metabolicznego magazynu energii (19).

Osoby z nadmierną ilością brzusznej tkanki tłuszczowej charakteryzują się natomiast opornością na insulinę, hiperinsulinemią, aterogenną dyslipidemią z wysokim stężeniem TG, apolipoproteiny B i małych gęstych cząsteczek LDL oraz niskim stężeniem HDL. Stwierdza się też u nich biochemiczne parametry przewlekłego stanu zapalnego, zwiększoną tendencję do wykrzepiania śródnaczyniowego oraz upośledzenie funkcji śródbłonna (18, 20).

Najczęściej wykorzystywanym miernikiem otyłości trzewnej jest obwód brzucha. W Europie przyjmuje się progowe wartości obwodu pasa zaproponowane przez WHO. Zaleca się aby obwód pasa nie przekraczał wartości 94 cm u mężczyzn i 80 cm u kobiet. Obwód brzucha ≥ 102 cm u mężczyzn i ≥ 88 cm u kobiet powinien być uważany za wskazanie do terapii mającej na celu redukcję masy ciała (1). W rzeczywistości obwód pasa, zwłaszcza u mężczyzn, lepiej koreluje z ogólną ilością tkanki tłuszczowej niż z ilością tłuszczu

trzewnego. Lepszym wskaźnikiem wydaje się być stosunek obwodu pasa do obwodu bioder lub stosunek obwodu brzucha do wartości BMI (18).

Wykazano, że stosunek obwodu pasa do obwodu bioder koreluje z częstością występowania nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, zawału serca i udaru mózgu (18, 19). W dużych badaniach klinicznych: Framingham Heart Study oraz Jackson Heart Study, w trakcie których do oceny rozmieszczenia tkanki tłuszczowej wykorzystywano tomografię komputerową (CT) stwierdzono, że nadmierna ilość tkanki trzewnej połączona z nadmiarem tłuszczu zlokalizowanego w wątrobie, sercu i klatce piersiowej dodatkowo koreluje z występowaniem zaburzeń metabolicznych oraz chorób układu sercowo-naczyniowego, niezależnie od ilości tłuszczu podskórnego i ogólnej ilości tłuszczu zawartego w organizmie (18). Wykorzystanie techniki rezonansu magnetycznego (MRI) pozwoliło wykazać bardzo ścisły związek między ilością tłuszczu zlokalizowanego w wątrobie a czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Sugerowano, że wysoka biodostępność tłuszczów powoduje zwiększenie produkcji bogatych w trójglicerydy dużych cząsteczek VLDL1 oraz ograniczenie metabolizmu apolipoproteiny B przez hepatocyty (18).

Rola tkanki tłuszczowej zlokalizowanej w układzie krążenia

W skład okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej, której obecność stwierdzono m.in. wokół aorty, naczyń wieńcowych oraz drobnych naczyń krwionośnych krezki, mięśni i nerek, wchodzi nie tylko adipocyty, ale także fibroblasty, komórki macierzyste i komórki tuczne. U osób otyłych okołoaortalna tkanka tłuszczowa nacieczona jest również przez limfocyty T i makrofagi stymulujące sekrecję adipokin. Ilość tłuszczu zlokalizowanego wokół naczyń można ocenić za pomocą CT lub MRI, a grubość podnasierdziowej tkanki tłuszczowej także w przekłatkowym badaniu echokardiograficznym.

Adipokiny wytwarzane w sąsiedztwie naczyń krwionośnych działają głównie lokalnie regulując m.in. napięcie ściany naczyniowej oraz nasilenie procesów zapalnych (21). Wykazano, że ilość podnasierdziowej tkanki tłuszczowej koreluje z rozkurczowym ciśnieniem tętniczym, masą lewej komory i zaawansowaniem choroby wieńcowej. W oparciu o wyniki Framingham Heart Study dowiedziono, że wraz ze wzrostem ilości tłuszczu zlokalizowanego w nasierdzu i osierdzu wzrasta ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (9). Sugerowano, że wydzielane przez tkankę tłuszczową mediatory stanu zapalnego ograniczają możliwość rozkurczu oraz przyczyniają się do rozwoju zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (15).

