

# Co znaczy paradoks otyłości w chorobie wieńcowej?

What does obesity paradox mean in coronary heart disease?

Barbara Cybulska<sup>1,2</sup>, Longina Kłosiewicz-Latoszek<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institut Żywności i Żywienia, Warszawa

<sup>2</sup>Szkoła Zdrowia Publicznego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

<sup>3</sup>Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

## WSTĘP

Ostatnio obserwuje się wzrost zainteresowania badaczy wpływem masy ciała (BMI) na przeżycie populacji ogólnej i pacjentów kardiologicznych. Pozostaje to w związku z kontrowersyjnymi wynikami badań obserwacyjnych, gdyż jedne wskazują na zwiększone ryzyko zgonów w otyłości lub brak wpływu, inne zaś nawet na działanie protekcyjne, co oznacza lepszą prognozę na przeżycie i jest nazywane paradoksem otyłości. Ostatnio Chrysant i Chrysant [1] w artykule przeglądowym zebrali wszystkie dotychczasowe badania przemawiające za i przeciw paradoksowi otyłości.

Ze względu na istniejące rozbieżności i możliwość wpływu na postępowanie terapeutyczne warto przyjrzeć się bliżej temu tematowi.

## POPULACJA OGÓLNA

Niedawno opublikowano duże prospektywne badania obserwacyjne, z których wynika, że otyłość i nadwaga stanowią czynniki umieralności ogólnej [2, 3]. W pierwszym z nich uczestniczyło 527 265 osób w wieku 50–71 lat, a obserwacja wynosiła 10 lat. Związek między BMI i ryzykiem zgonu miał kształt litery J, z trendem wzrostowym przez cały zakres przyjętych kategorii nadwagi i otyłości [2]. W drugim badaniu uczestniczyło 1 213 829 Koreańczyków w wieku 30–95 lat, a ryzyko zgonu, w zależności od BMI, również miało kształt litery J [3]. Pacjenci z niedowagą, nadwagą i otyłością charakteryzowali się większymi wskaźnikami zgonu niż osoby z prawidłową masą ciała.

W ostatnio przeprowadzonej bardzo dużej metaanalizie 97 badań prospektywnych dotyczących populacji ogólnych z udziałem 2,88 mln osób uzyskano inne wyniki [4]. Autorzy podzielili badanych nie tylko na tych z prawidłową masą ciała (BMI od 18,5 do < 25 kg/m<sup>2</sup>), nadwagą (BMI od 25 do < 30 kg/m<sup>2</sup>) i otyłością (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), ale

także wg stopnia otyłości, przyjmując za 1. stopień BMI od 30 do < 35 kg/m<sup>2</sup>, a za 2. i 3. łącznie BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>. Okazało się, że hazard względny (HR) dla umieralności ogólnej w przypadku nadwagi wynosił 0,94 (95% CI 0,91–0,96), w porównaniu z prawidłową masą ciała, a w przypadku otyłości 1,18 (95% CI 1,12–1,25). Zatem o ile nadwaga wiązała się z mniejszym ryzykiem zgonów, to otyłość (bez podziału na kategorie) z większym. Po podziale na kategorie stwierdzono brak wpływu otyłości 1. stopnia na występowanie zgonów ogółem (HR 0,95; 95% CI 0,88–1,01) i wzrost ryzyka o prawie 30% (HR 1,29; 95% CI 1,18–1,41) u osób z otyłością 2. i 3. stopnia. Obserwacja ta wskazuje na obecność paradoksu nadwagi u osób zdrowych, tzn. lepszej prognozy w odniesieniu do długości życia, oraz na obojętny wpływ otyłości 1. stopnia.

Paradoks otyłości, tj. dłuższe życie osób z nadwagą i otyłością niż szczupłych, występuje u pacjentów z chorobą wieńcową (CAD), niewydolnością serca i nadciśnieniem tętniczym, chociaż nie jest to zjawisko stałe [1]. Paradoks otyłości stwierdza się u pacjentów ze stabilną CAD [5–8] oraz z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) [9–15].

Należy podkreślić, że w badaniach jako miernik otyłości przyjmowano BMI, rzadziej także zawartość tłuszczu w ciele (BF, *body fat*), a najrzadziej obwód w talii (WC, *waist circumference*).

