



PRACA POGLĄDOWA / REVIEW PAPER

Andrzej Kleinrok^{1,2(A,B,F,G)}, Beata Głowa^{2(B,F,G)}

Otyłość i jej znaczenie w chorobach układu krążenia Cz. 1. Otyłość jako czynnik ryzyka

The obesity and its meaning in cardiovascular diseases Part 1. Obesity as a risk factor

¹ Katedra Pielęgniarstwa Wyższej Szkoły Zarządzania i Administracji w Zamościu

² Oddział Kardiologiczny, Szpital im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu

STRESZCZENIE

Otyłość jest stanem wynikającym z nadmiernego nagromadzenia tłuszczu w tkance tłuszczowej (tt) na podłożu genetycznym i środowiskowym. Według WHO jest definiowana jako BMI powyżej 30 kg/m². Jest to choroba przewlekła, o zasięgu globalnym, stanowi epidemię XXI wieku. Jest czynnikiem ryzyka wielu chorób sercowo-naczyniowych (S-N), choroby wieńcowej (ChW), zawału serca (ZS), niewydolności serca (NS), udaru mózgu, zaburzeń metabolicznych, cukrzycy (DM), zespołu metabolicznego (ZM), dyslipidemii oraz powodem niepełnosprawności czy przedwczesnej śmierci.

Wyróżnia się 3 fenotypy otyłości: otyłość metaboliczna z prawidłową masą ciała (MONW), otyłość androidalna (jabłko) i gynooidalna (gruszka). Mają różny przebieg, chociaż każdy z nich jest konsekwencją nierównowagi między dostarczaniem energii a jej spalaniem oraz zwykle genetycznego podłoża. Do zaburzeń S-N i metabolicznych może prowadzić MONW (jeśli się nie powstrzyma dalszego rozwoju przez właściwą dietę i aktywność fizyczną). Typ gruszki predysponuje do zwyrodnienia stawów, podczas gdy typ jabłko wiąże się z chorobami sercowymi jak ZS, udar mózgu, NT. Tkanka tłuszczowa

ABSTRACT

Obesity is an excessive accumulation of fat in adipose tissue due to genetic background and environmental conditions. According to WHO it can be identified with BMI > 30 kg/m². It is a chronic disease, with global range, an epidemic of XXI age. It is a well-known risk factor of many cardiovascular (CV) diseases, coronary artery disease (CAD), myocardial infarction (MI), heart failure (HF), stroke, metabolic disorders (diabetes, metabolic syndrome, dyslipidemia) and a cause of permanent disability or premature death. There are 3 types of obesity: metabolic obese with normal weight (MONW), androgenic (an apple) and gynoic (a pear) obesity. Each one is a consequence of imbalance between energy supply and its combustion and usually has a genetical background, but has a different course. MONW can lead (if not stopped by a proper diet and physical activity) to CV and metabolic disorders, the pear type predisposes to joint degeneration, while an apple type is related to cardiac diseases such as MI, stroke, hypertension (HT). Adipose tissue is an endocrine organ producing many hormones and mediators. „Sick fat” or adiposopathy is a pathologic state due to chronic

Adres do korespondencji / Mailing address: Andrzej Kleinrok, Oddział Kardiologiczny, Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II, ul. Al. Jana Pawła II 10; 22-400 Zamość, Poland, tel. (84) 677 34 30; fax (84) 638 56 74, e-mail: kardiol@szpital.zam.pl

Udział współautorów / Participation of co-authors: A – przygotowanie projektu badawczego/ preparation of a research project; B – zbieranie danych / collection of data; C – analiza statystyczna / statistical analysis; D – interpretacja danych / interpretation of data; E – przygotowanie manuskryptu / preparation of a manuscript; F – opracowanie piśmiennictwa / working out the literature; G – pozyskanie funduszy / obtaining funds

Artykuł otrzymano / recived: 4.11.2014 | Zaakceptowano do publikacji / accepted: 13.04.2015

Kleinrok A, Głowa B. *Otyłość i jej znaczenie w chorobach układu krążenia. Cz. 1. Otyłość jako czynnik ryzyka.* *Prz Med Uniw Rzesz Inst Leków* 2015; 13 (2): 165–172. doi: 10.15584/przmed.2015.2.9

jest narządem endokrynnym, produkującym wiele substancji aktywnych biologicznie. „Chory tłuszcz” lub adiposopatia jest patologicznym stanem wynikającym z przewlekłego procesu zapalnego toczącego się w tt, prowadzącym do otyłości i jej patologicznych konsekwencji. Otyli pacjenci częściej i wcześniej chorują na NT, ChW, ZS, NS, zaburzenia rytmu, w tym nagły zgon sercowy (SCD). Otyłość prowadzi także do insulinooporności, dyslipidemii, ZM i ostatecznie DM t. 2. Praca jest krótkim przeglądem danych o znaczeniu otyłości jako czynnika ryzyka w chorobach krążenia.