WPLYW OTYŁOŚCI NA PRZEBUDOWĘ I DYSFUNKCJĘ UKŁADU KRĄŻENIA

Otyłości towarzyszy zwiększenie objętości krwi krążącej, minutowego rzutu serca oraz zmniejszony opór obwodowy. Większość przyrostu minutowego rzutu

serca wynika ze wzrostu objętości wyrzutowej, jakkolwiek, w wyniku aktywacji układu współczulnego, niewielkiemu przyspieszeniu ulega też częstość serca. Wzrost objętości oraz ciśnienia napełniania lewej komory przyczynia się do jej rozszerzenia, bez zwiększenia grubości ścian, oraz do powiększenia lewego przedsionka. Zmiany anatomiczne zwiększają ryzyko wystąpienia nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca oraz wpływają niekorzystnie na funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory (6, 20).

U osób otyłych stwierdzane są zmiany przypominające przedwczesne i przyspieszone starzenie się naczyń krwionośnych. U dzieci dochodzi do zaburzenia funkcji komórek śródbłonna i pogrubienia ścian tętnic. U osób dorosłych obserwowano tendencję do skurczu naczyń, zależnego częściowo od aktywacji endogennej endoteliny, stymulacji enzymu konwertującego w nerkach, zwiększenia ekspresji receptora dla angiotensyny 2 w komórkach docelowych oraz ograniczenia aktywności biologicznej tlenu azotu (NO) w wyniku wiązania go przez aniony nadtlenkowe (22).

KLINICZNE KONSEKWENCJE OTYŁOŚCI

Nadciśnienie tętnicze

Wykazano, że ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego u otyłych osób dorosłych jest 2-3 razy wyższe, a u otyłych dzieci nawet 7-krotnie wyższe niż u osób o prawidłowej masie ciała. Ocenia się, że średni przyrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego wynosi odpowiednio 9 i 7 mmHg u mężczyzn oraz 11 i 6 mmHg u kobiet (9).

Badania eksperymentalne pozwoliły stwierdzić, że tkanka tłuszczowa nasila aktywację układu współczulnego oraz jest źródłem reniny, angiotensynogenu i enzymu konwertującego (9). W adipocytach stwierdzono także ekspresję angiotensyny 2 i jej receptorów. W oparciu o badania kliniczne wykazano, że otyłe osoby mają wyższe stężenie angiotensynogenu i wyższą aktywność enzymu konwertującego oraz wyższe stężenie aldosteronu w surowicy krwi (7, 23).

Istotny związek między BMI a rozwojem nadciśnienia tętniczego zaobserwowano w trakcie Nord-Trøndelag Health Study. Podczas badania, do którego włączono 15 900 kobiet i 13 800 mężczyzn w wieku co najmniej 20 lat, bez nadciśnienia, cukrzycy i choroby niedokrwiennej serca wykazano, że u pacjentów, u których nastąpił istotny wzrost BMI ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego było o 40% wyższe niż u osób utrzymujących ciężar ciała na stałym poziomie (24). Analiza, którą objęto 5881 osób uczestniczących w Framingham Heart Study, monitorowanych przez 14 lat, pozwoliła stwierdzić, że wzrostowi BMI o 1 kg/m² towarzyszy wzrost ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego o 5% u mężczyzn i o 7% u kobiet (6).

Choroba niedokrwienne serca

Wykazano, że nadmierna waga ciała jest czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca. U otyłych dzieci stwierdzono istotnie wyższe

niż u szczupłych równoletków stężenia insuliny, TG i lipoprotein frakcji LDL, a cechy miażdżycy tętnic zaobserwowano u nich już w wieku 9 lat (25). Wykazano również, że nadmierna masa ciała znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia pierwszego zawału serca bez uniesienia ST (NSTEMI) w młodym wieku (6).