## STABILNA CHOROBA WIEŃCOWA

Autorzy prac poświęconych temu zagadnieniu powołują się na wyniki największej metaanalizy badań kohortowych dokonanej przez Romero-Corral i wsp. [7] wśród pacjentów z CAD (angioplastyka wieńcowa w wywiadzie, wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych lub przebyty zawał serca). Badacze ocenili wpływ masy ciała na umieralność ogólną i sercowo-naczyniową. Do metaanalizy włączono 40 badań

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Barbara Cybulska, Instytut Żywności i Żywienia, ul. Powsińska 61/63, 02–903 Warszawa, e-mail: barbara.cybulska@wp.pl

Praca wpłynęła: 12.06.2013 r.

Zaakceptowana do druku: 19.06.2013 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

z udziałem 250 152 pacjentów obserwowanych średnio przez 3,8 roku. W porównaniu z prawidłowym BMI u osób z małym BMI ( $< 20 \text{ kg/m}^2$ ) ryzyko względne (RR) zgonów ogółem wynosiło 1,37 (95% CI 1,32–1,47), a zgonów sercowo-naczyniowych 1,45 (95% CI 1,16–1,81). Najmniejsze RR dla zgonów ogółem i zgonów sercowo-naczyniowych dotyczyło pacjentów z nadwagą (BMI 25–29,9  $\text{kg/m}^2$ ) i wynosiło odpowiednio 0,87 (95% CI 0,81–0,94) i 0,88 (95% CI 0,75–1,02). U otyłych pacjentów (BMI 30–35  $\text{kg/m}^2$ ) nie zanotowano więcej zgonów ogółem i zgonów sercowo-naczyniowych niż u osób z prawidłową masą ciała. Ich RR wynosiło odpowiednio 0,93 (95% CI 0,85–1,03) i 0,97 (95% CI 0,82–1,15). Spośród wszystkich grup pacjentów, stratyfikowanych na podstawie BMI, największe ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego (RR 1,88; 95% CI 1,05–3,34) zaobserwowano u osób z BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ . Jednak nie stwierdzono u nich zwiększonego ryzyka zgonów ogółem.

Ta ostatnia obserwacja braku zwiększonej liczby zgonów ogółem wśród osób z ciężką otyłością nie potwierdza się w innych pracach. Ostatnio Azimi i wsp. [8] opublikowali wyniki badania obejmującego 37 537 pacjentów z udokumentowaną w koronarografii chorobą tętnic wieńcowych. Obserwacja trwała 11 lat. W tym czasie wystąpiło 5866 zgonów (15,6%). HR dla zgonów u pacjentów z BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  wynosił 1,35 (95% CI 1,05–1,72) w porównaniu z pacjentami z BMI w granicach od 23 do  $< 25 \text{ kg/m}^2$  (grupa referencyjna). Najniższą umieralnością charakteryzowali się chorzy, których BMI mieścił się w granicach od 27,5 do  $< 30 \text{ kg/m}^2$ , a najwyższą bardzo szczupli (BMI  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), HR w obu tych podgrupach wynosił odpowiednio 0,82 (95% CI 0,71–0,95) i 2,04 (95% CI 1,63–2,57). Zwiększone ryzyko zgonu występowało w grupie BMI przyjętego w tej pracy za prawidłowe, tj. wartości od 18,5 do  $< 23 \text{ kg/m}^2$  (HR 1,28; 95% CI 1,13–1,45). Nie było różnicy między otyłymi pacjentami z BMI od 30 do  $< 35 \text{ kg/m}^2$  i od 35 do  $< 40 \text{ kg/m}^2$  a pacjentami z grupy referencyjnej (BMI od 23 do  $< 25 \text{ kg/m}^2$ ). Autorzy pracy podsumowali: „Pacjenci z chorobą tętnic wieńcowych na tle miażdżycy, którzy mają nadwagę, charakteryzują się dłuższym życiem niż ci z prawidłową masą ciała, natomiast osoby z niedowagą lub ciężką otyłością żyją krócej”.

Chociaż BMI jest najczęściej stosowanym miernikiem nadwagi i otyłości, to jednak, jak słusznie zauważają Levie i wsp. [16], nie zawsze odzwierciedla prawdziwe otłuszczenie ciała. Biorąc to pod uwagę, badacze ci, co prawda u stosunkowo niewielkiej liczby ( $n = 570$ ) pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, ocenili wpływ zawartości BF i beztłuszczowej masy ciała [wskaźnik beztłuszczowej masy ciała (LMI)] na przeżycie w ciągu 3 lat (obserwacja retrospektywna).