Słowa kluczowe: otyłość, otyłość metaboliczna z prawidłową masą ciała, choroby sercowo-naczyniowe, wskaźnik masy ciała, chory tłuszcz, paradoks otyłości

Wstęp

Otyłość wg WHO jest stanem wynikającym z nadmiernego lub nieprawidłowego nagromadzenia tłuszczu w tt. Uzyskała miano „epidemii XXI wieku” i jest najczęściej konsekwencją nadmiernej podaży pokarmów (kalorii), braku aktywności fizycznej i predyspozycji genetycznej. Jest to stan charakteryzujący się zwiększeniem masy ciała (m.c.) poprzez wzrost ilości tt, u mężczyzn powyżej 25% całkowitej m.c. oraz powyżej 30% m.c. u kobiet [1]. Dane WHO podają, że nadwagą i otyłością dotkniętych jest ok 1,6 mld osób, w tym otyłych jest 522 mln, a każdego roku co najmniej 2,8 mln osób na świecie umiera w wyniku powikłań otyłości [1].

Tłuszcz jest zdeponowany głównie w tkance podskórnej oraz w narządach wewnętrznych. Obydwa rezerwuary tłuszczu (podskórny i trzewny), mają różne znaczenie. Tkanka tłuszczowa podskórna (ttp) stanowi źródło energii, a tkanka tłuszczowa trzewna (ttt) ma istotne znaczenie metaboliczne. Trzewna tkanka tłuszczowa zlokalizowana w jamie brzusznej jest największym magazynem tłuszczu trzewnego. Wykazano, że ma znaczący wpływ na ryzyko wystąpienia chorób S-N, ZM, miażdżycy. Tłuszcz osierdziowy natomiast, jest zlokalizowany wokół naczyń wieńcowych i ma lokalny wpływ na rozwój ChW i kalcyfikację naczyń wieńcowych [2].

Otyłość jest czynnikiem ryzyka chorób S-N i metabolicznych, m.in.: ChW, ZS, zaburzeń rytmu serca, udaru mózgu, prowadząc w ostateczności do niepełnosprawności i skrócenia czasu życia. Z drugiej strony zaobserwowano lepsze rokowanie w niektórych chorobach układu krążenia u osób otyłych. Zjawisko to nazwano „paradoksem otyłości”.

Artykuły są krótkim przeglądem wiedzy na temat otyłości i jej znaczenia w chorobach sercowo-naczyniowych. Piśmiennictwo przedstawiono łącznie dla obu publikacji.

Klasyfikacja stanu odżywienia

Na podstawie wskaźnika masy ciała (body mass index, BMI) obliczanego wg wzoru: $m.c (kg)/wzrost (m)^2$, możemy określić stan odżywienia i wyodrębnić, zgodnie z zaleceniami WHO: niedożywienie, prawidłowe odży-

inflammatory process taking place in adipose tissue, leading to obesity and its pathologic consequences. The obese patients more often and earlier suffer from HT, CAD, MI, HF, rhythm disorders and even sudden cardiac death (SCD). Obesity leads to insulin resistance, dyslipidemia, metabolic syndrome, and finally to diabetes mellitus t. 2 (DM t.2).

This article is a short review of obesity and its role in cardiovascular diseases.

Key words: obesity, metabolic obesity with normal weight, cardiovascular disease, body mass index, sick fat, obesity paradox

Introduction

According to WHO, obesity is an excessive or improper accumulation of fat in adipose tissue. It is an epidemic of XXI age and usually a consequence of unreasonable supply of food (calories), lack of physical activity and genetic predisposition. It is a condition of body weight increase due to growth of adipose tissue, with above 25% of total body weight in male and 30% in female [1]. WHO states that 1,6 billion people suffer from overweight and obesity, with 522 million obese and at least 2,8 million people in the world die every year as a result of obesity complications [1].

Fat is mainly deposited in subcutaneous body tissue and in internal organs. These two fat reservoirs (subcutaneous and visceral) play different role. Subcutaneous fat tissue is an energy source, while visceral fat tissue has important metabolic meaning. Visceral fat tissue in abdominal cavity is the biggest store of visceral fat. It has together with pericardial fat a significant influence on a risk of CV and metabolic diseases, such as: CAD, MI, rhythm disorders, and stroke, leading ultimately to handicap and shortening of life time [2]. On the other hand, better prognoses were noticed in certain CV diseases in obese people. This phenomenon is known as “obesity paradox”.

These articles are a short review of knowledge about obesity and its meaning in CV diseases. Bibliography is common for two publications.

Classification of nutrition

Using body mass index (BMI), calculated according to formula: $weight (kg)/height (m)^2$ we can define state of nutrition and name it after WHO: malnutrition, proper condition of nutrition, overweight and obesity ($BMI > 30 kg/m^2$) (Tab.1). The other clinically useful parameter describing state of nutrition by distribution of adipose tissue is waist/hip ratio (WHR). We calculate it dividing waist by hip measurement. Normal values are 0,9 for men, and 0,7 for women.