Wśród licznych mechanizmów patogenetycznych, biorących udział w zapoczątkowaniu i rozwoju miażdżycy tętnic wieńcowych, najistotniejsze wydają się być: nadmierna aktywacja układu współczulnego, podwyższone stężenia aterogennych lipoprotein, TG i FFA, zwiększona objętość krwi krążącej, przewlekły proces zapalny obejmujący również ścianę naczyniową oraz zwiększona tendencja do zmian zakrzepowych (15).

Wyniki badania NHANES III wskazują, że otyłość trzewna określana na podstawie pomiarów obwodu brzucha nie jest jednak samodzielnym czynnikiem ryzyka zawału serca. Częstość zawału serca korelowała natomiast z obecnością składowych zespołu metabolicznego, takich jak nadciśnienie tętnicze, wysokie stężenie TG i niskie stężenie HDL (12). Podobne wnioski wyciągnięto na podstawie metaanalizy wyników prospektywnych obserwacji klinicznych, którymi objęto łącznie ponad 220 tysięcy osób z 17 krajów. Zestawienie to wykazało, że żaden z typowych mierników ilości tkanki tłuszczowej: BMI, obwód brzucha oraz stosunek obwodu pasa do obwodu bioder nie koreluje z częstością występowania chorób układu krążenia jeśli w analizie uwzględnione są także wartości ciśnienia tętniczego, stężenia lipidów w surowicy krwi oraz obecność zaburzeń gospodarki węglowodanowej (12).

Wykazano, że pacjenci z zespołem metabolicznym mają gorsze rokowanie i zwiększoną reakcję zapalną po przezskórnej plastyce naczyń wieńcowych (PCA). Wyniki badania, w trakcie którego pacjenci po PCA z implantacją stentu uwalniającego sirolimus monitorowani byli przez 4 lata pozwoliły stwierdzić, że u osób z elementami zespołu metabolicznego, ale bez insulinooporności, zmiany zakrzepowe w obrębie stentu nie były obserwowane częściej niż w populacji kontrolnej, natomiast roczna śmiertelność w tej grupie chorych była 3-krotnie wyższa. U pacjentów z zespołem metabolicznym i hiperglikemią zmiany zakrzepowe w stencie stwierdzano natomiast 6-krotnie częściej, a śmiertelność była aż 5-krotnie wyższa niż u osób z prawidłową masą ciała (26).

Zaburzenia rytmu serca

Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, stwierdzone u osób z nadmierną wagą ciała, są w znacznej mierze rezultatem zmian w budowie i funkcji lewej komory oraz lewego przedsionka. W metaanalizie 16 badań, którymi objęto łącznie 123 000 pacjentów wykazano, że osoby otyłe – w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała – mają o 50% wyższe ryzyko wystąpienia migotania przedsionków (FA). Stwierdzono również, że ryzyko to wzrasta wraz ze wzrostem wartości BMI (27). W trakcie Framingham Heart Study, do którego włączono 5282 osoby monitorowane średnio przez

13,7 roku wykazano, że zwiększeniu wartości BMI o 1 kg/m² towarzyszy wzrost ryzyka wystąpienia FA o 4%. Obliczono również, że względne ryzyko rozwoju FA u osób otyłych, w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała, wynosi 1,52 u mężczyzn i 1,46 u kobiet (28). Analizując wyniki badania AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management Study*), w którym uczestniczyło 2492 pacjentów wykazano, że u osób otyłych z udokumentowanym FA częściej dochodzi do przekształcenia napadowego migotania przedsionków w postać utrwaloną oraz, że trudniej jest osiągnąć w tej grupie pacjentów dobrą kontrolę częstości rytmu komór (29).