Jeśli zawartość BF u mężczyzn była mniejsza niż 25% masy ciała, a u kobiet niż 35%, to uznawano ją za małą. Odsetki odpowiednio większe, w odniesieniu do płci, przyjęto jako dużą zawartość BF. Z kolei LMI  $\leq 18,9 \text{ kg/m}^2$  u mężczyzn i  $\leq 15,4 \text{ kg/m}^2$  u kobiet określono jako małą.

Stwierdzono odwrotną korelację między zgonami i LMI. Najwięcej zgonów odnotowano w grupie pacjentów z małą zawartością BF i małym LMI (15%), a najmniej w grupie z dużą zawartością BF i dużym LMI (2%). Mała zawartość BF i mały LMI prognozowały wyższą umieralność, odpowiednio HR 2,6 (95% CI 1,1–6,4) i 3,1 (95% CI 1,3–7,1), natomiast duża zawartość BF i duży LMI — niższą umieralność, odpowiednio HR 0,91 (95% CI 0,85–0,97) i 0,81 (95% CI 0,65–1,00). Zarówno ta obserwacja, jak i poprzednie tych samych autorów [17, 18] pokazują silny związek dużej zawartości BF z dłuższym przeżyciem, wbrew temu, że większa zawartość BF wiąże się z gorszym profilem ryzyka CAD.

Wiadomo od dawna, że zespół metaboliczny (MS) jest czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2 i epizodów sercowo-naczyniowych. Skoro pacjenci z chorobą niedokrwienną serca i z nadwagą lub otyłością (przynajmniej umiarkowaną) charakteryzują się lepszą prognozą dotyczącą długości życia, to interesujący jest w ich przypadku wpływ MS na przeżycie. Temat ten podjęła ta sama grupa autorów u 392 pacjentów ze stabilną CAD i MS oraz u 151 chorych bez MS [19]. W trakcie 3-letniej obserwacji okazało się, że umieralność była większa, chociaż nieznamiennie w pierwszej grupie (4,6% vs. 1,9%;  $p = 0,18$ ). Jednak nieoczekiwanie w podgrupie pacjentów z MS i mniejszym WC ( $< 40$  cali u mężczyzn i  $< 35$  cali u kobiet) zanotowano 6-krotnie więcej zgonów (12,5%) niż u pozostałych osób (2,3%;  $p = 0,0004$ ). Pozostałe 3 podgrupy to pacjenci z MS i większym WC, bez MS i z mniejszym WC oraz bez MS i większym WC. W analizie wieloczynnikowej MS nie był niezależnym predyktorem zgonu [iloraz szans (OR) 1,87; 95% CI 0,50–7,0], natomiast WC okazał się niespodziewanie w tym badaniu niezależnym czynnikiem chroniącym (OR 0,8; 95% CI 0,75–0,99). Autorzy podsumowali: „Chociaż zespół metaboliczny wykazywał trend w kierunku zwiększania umieralności, to nie było to znamienne ani w analizie jednoczynnikowej, ani w wieloczynnikowej. Z kolei otyłość centralna okazała się czynnikiem protekcyjnym u pacjentów z zespołem metabolicznym, wspierając paradoks otyłości”.

Wyniki tej pracy u małej liczby pacjentów pozostają w sprzeczności z przekonującymi rezultatami dużej metaanalizy u osób z CAD, w której oceniono związek między otyłością centralną a przeżyciem [20]. Włączono do niej 15 923 pacjentów w wieku  $65,7 \pm 11,5$  roku. Spośród nich 6648 chorych charakteryzowało się prawidłową masą ciała (BMI 18,5–24,9  $\text{kg/m}^2$ ), a 2396 otyłością (BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Okres obserwacji różnił się między badaniami i wynosił od 6 miesięcy do 16 lat. Mediana była równa 2,3 roku (0,5–7,4 roku). W tym czasie wystąpiło 5696 zgonów. Obwód w talii, stosunek obwodu w talii do obwodu w biodrach (WHR, *waist to hip ratio*) oraz BMI podzielono na tercyle z następującymi punktami odcięcia: dla mężczyzn drugi tercyl dla WC — 89 cm, trzeci — 99 cm; drugi tercyl dla WHR — 0,94, a trzeci 0,98. Jako odpowiednie wartości dla kobiet przyjęto 84 cm i 96 cm oraz 0,86 i 0,93. W przypadku BMI za punkt

odcinka drugiego tercyla przyjęto u mężczyzn 24,1 kg/m<sup>2</sup>, a dla trzeciego 27,1 kg/m<sup>2</sup>, zaś odpowiednie wartości u kobiet to 23,7 kg/m<sup>2</sup> i 27,9 kg/m<sup>2</sup>.