There are three types of obesity according to phenotype profile: gynoic, androgenic and MONW [4]. Androgenic obesity (abdominal, visceral), known as

wienie, nadwagę i otyłość ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) (Tab. 1). Innym, przydatnym klinicznie parametrem oceniającym stan odżywiania jest wskaźnik talia/biodra (WHR), który uwzględnia dystrybucję tt. Oblicza się go dzieląc obwód talii przez obwód bioder. Wartości prawidłowe dla mężczyzn nie przekraczają 0,9, a dla kobiet 0,7.

Na podstawie fenotypu, możemy wyróżnić 3 typy otyłości; gynoidalną, androidalną oraz otyłość metaboliczną z prawidłową masą ciała (MONW) [4]. Otyłość androidalna (brzuszną, trzewną), tzw. jabłko, jest typowa dla mężczyzn, gdzie większość tt znajduje się w jamie brzusznej i klatce piersiowej. Wiąże się ona z większym ryzykiem zaburzeń metabolicznych i chorób S-N. Otyłość brzuszną rozpoznajemy, gdy obwód talii przekracza 94 cm u mężczyzn i 80 cm u kobiet [5]. Otyłość gynoidalna, tzw. gruszka, jest typowa dla kobiet, u których tłuszcz gromadzi się głównie w okolicy bioder, ud i pośladków. Wiąże się ona z większym ryzykiem zmian zwyrodnieniowych, a w mniejszym stopniu jest czynnikiem ryzyka chorób S-N i zwykle przebiega z prawidłowym profilem metabolicznym. Otyłość metaboliczna z prawidłową m.c. lub inaczej ZM u osób z prawidłową m.c., dotyczy osób zdrowych z prawidłową m.c. ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$, lub wg innych autorów $< 27 \text{ kg/m}^2$), u których tłuszcz odkłada się w okolicy brzucha. Posiadają one takie same metaboliczne czynniki ryzyka jak osoby z otyłością brzuszną. Osoby te wykazują zmniejszoną wrażliwość na insulinę, hiperinsulinemię, hipertrójglicydemię, wyższe wartości ciśnienia krwi, a zatem mają zwiększone ryzyko rozwoju DM t. 2 oraz ChW [6]. Badania Bucyk i wsp. wykazują, że częstość występowania chorób S-N zależy od typu otyłości. U osób z MONW częstość ta wynosiła 8,9%, z nadwagą 13,5%, u otyłych osób 14,6%, podczas gdy u zdrowych 5,1%. Oznacza to, że względne ryzyko chorób S-N było 2–3-krotnie wyższe u osób otyłych, w porównaniu do zdrowych [4].

Budowa i znaczenie tt

Wyróżnia się dwa rodzaje tt: brunatną i białą, zwaną także żółtą [7]. Fizjologiczne i patofizjologiczne znaczenie tt jest bardzo szerokie. Tkanka tłuszczowa jest aktywnym organem endokrynnym, służy jako magazyn energii (80%), reguluje metabolizm, jest niezbędna dla wzrostu i rozwoju (w tym układu nerwowego), pełni rolę protekcyjną (ochrania narządy, szkielet), termoregulacyjną, jest składnikiem błon komórkowych, prekursorem hormonów, witamin, jest źródłem tlenu azotu [5]. Z drugiej strony, uwalnia także liczne cytokiny prozapalne (m.in.: czynnik martwicy nowotworów TNF- α , IL-6, IL-8, leptynę, adypsynę, adiponektynę, angiotensynogen, rezystynę, CRP), które są odpowiedzialne za dysfunkcję śródbłonna, insulinooporność i w konsekwencji za rozwój miażdżycy [8]. Białko CRP może odgrywać rolę w rozwoju oporności na insulinę, rozwoju DM t. 2 i NT [9]. Z kolei działanie leptyny prowadzi do zmniejszenia łaknienia, uczucia

an apple type, is typical for men, with most of adipose tissue in abdominal cavity and chest. It carries higher risk of metabolic disorders and CV diseases. Abdominal obesity should be diagnosed when waist measurement passes 94 cm in men and 80 cm in women [5]. Gynoid obesity, so-called a pear, is typical for women, with fat accumulation mainly in hip, thigh and buttocks area. It is connected with higher risk of degeneration process, but lesser of CV diseases and usually has normal metabolic profile. MONW or metabolic syndrome (MS) with normal weight relates to healthy people with normal weight ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$, or according to other authors $< 27 \text{ kg/m}^2$) with fat stored in stomach area. These people possess the same metabolic risk factors as the ones with abdominal obesity. They have hyposensitivity to insulin, hyperinsulinism, hypertriglyceridemia, higher blood pressure, so they have increased risk of DM t.2 and CAD [6]. Studies of Bucyk et al. all show that prevalence rate of CV diseases depends on type of obesity. It is 8,9% rate in MONW and 13,5% in overweight, 14,6% in obese, while in healthy people 5,1%. It indicates that relative hazard of CV diseases was 2-3 times higher in obese than in healthy ones [4].

