

Paradox obezity u srdcového zlyhávania

Obesity paradox in patients with heart failure

Ján Murín¹, Martin Wawruch², Jozef Bulas¹, František Mikla¹, Soňa Kiňová¹

¹I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Město, Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave

✉ **prof. MUDr. Ján Murín, CSc.** | jan.murin@sm.unb.sk | www.unb.sk

Kľúčové slová

kardiovaskulárne ochorenia
obezita
paradox obezity
srdcové zlyhávanie

Key words

cardiovascular diseases
heart failure
obesity
obesity paradox

Doručené do redakcie/

Received 2. 1. 2018

Prijaté po recenzii/

Accepted 3. 4. 2018

Abstrakt

Obezita a srdcové zlyhávania sú dnes dvoma častými epidémiami. Ak je mladá osoba (okolo 20–25 rokov) obézna, tak oproti neobéznej osobe má vyššie riziko vzniku kardiovaskulárneho ochorenia (včítane srdcového zlyhávania) vo veku ≥ 50 –60 rokov a tiež je v riziku vývoja diabetu 2. typu po 50. roku života. Bazálny výskum vie vysvetliť príčiny tejto asociácie. Už dávno klinickí lekári rozpoznali, že osoby s nadhmotnosťou/obezitou v prítomnosti chronického kardiovaskulárneho ochorenia (včítane srdcového zlyhávania) majú nižšiu kardiovaskulárnu morbiditu/mortalitu ako osoby s normálnou hmotnosťou. Vo veľmi vysokom riziku tejto morbidity/mortality sú osoby s nízkou hmotnosťou (kachektizácia). Autori dokladujú patofyziológiu tohto stavu – ktorý nazývame paradoxom obezity. Paradoxom je však len v prípade zdravých osôb, ale u chorých je načas zaradiť iný termín – obezitná paradigma.

Abstract

Obesity and heart failure are nowadays frequent epidemics. If a young person (about 20–25 years old) is obese, it is in greater risk to be cardiovascularly ill (heart failure included) when being ≥ 50 –60 years old in comparison with another non-obese person and it will also be at risk for development of type 2 diabetes when ≥ 50 years old. Basic research is able to explain these associations. Many years ago clinicians noticed that overweight/obese persons suffering a chronic cardiovascular (heart failure included) disease have a lower morbidity / mortality in comparison with a normal weight patients. The greatest morbidity / mortality risk is in low-weight (cachectic) patients. Authors try to explain this pathophysiology of „obesity paradox“. It is a „paradox“ in healthy persons, but in patients it is „obesity paradigm“.

Úvod

Približne v posledných 2 dekádach evidujeme viaceré „neinfekčné“ epidémie vo svete, v Európe, ale i u nás. Tu sa chceme sústrediť na výskyt 2 takých epidémií – obezity a chronického srdcového zlyhávania (SZ), a na ich vzájomné prepojenie.

Obezita ako rizikový faktor vývoja srdcového zlyhávania

Najprv o tomto prepojení obezity so srdcovým zlyháváním u mladých a zdravých osôb, t.j. u osôb vo veku 15–30 rokov s obezitou (body mass index – BMI $\geq 30,0$) či s nadhmotnosťou (BMI 25,00–29,99). Nuž v tomto prípade je obezita

(nadmotnosť) významným rizikovým faktorom budúcich kardiovaskulárnych (KV) ochorení (včítane SZ) či diabetu (a týmto prepojením následne KV-ochorení). Z pohľadu SZ je jeho vývoj asi 2-násobne vyšší u obéznych, a to i pri zohľadnení ostatných klasických rizikových faktorov či komorbidít [1]: pre nárast centrálnej volémie a minútového výdaja, pre nárast krvného tlaku (a. pulmonalis, zaklínený pľúcny tlak, tlak v pravej predsieni), pre nárast rezistencie v pľúcnom riečisku, a tiež pre častú hypoxémiu pri sprievodnom „sleep apnoe“ syndróme. Pomaľšie k tomu dochádza u osôb v nadhmotnosti, rýchlejšie a výraznejšie u obéznych [2]. A na to reaguje KV-systém i morfológickými adaptačnými zmenami – vzostupom masy ľavej