Stwierdzono bezpośredni i statystycznie znamienny związek drugiego i trzeciego tercyla WC i WHR ze zgonami po standaryzacji wyników względem wieku, płci, palenia tytoniu, występowania cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca i BMI. W modelu wieloczynnikowym, z zastosowaniem jako kryteriów otyłości centralnej WC > 102 cm u mężczyzn i > 88 cm u kobiet oraz WHR ≥ 0,90 i ≥ 0,85, zaobserwowano związek obu jej mierników ze zwiększonym ryzykiem zgonu, odpowiednio HR 1,29 (95% CI 1,20–1,39) i 1,69 (95% CI 1,55–1,84). W przeciwieństwie do tego wzrastające tercyle BMI były odwrotnie skorelowane ze zgonami. W porównaniu z prawidłowym BMI jako wartości referencyjnej standaryzowane HR wynosiły dla BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>: 1,78 (95% CI 1,53–2,01); BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>: 0,84 (95% CI 0,79–0,89); BMI 30–34,99 kg/m<sup>2</sup>: 0,75 (95% CI 0,69–0,82) i BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>: 0,78 (95% CI 0,67–0,91). Interesujący jest fakt, że otyłość centralna wiązała się ze zwiększoną umieralnością także w podgrupie osób z prawidłowym BMI (HR 1,70; 95% CI 1,5,2–1,89) i z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (HR 1,93; 95% CI 1,61–2,32).

Wyniki tej pracy kwestionują użyteczność BMI w ocenie ryzyka zgonów, wskazując na znaczenie dystrybucji tkanki tłuszczowej, gdyż BMI było odwrotnie skorelowane ze zgonami, natomiast wskaźniki otyłości centralnej dodatnio. Obserwacja ta jest zgodna z rezultatami metaanaliz przeprowadzonych u osób zdrowych, w których otyłość centralna okazała się czynnikiem prognostycznym epizodów sercowo-naczyniowych [21, 22].

Wcześniejsze prace Romero-Corral i wsp. [23, 24] w nawiązaniu do paradoksu otyłości podważają wartość BMI w ocenie otyłości. Autorzy sprawdzili jego użyteczność w ocenie nadmiernego otłuszczenia ciała w populacji ogólnej [23] i u osób z CAD [24].

Pierwsze badanie przeprowadzono u 13 601 osób w wieku 20–79,9 roku [23]. Procentową zawartość tłuszczu (BF%) oszacowano metodą bioelektrycznej impedancji, przyjmując jako otyłość wartość BF > 25% u mężczyzn i > 35% u kobiet.

Na podstawie BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> otyłość występowała u 19,1% mężczyzn i 24,7% kobiet, zaś na podstawie BF% u 43,9% mężczyzn i 52,3% kobiet. BMI, jako wskaźnik otyłości, charakteryzował się wysoką specyficznością (mężczyźni: 95%, 95% CI 94–96; kobiety: 99%; 95% CI 98–100) i za małą czułością (mężczyźni: 36%, 95% CI 35–37; kobiety: 49%; 95% CI 40–50), aby rozpoznać otyłość w powiązaniu z zawartością BF. W związku z tym BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> nie wykrywał 50% osób z nadmiarem tłuszczu, a BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> też okazał się nieprzydatny u obu płci do oceny, czy zależy on od BF, czy od beztłuszczowej masy ciała, choć w większym stopniu u mężczyzn. Zatem diagnostyczna wartość BMI, w odniesieniu do otłuszczenia, jest ograniczona, co jest

zrozumiałe, ponieważ za „większość” masy ciała odpowiada masa beztłuszczowa.

Na podstawie uzyskanych wyników badań Romero-Corral i wsp. [23] wyrażają wątpliwość co do znaczenia BMI w diagnozowaniu otyłości jako miernika tłuszczu w ciele, zarówno u osób z BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>, jak i z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. W przypadku pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> pomija się połowę osób z nadmiarem tłuszczu. Według autorów może to wyjaśnić nieoczekiwanie dłuższe przeżycie u pacjentów z nadwagą i otyłością rozpoznaną na podstawie tego wskaźnika.