Structure and meaning of adipose tissue

There are 2 types of adipose tissue: brown and white, known also as yellow [7]. Physiological and pathophysiological meaning of adipose tissue is very wide. Adipose tissue is an active endocrine organ, energy storage (80%), regulates metabolism, is necessary for growth and development (including nervous system), it protects (guards organs, skeleton), plays thermoregulative role, is a part of cell membrane, a precursor of hormones, vitamins, and a source of nitrogen oxide [5]. On the other hand, it releases also many inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-8, leptin, adipin, adiponectin, angiotensinogen, resistin, CRP), which are responsible for endothelium dysfunction, insulin resistance and finally arteriosclerosis development [8]. CRP protein can play role in growth of insulin resistance, development of DM t.2 and HT [9]. Leptin leads to reduction of appetite, repletion, increase of energy expense, intensity of thermogenesis, drop of insulin and glucocorticoids level. Leptin modulates also congenital and acquired immune response [10]. Adiponectin, another adipose tissue hormone, has antisclerotic influence (improves lipid profile) and antidiabetic (through PPAR- α and adiponectin receptor) by decreasing gluconeogenesis in liver and increasing escapement of glucose by myocytes. Obese people with HT have lower adiponectin concentration in blood serum, which is associated with insulin resistance level [10]. Kinases ROCK1 and ROCK 2 are secreted in adipocytes too. Last studies suggest that ROCK2 can be important regulator of energy metabolism and obesity. ROCK2 is a mediator of "browning" of white

sytości, zwiększonego wydatku energetycznego, nasilenia termogenezy, zmniejszenia stężenia insuliny i glukokortykosteroidów. Leptyna moduluje także wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną ustroju [10].

Adiponektyna, kolejny hormon tt wykazuje działanie przeciwnadciężycowe (poprawia profil lipidowy) i przeciwcukrzycowe (przez receptor PPAR- α i adiponektynowy) na drodze zmniejszenia glukoneogenezy w wątrobie i zwiększenia wychwytu glukozy przez miocyty. Osoby otyłe z NT mają obniżone stężenie adiponektyny w surowicy krwi, co z kolei wiąże się ze stopniem insulinooporności [10].

W adipocytach wydzielane są też kinazy ROCK1 i ROCK2. Ostatnie badania sugerują, że ROCK2 może być ważnym regulatorem metabolizmu energetycznego i otyłości. ROCK2 jest mediatozem „brązowienia” białej tkanki tłuszczowej i zapobiega rozwojowi otyłości poprzez nasilenie termogenezy. Te odkrycia stwarzają perspektywę zapobiegania otyłości indukowanej niewłaściwą dietą [11].

Adiposopatia, patogeneza otyłości

Za rozwój otyłości odpowiadają czynniki środowiskowe (w 50–60%) i genetyczne (w 40–50%) [12]. W sytuacji dodatniego bilansu energetycznego dochodzi do rozwoju adiposopatii („sick fat”), patologicznego stanu tkanki tłuszczowej przejawiającego się zaburzeniami endokrynnymi i immunologicznymi. Nadmiar przyjmowanego pokarmu prowadzi do odkładania trójglicerydów w adipocytach, ich hiperplazji i rozrostu. W efekcie dochodzi do zmniejszenia gęstości naczyń, hipoksji i stresu oksydacyjnego z produkcją wolnych rodników tlenowych, nadmierną ekspresją cytokin prozapalnych, a także chemokin (RANTES, MCP-1, IL-8, MIP-1, MCP-2). Wzrasta również wydzielanie leptyn, co nasila napływ makrofagów, monocytów, neutrofilii, limfocytów T i innych komórek do tkanki tłuszczowej [10]. Obecność adiposopatii jest patofizjologicznym wykładnikiem insulinooporności, ZM oraz powikłań SN [10].

Czynniki genetyczne sprzyjają lub odgrywają bezpośrednią rolę w powstawaniu otyłości. Otyłość zależna od mutacji pojedynczego genu dotyczy mutacji LEP – genu leptyny, LEPR – genu receptora leptyny, POMC – genu proopiomelanokortyny, genu PPAR- γ . Zespoły genetyczne przebiegające z nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej to zespół Pradera-Williego, zespół Laurence’a-Moona-Biedla, zespół Carpentera, zespół Cohena, zespół Alstroma, zespół Bardet-Biedla, zespół Borjeson-Forssman-Lehman, zespół polidystrofii [12].

Otyłość a NT ChW

Tkanka tłuszczowa jest źródłem reniny, angiotensynogenu, enzymu konwertującego oraz angiotensyny II. Stężenie tych substancji wzrasta w sytuacji nadmiaru tłuszczu i przyczynia się do podniesienia ciśnienia tętniczego i w

adipose tissue and prevents obesity development through intensification of thermogenesis. These discoveries open a perspective of preventing obesity induced by improper diet [11].