komory srdca, vzostupom end-diastolického objemu spomínanej komory, poruchou relaxácie tejto komory [1,3]. Osobitne aktívna je v tomto smere „viscerálna obezita“ (typická viac pre mužov, tuk sa akumuluje významne v intra-abdominálnych orgánoch: v pečeni, obličkách, pankrease, črevnom tkanive) [4], tiež aj akumulovaný tuk v perikardiálnom priestore a v myokarde (steatóza srdcového svalu s vývojom obezítnej dilatáčnej kardiomyopatie) – prispievajú k aktivácii neurohormonálnych systémov (sympatiku, renín-angiotenzín-aldosterónového systému – RAAS), k produkcii cytokínov a k vývoju kardio-metabolických zmien [5,6,7].

Osobitnú úlohu pri rýchlosti vývoja SZ, ale i pri následnej intenzite SZ hrajú komponenty metabolického syndrómu – inzulínová rezistencia, hyperglykémia (hlavne dlhodobo prítomná) a diabetes mellitus 2. typu (DM2T) [8,9,10,11]. Preto vznikne „agresívnejšia forma“ ľavokomrovej dysfunkcie (SZ), u ktorej je vyššia mortalita i morbidita, inzulínová rezistencia je prítomná asi u 2 tretín pacientov s DM2T so SZ a asi u 30–40 % nediatetikov so SZ – teda i preto je SZ veľmi vážnym a smrteľným ochorením. Myokard je tu značne poškodený, nakoľko abnormálnymi sa stanú kontraktilné proteíny, poškodené sú i ostatné bunky, býva prítomná mikrovaskulárna dysfunkcia, nárast prítomnosti tzv. AGEs (advanced glycated end-products – produkty pokročilej glykácie) v kardiomyocytoch, ktoré ich činnosť narušujú, a je tu i nárast prítomnosti voľných kyslíkových radikálov – no a preto je podporená myocelulárna dysfunkcia i ich apoptóza [12,13].

Možno teda konštatovať, že bazálny výskum (v oblasti kardio-metabolizmu) veľa dokázal a vysvetlil i v oblasti vývoja a dôsledkov SZ. Čo však chýba je skutočnosť, že tento výskum zatiaľ nenašiel cestu k lepšej prevencii vzniku SZ či cestu k dobrej a účinnej liečbe SZ.

Paradox obezity u srdcového zlyhávania

Už v dávnej dobe poznali klinickí pracovníci a potvrdzujú to i tí dnešní na základe faktov a údajov zo zdravotníckej štatistiky, že v prípade jasného prítomného chronického ochorenia (SZ nevynímajúc) majú osoby s nadhmotnosťou/miernou ale i stredne ťažkou obezitou lepšie prežívanie ako osoby s normálnou/nížšou hmotnosťou (a nízka telesná hmotnosť a rýchly pokles telesnej hmotnosti asociujú s vyššou KV-mortalitou) [14,15,16].

Kardiovaskulárne ochorenia s „paradoxom“ obezity

- chronické SZ
- akútne SZ
- systolické SZ
- SZ so zachovalou ejekčnou frakciou
- akútne koronárny syndróm
- akútna cievna mozgová príhoda
- predsieňová fibrilácia

A tak vzniká praktická každodenná otázka: „Čo je ideálna telesná hmotnosť?“ Asi je to taká hmotnosť, ktorá s človekom „dlho kráča“ (ide s dlhým či najdlhším životom), a to nám hovorí nielen zdravý rozum ale i isté vedecké

dáta. Treba však rozlišovať, o akú osobu ide – či je to zdravá osoba alebo chorý človek, napr. s prítomným SZ. Obezitový paradox sa dotýka chronicky chorých osôb [16]. Aké údaje takéto konštatovanie podporujú?

Štúdia REACH (osoby s KV-ochorením ale i osoby bez KV-ochorenia ale s ≥ 3 KV-rizikovými faktormi, spolu to bolo $> 54\,000$ osôb sledovaných asi 4 roky) preukázala tzv. J (alebo U) tvar asociácie telesnej hmotnosti s výskytom KV-príhod: nízka a veľmi vysoká telesná hmotnosť išli s nárastom výskytu KV-príhod a najhoršou podskupinou boli osoby s BMI < 18 (tzv. kachektické osoby). Nielen osoby KV-choré, ale i osoby „len“ s KV-rizikovými faktormi (≥ 3) preukázali v čase túto asociáciu. Asociácia pretrvávala i vtedy, keď sledované osoby mali optimálnu liečbu KV-ochorenia, či jednotlivých rizikových faktorov [17].