Komorowe zaburzenia rytmu serca są głównie wynikiem zwiększonej niestabilności elektrycznej serca, stwierdzanej u osób otyłych nawet wówczas, gdy nie dochodzi do upośledzenia funkcji lewej komory. W oparciu o wyniki badań klinicznych wykazano, że otyłości towarzyszy większa częstość nagłej śmierci sercowej. Zjawisko to obserwowano nie tylko u otyłych pacjentów z kardiomiopatią, ale również u osób uprzednio zdrowych (6, 30). Na podstawie rezultatów badania Framingham obliczono, że ryzyko wystąpienia nagłej śmierci sercowej u pacjentów z otyłością jest blisko 40-krotnie wyższe niż u osób z prawidłową masą ciała (31). Wykazano, że wraz ze wzrostem wartości BMI wydłużeniu ulega skorygowany odstęp QT, co jest uznanym wskaźnikiem zwiększonej śmiertelności, nawet w pozornie zdrowej populacji. Zwiększone ryzyko nagłej śmierci sercowej może wynikać z większej częstości występowania i liczby późnych potencjałów komorowych, często obserwowanych u osób otyłych (6). Istotnymi czynnikami ryzyka są też przyspieszona czynność serca i ograniczona zmienność rytmu w następstwie zaburzenia równowagi pomiędzy układem współczulnym a przywspółczulnym (32).

Niewydolność serca

Ocenia się, że osoby otyłe mają dwukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia niewydolności serca w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. Do niedawna sądzono, że upośledzenie wydolności serca jest przede wszystkim konsekwencją nadciśnienia tętniczego oraz choroby wieńcowej. Badania przeprowadzane w ostatnich latach wskazują jednak, że do kardiomiopatii u osób otyłych mogą przyczyniać się także czynniki metaboliczne prowadzące do apoptozy kardiomiocytów i włóknienia mięśnia sercowego (15). Stwierdzono, że u pacjentów z otyłością centralną dochodzi także do naciekania *myocardium* przez adipocyty i dysfunkcji lewej komory, częściej o charakterze niewydolności rozkurczowej (33). Na podstawie *Framingham Heart Study*, w trakcie którego 14-letniej obserwacji poddano 5881 osób wykazano, że zwiększeniu BMI o 1 kg/m² towarzyszy wzrost ryzyka wystąpienia objawów niewydolności serca o 5% u mężczyzn i o 7% u kobiet (34).

W grupie 74 osób z otyłością patologiczną kliniczne objawy niewydolności serca stwierdzono u blisko 1/3 pacjentów. Wykazano też, że ryzyko pojawienia się

cech niewydolności krążenia wzrasta gwałtownie wraz z czasem utrzymywania się chorobliwej otyłości (6).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zwiększona objętość krwi krążącej, przeciążenie objętościowe układu krążenia oraz układu chłonnego, w połączeniu ze zmniejszoną aktywnością fizyczną często prowadzi do narastania objawów niewydolności żylną i obrzęków u osób otyłych. Otyłości towarzyszy także zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich oraz, szczególnie u kobiet, zatorowości płucnej (35).

PARADOKS OTYŁOŚCI

Od dawna stwierdzano, że otyłość zwiększa częstość występowania i ciężkość przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazano jednak, że wśród pacjentów z już istniejącą chorobą układu krążenia nadmierna masa ciała istotnie poprawia rokowanie.