Adiposopathia, pathogenesis of obesity

Environmental factors (50–60%) and genetic background (40–50%) are responsible for obesity progress. Adiposopathia develops due to positive energy balance (“sick fat”), pathologic adipose tissue condition, manifesting with endocrine and immunologic disorders. Excessive food consumption leads to accumulation of triglycerides in adipocytes, with their hyperplasia and growth. Finally, vascular density in fat tissue decreases, and as a consequence hypoxia and oxidative stress take place with production of free oxygen radical. There is an excessive expression of inflammatory cytokines and chemokines (RANTES, MCP-1, IL-8, MIP-1, MCP-2). Release of leptins also grows up, which forces inflow of macrophages, monocytes, neutrophils, lymphocytes T and other cells to adipose tissue [10]. Adiposopathia is a pathophysiological mark of insulin resistance, metabolic syndrome MS and CV complications [10]. Genetic factors conduce or play direct role in obesity development. Obesity which is dependent on mutation of single gene applies to LEP mutation-leptin gene, LEPR-leptin receptor gene, POMC-gene of proopiomelanocortin, PPAR- γ gene. Genetic syndromes with excessive accumulation of adipose tissue are Prader-Willy syndrome, Laurence-Moon-Biedle syndrome, Carpenter syndrome, Cohen syndrome, Alstrom syndrome, Bardet-Biedl, Borjeson-Forssman-Lehman syndrome, polydystrophy syndrome [12].

Obesity influence on HT and LAD

Adipose tissue is a source of renin, angiotensinogen, converting enzyme and angiotensin II. Level of these substances grows up in the situation of superabundance of fat and leads to blood pressure increase and to HT finally. It was shown that obese persons have higher angiotensinogen level and higher converting enzyme activity and aldosterone in blood serum [13]. HT in obese is 2-3 times more frequent, and obese children have even 7 times higher risk of HT than people with normal weight. It is estimated that medium increase of systolic and diastolic blood pressure in obese people is about 9 and 7 mmHg in men, and 11 and 6 in women [14]. It was noticed that growth of BMI by 1 kg/m² is accompanied by HT risk increase of 5% in men and 7% in women [15].

There is a positive correlation between BMI and left ventricle mass index (LVMI) in people with HT, both men and women. Regarding to WHR index, there is a positive correlation with LVMI only in women [16]. WHR index correlates with frequency of HT, CAD, MI and stroke, and is a more reliable predictor of CAD risk and death than BMI [17, 18, 19, 20].

konsekwencji NT. Wykazano, że osoby otyłe mają wyższe stężenie angiotensynogenu i wyższą aktywność enzymu konwertującego i aldosteronu w surowicy krwi [13]. Częstość występowania NT u otyłych jest 2–3 razy wyższa, a u otyłych dzieci ryzyko wystąpienia NT jest nawet 7-krotnie wyższe w porównaniu do osób o prawidłowej m.c. Ocenia się, że średni przyrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u osób otyłych wynosi odpowiednio 9 i 7 mmHg u mężczyzn oraz 11 i 6 mmHg u kobiet [14]. Wykazano, że wzrostowi BMI o 1 kg/m² towarzyszy wzrost ryzyka wystąpienia NT o 5% u mężczyzn, i o 7% u kobiet [15].

U osób z NT wykazano dodatnią korelację BMI ze wskaźnikiem masy lewej komory serca (LVMI) zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet. W przypadku wskaźnika WHR, istnieje dodatnia korelacja z LVMI tylko u kobiet [16]. Wskaźnik WHR koreluje z częstością występowania NT, ChW, ZS i udaru mózgu oraz pozwala bardziej wiarygodnie przewidzieć ryzyko ChW i śmierci niż BMI [17, 18, 19, 20].

Otyłość zwiększa ryzyko rozwoju ChW o 12%. Wśród licznych patomechanizmów, biorących udział w zapoczątkowaniu i rozwoju miażdżycy tętnic wieńcowych, najistotniejsze wydają się: nadmierna aktywacja układu współczulnego, podwyższone stężenie aterogennych lipoprotein, trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych, zwiększona objętość krwi krążącej, przewlekły proces zapalny obejmujący również ścianę naczyniową oraz zwiększona gotowość prozakrzepowa. W naczyniach krwionośnych odkładają się nacieki lipidowe, tworzą się blaszki miażdżycowe, w tym częściej niestabilne. Wykazano, że grubość intima/media koreluje dobrze z BMI. Ocenia się, że ryzyko wystąpienia ZS u kobiet z BMI >29 kg/m² jest trzykrotnie większe niż u kobiet z BMI mieszczącym się w granicach normy. Nadmierna m.c. znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia pierwszego ZS bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) w młodym wieku [9, 18, 19].

Otyłość a niewydolność serca

Otyłość prowadzi do rozwoju NS rozkurczowej i/lub rozkurczowo-skurczowej [9]. Następstwem otyłości może być także dysfunkcja prawego serca. Zespół Pickwicka (zespół otyłości z dusznością) czy zespół obturacyjnego bezdechu sennego doprowadzają do rozwoju nadciśnienia płucnego, powiększenia jamy prawej komory, prawego przedsionka, a w końcowym etapie do objawów zastoinowej NS. Osoby otyłe mają dwukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia NS w porównaniu z osobami o prawidłowej m.c. Każdy wzrost BMI o 1 kg/m² wiąże się ze wzrostem ryzyka NS o 5% u mężczyzn i o 7% u kobiet [9]. Śmiertelność 5-letnia u otyłych z NS wynosi aż 50%. Otyli pacjenci z NS cechują się gorszą jakością życia, samopoczuciem emocjonalnym i częściej mają objawy depresji [17, 21]. Ocena echokardiograficzna otyłych pacjentów z NS jest niekiedy utrudniona, co wynika ze złego okna