Štúdia INVEST ($> 22\,500$ pacientov s hypertenziou a ischemickou chorobou srdca, viac ako 2-ročné sledovanie) tiež preukázala asociáciu medzi výskytom KV-príhod (aj mortality) a nadhmotnosťou/obezitou – a opäť typu „J či U“ krivky [18].

A do tretice ešte príklad **štúdie ARIC** (komunitná štúdia, $> 15\,790$ pacientov vo veku 45–64 rokov s 3-ročným sledovaním; u 1 487 chorých sa vyvinulo SZ: 54 % mužov, 66 % belochov, 67 rokov priemerný vek a pred vznikom SZ malo 35 % osôb nadhmotnosť a 47 % obezitu, a týchto následne sledovali 10 rokov) – oproti osobám s normálnou hmotnosťou mali osoby v nadhmotnosti významne nižšiu mortalitu o 23 % (s relatívnym rizikom 0,77) a obézne osoby ju tiež mali významne nižšiu o 25 % (relatívne riziko 0,75), pričom zohľadnenie komorbidít a liečby chorých na tom nič nezmenilo [19].

Ako môžeme túto asociáciu vysvetliť? Obézni chorí asi majú vyššiu metabolickú rezervu oproti chudým či štíhlym [19], a platí to pre akútne i pre chronické SZ [20,21,22,23]. Zdá sa, že u chronického SZ „mení“ obezita prirodzený priebeh SZ ovplyvnením neurohormonálnej aktivity (redukuje ju?) [24]. Obézne osoby so SZ majú vyššiu sérovú hladinu lipoproteínov, a tie dokážu neutralizovať pôsobenie bakteriálneho endotoxínu (ktorý vyvoláva šokové stavy pri sepe, napr. aj pri prieniku črevných baktérií do portálneho riečiska u ťažkého SZ s opuchom črevnej steny a narušením jej priepustnosti môže k sepe a šoku dochádzať) [25,26]. Tukové tkanivo vie tiež produkovať TNF receptory a uvoľňovať ich do cirkulácie (a tie asi absorbujú na seba škodlivé TNF agensy) [27]. Obézni majú nižšie sérové hladiny adiponektínu, nižšiu aktiváciu RAAS, nižšiu odpoveď organizmu na katecholamíny – a toto asociuje so zlepšením prežívania chorých so SZ [28]. Uvažuje sa i o tom, že u obéznych sa skôr zistí (a potom aj lieči) SZ (napr. v prítomnosti dušnosti alebo opuchov na dolných končatinách), obézne osoby so SZ majú obvykle i vyšší krvný (systolický) tlak a teda „znesú“ intenzívnejšiu antiremodelačnú liečbu (pri upitracii ACE inhibitorov, betablokátorov, ďalšej liečby) [19].

A tak sa istí experti, ako napr. dr. Döhner z Berlína (Charité Krankenhaus), domnievajú, že je čas „upraviť terminológiu obezitého paradoxu“ (protirečivosti):

- paradox je „protirečivý“ len u zdravých osôb
- ale nie je protirečivým u chorých [19]

Dr. Döhner tu navrhuje iný termín – tzv. kardiovaskulárna obezitná paradigma, podľa ktorej sa BMI s KV-ochorením v prospech pacienta posúva nahor, a práve tým zlepšuje prognózu chorých. Podporou tohoto konštatovania je metaanalýza 28 209 pacientov so SZ, v ktorej sa v čase sledovania chorých preukázalo, že celková mortalita osôb v nadhmotnosti/obezite bola len 16 % a u osôb s normálnou hmotnosťou až 33 % (2-násobne vyššia) – a v prípade KV-mortality to bolo 19 % a 40 % aj pri zohľadnení veku chorých, ich pohlavia a aj ich typu SZ, aj u chorých s redukovanou či zachovalou ejekčnou frakciou [29].