Ta sama grupa badaczy w małej grupie pacjentów z CAD (91 chorych) uzyskała podobne wyniki do tych w populacji ogólnej [24]. Chociaż BMI wykazywał dobrą korelację z BF% (r = 0,66; p < 0,0001) oraz z masą beztłuszczową (r = 0,41; p < 0,0001), to u chorych z BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> nie można było rozróżnić, jaki wpływ na ten wskaźnik ma zawartość BF, a jaki masa beztłuszczowa. Zatem BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> jest słabym miernikiem otłuszczenia ciała u pacjentów z CAD. Jeśli chodzi o BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, to podobnie jak w populacji ogólnej, wykazywał on bardzo dobrą specyficzność (95%; 95% CI 83–100), jednak z powodu małej czułości (43%; 95% CI 32–54) nie wykrywał ponad połowy przypadków z rzeczywistym nadmiarem tłuszczu.

## OSTRY ZESPÓŁ WIĘNCOWY

Paradoks otyłości jest obserwowany u pacjentów z ACS w postaci niestabilnej CAD, zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) [9, 10, 11, 25] oraz zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) [11–13].

Ostatnio badacze szwedzcy przedstawili dowód na obecność paradoksu otyłości u pacjentów z ACS na podstawie raportu z Rejestru Angiografii i Angioplastyki w okresie od maja 2005 r. do grudnia 2008 r. [26]. Jako ACS przyjęto niestabilną CAD, STEMI i NSTEMI wg definicji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. U wszystkich pacjentów (ogółem 64 436) wykonano koronarografię. Podzielono ich na grupy wg kategorii BMI, porównując 3-letnią umieralność względem BMI od 21 do < 23,5 kg/m<sup>2</sup> (szczupli). Niezależnie od obrazu koronarograficznego (stopień nasilenia miażdżycy) i decyzji terapeutycznych (wyłącznie leki, PCI lub CABG), największe ryzyko zgonu stwierdzono u osób z niedowagą, tj. BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> (HR 2,94; 95% CI 2,25–3,83). Wśród chorych leczonych zachowawczo i poddanych angioplastyce wieńcowej z łagodną nadwagą (BMI 26,5–28 kg/m<sup>2</sup>) zanotowano najmniej zgonów (HR odpowiednio: 0,52; 95% CI 0,34–0,80 i 0,64; 95% CI 0,50–0,81). Przyjmując BMI jako zmienną ciągłą u pacjentów z zaawansowaną CAD, wskaźnik zgonów zmniejszał się wraz ze wzrostem BMI do wartości ok. 35 kg/m<sup>2</sup>, a następnie zwiększał się. Autorzy podsumowali, że ich wyniki znacznie wzmacniają koncepcję paradoksu otyłości. Zaznaczyli jednak, że jest to tylko badanie obserwacyjne, a nie przyczynowe oraz że chociaż BMI jest najczęściej stosowanym pomiarem otyłości, to nie stanowi rozróżnienia

między ilością tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej oraz pomiędzy centralną i obwodową dystrybucją tłuszczu.

Zgony podczas pobytu w szpitalu były przedmiotem analizy danych 50 149 pacjentów hospitalizowanych z powodu STEMI od 1 stycznia 2007 r. do 30 czerwca 2009 r. w 360 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych [27]. Chorzy zostali podzieleni wg kategorii BMI: niedowaga (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) 1,6%, prawidłowa masa ciała (BMI od 18,5 do < 25 kg/m<sup>2</sup>) 23,5%, nadwaga (BMI od 25 do < 30 kg/m<sup>2</sup>) 38,7%, otyłość I klasy (BMI od 30 do < 35 kg/m<sup>2</sup>) 22,4%, otyłość II klasy (BMI od 35 do < 40 kg/m<sup>2</sup>) i otyłość III klasy (BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) 5,1%. Wskaźnik zgonów standaryzowany względem licznych czynników ryzyka był najniższy w I klasie otyłości (4,3%), ale nie różnił się znamienne od wskaźników zgonów u pacjentów z prawidłową masą ciała, nadwagą lub II klasą otyłości. Obserwowano natomiast istotnie więcej zgonów wśród osób w III klasie otyłości (6,1%) w porównaniu z I klasą (4,3%). Przyczyna wzrostu ryzyka zgonów nie jest jasna, gdyż ekstremalnie otyli byli chorzy młodszy, charakteryzowali się mniej rozwiniętą miażdżycą tętnic wieńcowych i mniejszą dysfunkcją lewej komory, wyższym wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego i byli tak samo leczeni jak pozostali.