Obesity increases risk of CAD development by 12%. Among many pathomechanism taking place in beginning and developing of coronary artery sclerosis, the most significant is an excessive sympathomimetic activation, higher level of atherosclerotic lipoproteins, triglycerides and free fatty acids, increased blood volume, chronic inflammatory process that involves wall of blood vessel too, and higher thrombotic readiness. Lipid conglomerates accumulate in blood vessels, sclerotic plaques are framed, especially unstable. It was shown that intima-media thickness correlates well with BMI. It is estimated that myocardial infarction risk in women with BMI>29 kg/m² is 3 times higher than in women with normal BMI. Excessive body weight increases risk of first NSTEMI in young age significantly [9, 18, 19].

Obesity and heart failure

Obesity leads to diastolic or diastolic/systolic HF [9]. Right heart dysfunction can be also result of obesity. Pickwick syndrome (obesity and dyspnea syndrome) or obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) lead to pulmonary hypertension (PH), enlargement of right ventricle, right atrium, and finally to congestive HF. Obese persons have two fold higher risk of HF than with normal body weight. BMI growth by 1 kg/m² carries risk of HF in 5% in men and 7% in women [9]. Obese patients with HF mark with worse quality of life, emotional condition and have symptoms of depression more frequently [17, 21]. Echocardiographic examination of obese patients with HF is sometimes difficult, because of bad acoustic window. Interpretation and distinction of pericardium walls can be difficult because of adipose tissue or pericardium fluid [22].

Obesity and rhythm disorders

Obesity causes arrhythmias, both supraventricular and ventricular and increases risk of SCD. Changes take place in heart because obesity induced remodeling, that in turn influence the electrical and mechanical activity disturbances. Supraventricular rhythm disorders in obese persons are mainly the result of structured and electrical remodeling of left atrium and left ventricle. Ventricle arrhythmias mostly spring from higher electrical heart instability, even without left ventricle dysfunction. ECG of obese patients often shows left axis deviation, PQ and QRS interval elongation with its small voltage, Q in III, QTc interval elongation (it correlates with BMI), growth of QT dispersion, increase of frequency and number of late potentials, cells repolarization disorders, HRV drop (BMI growth correlates with parasympathetic activity decrease) [22].

It was noticed that obese persons have by 50% higher risk of atrial fibrillation (AF) and it is connected with BMI increase. Growth of BMI at 1 kg/m² is followed by growth of AF risk by 4%. AFFIRM study

Tab. 1. Klasyfikacja odżywienia wg WHO (na podstawie BMI)**Tab. 1. Nutrition classification based on BMI according to WHO**

Niedożywienie ciężkie Severe malnutrition	< 16,00
Niedożywienie umiarkowane Moderate malnutrition	16,00–16,99
Niedożywienie łagodne Mild malnutrition	17,00–18,49
Prawidłowe odżywienie Normal nutrition	18,50–24,99
Nadwaga Overweight	25,00–29,99
Otyłość – klasa I Obesity – class I	30,00–34,99
Otyłość – klasa II Obesity – class II	35,00–39,99
Otyłość – klasa III Obesity – class III	>40,00

Tab. 2. Sercowo-naczyniowe konsekwencje otyłości**Tab. 2. Cardio-vascular consequences of obesity**

Funkcja / Function	Serce/ Heart	Naczynia / Vessels
Morfologiczne Morphological	przerost ekscentryczny / Eccentric hypertrophy przerost koncentryczny / Concentric hypertrophy wzrost wymiarów lk i lp, Enlargement of LV and LA wzrost masy lk / Growth of LV mass	miażdżycy / Sclerosis przebudowa naczyń / Remodeling of vessels dysfunkcja śródbłonna / Dysfunction of endothelium,
Hemodynamiczne Hemodynamic	wzrost objętości krwi / Increase of blood volume wzrost częstości akcji serca / Increase of heart rate wzrost objętości wyrzutowej i minutowej / Increase of stroke and minute volume wzrost ciśnienia napelniania lk / Increase of left ventricular end diastolic pressure	wzrost oporu obwodowego / Growth of systemic resistance
Kliniczne Clinical	choroba wieńcowa / Coronary artery disease niewydolność serca / Heart failure arytmia / Arrhythmia	nadciśnienie tętnicze / Hypertension

lk – lewa komora, lp – lewy przedsionek

LV- left ventricle, LA-left atrium

akustycznego. Trudności może sprawiać interpretacja i różnicowanie separacji blaszek osierdzia spowodowane obecnością tt lub płynem [22].