Na podstawie badania, podczas którego obserwowano ponad 22 500 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca stwierdzono, że pacjenci z BMI ≥ 25 kg/m² charakteryzują się o 30% niższą śmiertelnością, mimo gorszej kontroli ciśnienia tętniczego (6). Trwająca 3 lata obserwacja osób po zawale serca wykazała, że wyższa wartość BMI stanowi niezależny czynnik zwiększający prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów (36). Stwierdzono, że najbardziej zauważalny jest wpływ nadwagi i otyłości u pacjentów z zachowaną czynnością skurczową lewej komory (37). W przeprowadzonym w Polsce badaniu oceniającym 5-letnie przeżycie u pacjentów po zawale serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową wykazano, że niezależnie od innych czynników ryzyka, rokowanie u pacjentów otyłych jest lepsze niż u osób z prawidłową masą ciała lub niedowagą (38). Badanie, do którego włączono 9633 pacjentów poddanych PCI potwierdziło, że pacjenci z BMI < 25 kg/m² mają największe ryzyko powikłań szpitalnych i nagłej śmierci sercowej, a roczna śmiertelność wykazuje odwrotnie proporcjonalną zależność z wartością BMI (39, 40). Wśród 1676 pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwienną serca oraz NSTEMI poddanych wczesnej rewaskularyzacji wieńcowej, w grupie osób otyłych i bardzo otyłych obserwowano o ponad połowę niższą śmiertelność w porównaniu z osobami z prawidłowym BMI (41). Podobną zależność stwierdzono monitorując przez 5 lat 4880 pacjentów po PCA, wśród których znamienne niższą śmiertelnością charakteryzowały się osoby z BMI 27,5-30,0 kg/m², w porównaniu z osobami o BMI w zakresie 20-25 kg/m² (42).

Obserwowano, że wyższa wartość BMI oraz większy odsetek tłuszczu w organizmie idą w parze z mniejszą śmiertelnością i mniejszą liczbą incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością krążenia. W metaanalizie 9 badań obserwacyjnych obejmujących łącznie 28 209 pacjentów wykazano, że

osoby z niewydolnością serca oraz z nadwagą lub otyłością charakteryzują się, odpowiednio, o 19 i 40% niższą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i o 16 i 33% niższą śmiertelnością ogólną w porównaniu z osobami o prawidłowej wartości BMI. Na podstawie retrospektywnej analizy, którą objęto 108 927 osób ze zdekompensowaną niewydolnością krążenia wykazano, że wraz ze wzrostem BMI o 5 kg/m² śmiertelność wewnątrzszpitalna ulega obniżeniu o 10% (6).

Sugerowano, że patomechanizm korzystnego oddziaływania nadmiernej masy ciała na rokowanie u pacjentów z chorobami układu krążenia jest wieloczynnikowy, a znaczenie poszczególnych jego elementów zależne jest od sytuacji klinicznej. Dowiedziono, że otyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym charakteryzują się niższym oporem naczyniowym i niższą aktywnością reninową osocza w porównaniu z osobami szczupłymi, częściej też przyjmują leki hamujące układ RAA, preparaty blokujące adrenergiczne receptory β oraz leki hipolipemizujące (42, 43). Wskazywano, że pacjenci z nadwagą zgłaszają się do lekarza na ogół w fazie mniej zaawansowanej choroby. Na podstawie badań eksperymentalnych wykazano, że tkanka tłuszczowa produkując rozpuszczalne receptory wiążące TNF- α może neutralizować negatywne efekty tego białka, zaś wyższe stężenia krążących lipoprotein mogą wiązać i niwelować toksyczne działanie lipopolisacharydów. U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca, która zwykle cechuje się znacznie przyspieszonym katabolizmem, większa ilość tkanki tłuszczowej zapewnia większą rezerwę energetyczną (6).

Część badaczy kwestionuje istnienie „paradoksu otyłości”. Sugerują oni, że w rzeczywistości wykres ilustrujący zależność między BMI a śmiertelnością u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego ma kształt litery „U” z największym zagrożeniem wśród pacjentów z niedowagą oraz w grupie osób ze znacznego stopnia otyłością. Metaanaliza wyników 40 badań, którymi objęto około 250 000 osób obserwowanych średnio przez blisko 4 lata wykazała, że wśród pacjentów z chorobą niedokrwienną serca wyższą śmiertelnością cechują się osoby z BMI < 25 kg/m²