Záver

Nuž neodporúčame významne riešiť obezitu, pokiaľ je mierna či stredne ťažká, alebo ak ide u chorého so SZ len o nadhmotnosť. Z iných štúdií vieme, že statíny nepomáhajú u pokročilého systolického SZ – Corona štúdia [30]. Dotýka sa to však aj iných chronických (KV i non-KV) ochorení, nielen SZ.

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0112/17 a grantom VEGA 1/0807/18.

Literatúra

- Lavie CJ, Alpert MA, Arena R et al. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1(2):93–102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2013.01.006>>.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347(5): 305–313. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020245>>.
- Alpert MA, Lambert CR, Panayiotou H et al. Realtion of duration of morbid obesity to left ventricle mass, systolic function and diastolic filling, and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1995; 76(16): 1194–1197.
- Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 124(24): e837–e841. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077602>>.
- Pucci G, Battista F, de Vuono S et al. Pericardial fat, insulin resistance, and left ventricular structure and function in morbid obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24(4): 440–446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2013.09.016>>.
- Graner M, Pentikäinen MO, Nyman K et al. Cardiac steatosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart* 2014; 100(14): 1107–1112. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304961>>.
- Perrone-Filardi P, Paolillo S, Constanzo P et al. The role of metabolic syndrome in heart failure. *Eur Heart J* 2015; 36(39): 2630–2634. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv350>>.
- Barzilay JI, Krommel RA, Gottdiener JS et al. The association of fasting glucose with congestive heart failure in diabetic adults > or = 65 years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12):2236–2241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2003.10.074>>.
- Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27(1): 65–75. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi555>>.
- Paolillo S, Rengo G, Pellegrino T et al. Insulin resistance is associated with impaired cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16(10): 1148–1153. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jev061>>.
- Soläng L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur Heart J* 1999; 20(11): 789–795.
- Dei Cas A, Khan SS, Butler J et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2015; 3(2): 136–145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2014.08.004>>.
- Stratmann B, Tschoepe D. Heart in diabetes: not only a macrovascular disease. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 2): S138–S144. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-s208>>.
- Davos Ch, Doehner W, Rauchhaus M et al. body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail* 2003; 9(1): 29–35. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1054/jcaf.2003.4>>.
- Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(3): 789–795.
- Doehner W. Critical appraisal of the obesity paradox in cardiovascular disease: how to manage patients with over weight in heart failure? *Heart Fail Rev* 2014; 19(5): 637–644. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10741-014-9425-z>>.
- Doehner W, von Haehling S, Anker SD. Protective overweight in cardiovascular disease: moving from „paradox“ to „paradigm“. *Eur Heart J* 2015; 36(40): 2729–2732. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv414>>.
- Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120(10):863–870. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.05.011>>.
- Khalid U, Ather S, Bavishi C et al. Pre-morbid body mass index and mortality after incident heart failure: the ARIC study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(25): 2743–2749. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.067>>.
- Fonarow GC, Szikanthan P, Constanzo MR et al. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in hospital mortality for 108 927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2007; 153(1): 74–81. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2006.09.007>>.
- Shah R, Gayat E, Januzzi JL Jr et al. Body mass index and mortality in acutely decompensated heart failure across the world: a global obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(8): 778–785. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.072>>.
- Arena R, Myers J, Abella J et al. Influence of etiology of heart failure on the obesity paradox. *Am J Cardiol* 2009; 104(8): 1116–1121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.059>>.
- Kapoor JR, Heidenreich PA. Obesity and survival in patients with heart failure nad preserved systolic function: a U-shaped relationship. *Am Heart J* 2010; 159(1): 75–80. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.10.026>>.
- Anker SD, Ponikowski P, Varney S et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349(9058): 1050–1053. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07015-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07015-8)>. Erratum in *Lancet* 1997; 349(9060): 1258.
- Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin – lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356(9233): 930–933. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02690-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02690-8)>.
- Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(11): 1933–1940.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K et al. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo: *Am J Physiol* 1999; 277(6 Pt 1): E971–E975.
- Kistorp C, Faber J, Galatius S et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112(12): 1756–1762. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.530972>>.
- Gupta PP, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Can J Cardiol* 2015; 31(2): 195–202. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2014.08.004>>.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357(22): 2248–2261. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706201>>.