Otyłość a zaburzenia rytmu serca

Otyłość sprzyja rozwojowi arytmii, zarówno nadkomorowej jak i komorowej oraz zwiększa ryzyko SCD. W sercu, w wyniku przebudowy na tle otyłości, dokonują się zmiany wpływające na zaburzenia czynności elektrycznej i mechanicznej. Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca u osób otyłych wynikają głównie z przebudowy lewego przedsionka i lewej komory. Komorowe zaburzenia rytmu serca są zaś głównie wynikiem zwiększonej niestabilności elektrycznej serca, nawet gdy nie dochodzi do upośledzenia funkcji lewej komory. W badaniu EKG otyłych pacjentów możemy często stwierdzić lewogram, wydłużenie odstępu PQ i zespołu QRS i ich niski woltaż, obecność załamka Q w odpr. III, wydłużenie odstępu QTc (które koreluje z BMI), wzrost dyspersji QT, wzrost częstości

(Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management Study) has proven that obese people with documented AF more often present conversion of paroxysmal to chronic atrial fibrillation, and sufficient rhythm control is difficult to obtain. The highest risk of AF touches people with high BMI and enlarged left atrium [23]. Elevated level of BMI increases both short- and long-term risk of AF. In Women's Health Study (n - 34 309), it was shown that this connection was stronger in at age <60 years, and among obese risk of AF was two times higher [24]. Women who lost their body weight during 5 years, didn't have this higher risk any longer. Tedrow suggests that body weight control strategy can reduce higher risk of AF incidents [24]. Epicardium adipose tissue volume is an independent risk factor of AF, and adipose tissue amount located around atria relates to severity of AF [25]. SCD in obese people occurs 40 times more often, including young obese where it happens 6–12 times more frequently.

i liczby późnych potencjałów, zaburzenia repolaryzacji komórek, spadek HRV (wzrost BMI koreluje ze spadkiem aktywności przywspółczulnej) [22].

Wykazano, że osoby otyłe mają o 50% wyższe ryzyko wystąpienia migotania przedsionków (AF) i ryzyko to koreluje ze wzrostem BMI. Zwiększeniu BMI o 1 kg/m^2 towarzyszy wzrost ryzyka wystąpienia AF o 4%. Badanie AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management Study) udowodniło, że u osób otyłych z udokumentowanym AF częściej dochodzi do konwersji napadowego migotania przedsionków w postać utrwaloną oraz, że trudniej jest uzyskać dobrą kontrolę częstości rytmu komór. Największe ryzyko wystąpienia AF dotyczy osób z wysokim BMI oraz powiększonym lewym przedsionkiem [23]. Podwyższone BMI zwiększa zarówno krótko- jak i długoterminowe ryzyko napadów FA. W badaniu Women's Health Study z udziałem 34,309 kobiet wykazano, że związek ten był silniejszy wśród kobiet < 60 r.ż., a wśród otyłych kobiet ryzyko AF było 2-krotnie wyższe [24]. Kobiety zaś, które zredukowały m.c. w ciągu 5 lat, nie wykazywały już tego podwyższonego ryzyka. Tedrow sugeruje, że strategia kontroli m.c. może zredukować zwiększone ryzyko incydentów AF [24]. Niezależnym czynnikiem ryzyka FA jest objętość nasierdziowej tkanki tłuszczowej, a ilość tkanki tłuszczowej wokół przedsionków wiąże się z ciężkością FA [25]. U otyłych osób 40-krotnie częściej występuje SCD, w tym u młodych otyłych 6–12-krotnie częściej. W badaniu Framingham Heart Study wystąpienie SCD były prawie 40 razy częstsze w populacji otyłych niż nieotyłych pacjentów [26].

Otyłość a powikłania zakrzepowo-zatorowe

U osób otyłych stwierdza się podwyższone stężenie fibrynogenu, czynników VII i VIII, czynnika von Willebrandta, PAI-1 oraz zwiększoną adhezję i agregację płytek krwi. Hiperinsulinemia występująca w otyłości powoduje wzrost syntezy lipoproteiny (a), której główna składowa – apolipoproteina (a) konkuruje kompetycyjnie o miejsca receptorowe z plazminogenem, zwiększając ryzyko zakrzepowo-zatorowe. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują jednak, że korelacja pomiędzy nadmierną m.c. a stężeniami czynników układu krzepnięcia występuje jedynie u osób z otyłością centralną i insulinoopornością. Prawdopodobieństwo udaru mózgu u osób z nadwagą jest o 22% większe, a u otyłych o 64% większe w porównaniu do osób odznaczających się prawidłową masą ciała. Wzrost BMI o 1 kg/m^2 wiąże się ze wzrostem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu o 4% i o 6% udaru krwotocznego [9, 27].

Wpływ otyłości na inne choroby

Niekorzystny wpływ otyłości na postępowanie chorób układu krążenia może mieć charakter pośredni.

In Framingham Heart Study the incidence of SCD was almost 40 times higher in obese population than in non-obese [26].