oraz BMI \geq 35 kg/m² (6). Podobną zależność stwierdzono analizując rezultaty 8 badań, do których włączono pacjentów z niewydolnością serca. Wykazano, że gorszym rokowaniem charakteryzują się osoby z BMI < 21,5 kg/m² oraz z BMI > 34,1 kg/m² (42). Wyniki badań mających na celu ocenę rokowania u pacjentów po przebytym ostrym zespole wieńcowym sugerują, że osoby otyłe charakteryzują się niższą śmiertelnością w krótkim czasie po incydencie wieńcowym, natomiast długoterminowe ryzyko zgonu nie odbiega od ryzyka wśród osób z prawidłową masą ciała (44).

Wykazano, że powolne obniżanie ciężaru ciała osiąmane poprzez odpowiednią dietę i kontrolowany wysiłek fizyczny pozwala uzyskać obniżenie stężenia aterogennych lipidów w surowicy krwi, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenie śmiertelności (6, 9). Na podstawie obserwacji 1500 osób z chorobą niedokrwienną serca dowiedziono, że u pacjentów, którzy wzięli udział w specjalnym 6-miesięcznym programie dietetycznym, liczba incydentów wieńcowych w okresie kolejnych 4 lat, była istotnie mniejsza. Wykazano, że obniżenie wagi o 8 kg u umiarkowanie otyłych pacjentów powoduje większą redukcję grubości ściany lewej komory niż standardowa terapia farmakologiczna. Wśród 14 osób z otyłością patologiczną, u których po zabiegach bariatrycznych doszło do redukcji wagi ciała o ponad 30% aż u 12 pacjentów udokumentowano poprawę wydolności serca o co najmniej 1 klasę NYHA (6).

Wykazano jednak, że bardzo szybki ubytek wagi obserwowany po operacjach bariatrycznych sięgający 47% nadmiernej masy ciała powodował jedynie minimalne obniżenie ciśnienia tętniczego, a zabiegi typu „gastric bypass”, których skutkiem było obniżenie ciężaru ciała o 62% jego nadmiaru powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego u 30-70% leczonych dopiero w okresie 1-5 lat (9). Stwierdzono także, że diety o skrajnie niskiej wartości kalorycznej, podobnie jak chirurgiczne leczenie otyłości mogą powodować wydłużenie odstępu QT i zwiększać ryzyko wystąpienia zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu serca (6).

PIŚMIENNICTWO

1. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. *Kardiologia Polska* 2012; Supl. 1: 49-51.
2. Li C, Engstrom G, Hedballd B: Sex differences in the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Int J Obes* 2006; 30: 1775-1781.
3. Freiberg MS, Encina MJ, D`Agostino RB: BMI vs. waist circumference for identifying vascular risk. *Obesity* 2008; 16:463-469.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S: Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-1649.
5. Rexford SA: Digging deeper into obesity. *J Clin Invest* 2011; 121(6): 2076-2079.
6. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO: Obesity and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; vol. 53, No. 21: 1925-1932.
7. Falcao-Pires I, Castro-Chaves P, Miranda-Silva D et al.: Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug Discovery Today* 2012; 17: 880-889.
8. Ouchi N, Ohashi K, Shibata R et al.: Adipocytokines and obesity-linked disorders. *Nagoya J Med* 2012; 74: 19-30.
9. Nguyen T, Lau D: The obesity epidemic and its impact on hypertension. *Can J Cardiol* 2012; 28: 326-333.
10. Lee SE, Kim HS: Human resistin in cardiovascular disease. *J Smooth Muscle Res* 2012; 48(1): 27-35.
11. Dale Abel E, O'Shea M, Ramasamy R: Insulin resistance: metabolic mechanism and consequences in the heart. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2068-2076.