Obesity and thromboembolic complications

Obese persons have higher level of fibrinogen, VII and VIII factors, von Willebrandt factor, PAI-1 and increased adhesion and aggregation of blood platelets. Hyperinsulinism in obesity causes growth of lipoprotein(a) synthesis, with its main factor- Apo lipoprotein(a) which competitively compete with plasminogen at receptor's locations, increasing thromboembolic risk. Epidemiological studies indicate that correlation between excessive body weight and coagulation factors level is present only in people with central obesity and insulin resistance. Possibility of stroke is by 22% higher in persons with overweight, and by 64% higher in obese than in normal weight. Increase of BMI at 1 kg/m^2 is followed by growth of ischemic stroke risk by 4% and hemorrhagic stroke by 6% [9, 27].

Obesity influence on other sicknesses

Adverse obesity impact on CV diseases can be indirect. Obesity leads to development of metabolic disorders, such as MS, DM t.2, and dyslipidemia. Risk of DM t.2 is 3–7 times higher in obese people. Serious grade of obesity is especially unprofitable. Persons with BMI >35 have 20 times bigger risk of DM t.2 than the ones with normal weight. Precise analysis of cause and effect connections between obesity and MS, DM, dyslipidemia in aspect of CVdiseases goes beyond frame of this study.

Summary

Consequences of obesity can be observed on morphological, hemodynamic and functional level (tab. 2). They express themselves through increase of blood volume, quickening of heart rate, growth of stroke and minute volume, increase of systemic resistance and left ventricular end diastolic pressure, and heart load, that results in growth of LV tension, enlargement of left ventricle and atrium diameters, growth of left ventricle mass, and also eccentric (mainly) and concentric hypertrophy of left ventricle. Adipose tissue and accumulation of fat in cardiomyocytes and its lipo-toxicity lead to diastolic and systolic activity disorders, and as a result to HF, asynchrony, to rhythm disorders, apoptosis, left ventricle mass lost and development of cardiomyopathy. It is told that fatness of heart is not an inflammatory process, but metaplastic phenomenon. It can reflect adaptation process to stress. Agglomeration of cells can progressively accumulate fat between muscle fibers or cause degeneration, leading to cardiac defects. Another hypothesis explains lipids-toxicity of myocardium initiated by free fatty acids, bringing as a result apoptosis of overladen by fat cardiomyocytes [28].

Otyłość prowadzi do rozwoju zaburzeń metabolicznych jak ZM, DM t.2, dyslipidemia. Ryzyko wystąpienia DM t. 2 u otyłych jest aż 3–7 razy większe. Szczególnie niekorzystne jest występowanie otyłości znacznego stopnia. Ryzyko rozwoju DM t. 2 u osób z BMI powyżej 35, jest 20-krotnie większe niż u osób z prawidłową m.c. Szczegółowa analiza związków przyczynowo-skutkowych między otyłością a ZM, DM, dyslipidemią w aspekcie chorób układu krążenia przekracza ramy tego opracowania.

Podsumowanie

Konsekwencje otyłości mogą być obserwowane na poziomie morfologicznym, hemodynamicznym i czynnościowym (Tab. 2). Ich wyrazem są: zwiększenie objętości krwi krążącej, przyspieszenie częstości akcji serca, wzrost objętości wyrzutowej i minutowej serca, zwiększenie oporu obwodowego, zwiększenie ciśnienia napełniania lewej komory, zwiększenie obciążenia serca, co skutkuje wzrostem naprężenia lewej komory, zwiększeniem wymiarów lewej komory i lewego przedsionka, zwiększeniem masy lewej komory, a także przerostem ekscentrycznym (głównie) i koncentrycznym lewej komory. Ucisk serca przez tt oraz nagromadzenie tłuszczu w kardiomiocytach i jego lipotoksyczność prowadzą do zaburzeń czynności rozkurczowej i skurczowej, a w konsekwencji do NS, asynchronii pobudzenia, do zaburzeń rytmu serca, apoptozy, ubytku masy lewej komory i rozwoju kardiomiopatii. Uważa się, że otłuszczenie serca nie jest procesem zapalnym, ale fenomenem metaplastycznym. Może to odzwierciedlać procesy adaptacyjne do stresu. Skupiska komórek mogą stopniowo gromadzić tłuszcz między włóknami mięśniowymi lub powodować degenerację, prowadząc do defektów sercowych. Inna hipoteza tłumaczy lipotoksyczność myocardium, którą inicjują wolne kwasy tłuszczowe, co może powodować apoptozę przeładowanych tłuszczem kardiomiocytów [28].

Choć niekorzystne konsekwencje otyłości w populacji ogólnej są dobrze udokumentowane, to jednak w niektórych sytuacjach klinicznych otyłość wiąże się z lepszym rokowaniem u pacjentów z przewlekłymi chorobami sercowo-naczyniowymi, co uzyskało miano „paradoксу otyłości”. Zjawisko to zostało opisane w drugiej części publikacji.

Piśmiennictwo przedstawiono łącznie dla 1 i 2 części w „Otyłość i jej znaczenie w chorobach układu krążenia. Cz. 2. Paradoks otyłości“.

Although unprofitable consequences of obesity in general population are well documented, in some clinical situations obesity is associated with better prognosis in patients with chronic CV diseases. That is named “obesity paradox”. This phenomenon is described in second part of this publication.

Bibliography is given for part 1 and 2 concomitantly.