12. Reaven G: Insulin Resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1754-1759.
13. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
14. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R: Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 6; 51(18): 1775-1783.
15. Lopez-Jimenez F, Cortes-Bergoderi M: Obesity and the Heart. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(2): 140-149.
16. Morgan ES, Wilson E, Watkins T et al.: Maternal obesity and venous thromboembolism *Int J Obstetr Anesthes* 2012; 21: 253-263.
17. Alessi MC, Peiretti F, Morange P et al.: Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46:860-867.
18. Despres J-P: Body fat distribution and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2012; 126: 1301-1313.
19. Speaker K, Fleshner M: Interleukin-1 beta: a potential link between stress and development of visceral obesity. *BMC Physiol* 2012; 12: 8.
20. Schunkert H: Obesity and target organ damage: the heart. *International Journal of Obesity* 2002; 26 (Suppl. 4): S15-S20.
21. Meijer RI, Serne EH, Smulders YM: Perivascular Adipose Tissue and Its Role in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 211-217.
22. Barton M, Baretella O, Meyer MR: Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction. *Br J Pharmacol* 2012; 165: 591-602.
23. Blaj S, Stanciu S, Jurcut C: Hypertension in obese patients: a dysmetabolic hypertension with a possible adipocyte dysfunction mechanism. *Rom J Intern Med* 2003; 41(2): 103-111.
24. Droyvold WB, Midthjell K, Nilsen TI: Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *Int J Obes* 2005; 29(6): 650-655.
25. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K i wsp. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: 1-16
26. Hutcheson R, Rocic P: The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: the great exploration. *Exp Diab Res* 2012.
27. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S et al.: Atrial fibrillation and obesity – results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 155: 310-315.
28. Wang TJ, Parise H, Levy D et al.: Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292(20): 2471-2477.
29. Ardestani A, Hoffman HJ, Cooper HA: Obesity and Outcomes among Patients with Established Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2010; 106(3): 369-373.
30. Poirier P, Giles TD, Bray GA et al.: Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918.
31. Messerli FH, Nunez BD, Ventura HO et al.: Overweight and sudden death. Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1725-1728.
32. Klein S, Burke LE, Bray LA: Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004; 110: 2952-2967.
33. Powell BD, Redfield MM, Bybee KA et al.: Association of obesity with left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in patients without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 116-120.
34. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al.: Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305-313.
35. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD: Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-1189.
36. Hall JA, French TK, Rasmussen KD et al.: The paradox of obesity in patients with heart failure. *J Am Acad Nurse Pract* 2005; 17: 542-546.
37. Gustafsson F, Kragelund CB, Torp-Pedersen C et al.: Effect of obesity and being overweight on long-term mortality in congestive heart failure: influence of left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2005; 26: 58-64.
38. Tomaszuk-Kazberuk A, Kożuch M, Małyżko J et al.: Do overweight patients have a better prognosis five years after an acute myocardial infarction treated with coronary intervention? *Kardiol Pol* 2012; 70: 686-693.
39. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R et al.: The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 578-584.
40. Gurm HS, Brennan DM, Booth J et al.: Impact of body mass index on outcome after percutaneous coronary intervention (the obesity paradox). *Am J Cardiol*. 2002; 90: 42-45.
41. Buettner HJ, Mueller C, Gick M et al.: The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1694-1701.
42. Morse SA, Gulati R, Reisin E: The obesity paradox and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Res* 2010; 12: 120-126.
43. Diercks DB, Roe MT, Mulgund J et al.: The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2006; 152: 140-148.
44. Nigam A, Wright RS, Allison TG et al.: Excess weight at time of presentation of myocardial infarction is associated with lower initial mortality risks but higher long-term risks including recurrent re-infarction and cardiac death. *Int J Cardiol* 2006; 110: 153-159.

otrzymano/received: 19.02.2013
zaakceptowano/accepted: 27.03.2013

Adres/address:
*Agata Bogolowska-Stieblich
Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych
i Chorób Metabolicznych Kości CMKP
SPSK im. Prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel.: +48 (22) 628-69-50
e-mail: astieblich@gmail.com