Zaskakująco inne są wyniki dotyczące zgonów wewnątrzszpitalnych u pacjentów z otyłością olbrzymią (BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>), hospitalizowanych (413 673 przyjęcia) w 1045 szpitalach w 44 amerykańskich stanach z powodu STEMI (32%) i NSTEMI (68%) [28]. Ekstremalnie otyli chorzy z NSTEMI rzadziej umierali niż osoby z BMI < 40 kg/m<sup>2</sup> (3,1% vs. 5,1%;  $p < 0,0001$ ). Znamienna różnica dotyczyła nie tylko niestandardyzowanego wyniku, ale także standaryzowanego pod względem wieku, płci, rasy i licznych czynników wewnątrzszpitalnych, jak również obecności innych chorób (OR 0,87, 95% CI 0,78–0,98). Korzyść u pacjentów z otyłością ekstremalną zaobserwowano niezależnie od metody leczenia, także u osób, u których nie wykonano rewaskularyzacji.

Jeśli chodzi o STEMI, to różnica zgonów na korzyść osób bardzo otyłych była znamienna w odniesieniu do niestandardyzowanych wyników (4,7% vs. 6,3%;  $p < 0,0001$ ). Po standaryzacji ryzyko zgonu w obu porównywanych grupach było takie samo. W dyskusji pracy autorzy napisali, że różnica między ich wynikami i rezultatami uzyskanymi przez innych badaczy, które wskazują na niewystępowanie paradoksu otyłości u ekstremalnie otyłych pacjentów z ACS, jest niejasna. Podejrzewają, że być może dłuższe przeżycie badanych przez nich bardzo otyłych chorych wynika z młodszego wieku, częstszego występowania NSTEMI niż STEMI i częstszego wszczepiania pomostów aortalno-wieńcowych.

Spśród ostatnich prac warto też zwrócić uwagę na wyniki badania MERLIN-TIMI 36 [25]. Miało ono na celu ocenę, czy u pacjentów z ACS paradoks otyłości utrzymuje się dłużej (w tym wypadku do 1 roku) i czy wiąże się z otyłością centralną. Badacze oceniali powiązanie BMI i WC ze zgonami sercowo-naczyniowymi, występowaniem zawału

serca i nawracającego niedotlenienia (łącznie) w ciągu 30 dni i 1 roku. Pacjentów podzielono na 3 grupy w zależności od wartości BMI (< 25, 25–30 i ≥ 30 kg/m<sup>3</sup>) oraz tercyle WC specyficzne dla płci. Okazało się, że w okresie 30 pierwszych dni po ACS pacjenci z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> charakteryzowali się znamienne mniejszym ryzykiem ocenianych epizodów wieńcowych niż osoby z BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> (HR 0,64; 95% CI 0,51–0,81;  $p < 0,0001$ ). Jednak w okresie obserwacji między 30. dniem i 1. rokiem nie było różnicy pomiędzy obu tymi grupami BMI (HR 1,09; 95% CI 0,92–1,29;  $p = 0,34$ ). Kiedy grupy podziału BMI zostały dodatkowo podzielone na tercyle WC, zaobserwowano trend w kierunku gorszych wyników wraz ze wzrostem WC u tych pacjentów, którzy należeli do grup mniejszego BMI. Największe zagrożenie epizodem wieńcowym stwierdzono w grupie z najmniejszym BMI i największym WC (HR 2,8; 95% CI 0,93–8,3;  $p = 0,067$ ).

Autorzy pracy podsumowali, że w dłuższej obserwacji pacjentów po ACS paradoks otyłości nie jest już znamienny, natomiast wzrastający WC jest czynnikiem ryzyka epizodu wieńcowego, zwłaszcza u osób z prawidłowym BMI.

### PRAWDOPODOBNE PRZYZCZYNY

W bardzo dużej większości badań, w których zaobserwowano paradoks otyłości, stosowano wyłącznie BMI jako wskaźnik nadwagi i otyłości. Parametr ten ocenia wyłącznie masę ciała i jest niedostatecznym miernikiem jego otłuszczenia oraz, co oczywiste, nie rozróżnia nagromadzenia tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej. To wydaje się najwłaściwszym wyjaśnieniem paradoksu otyłości. Przedstawiana w niniejszym artykule ostatnio opublikowana metaanaliza, w której oceniano zarówno BMI, jak i WC oraz WHR, wskazuje na taką przyczynę, gdyż chociaż BMI było odwrotnie skorelowane ze zgonami ogółem, to WC i WHR, jako mierniki centralnej dystrybucji tkanki tłuszczowej, wykazywały dodatni związek [20].

Obserwacja wskazująca na to, iż pacjenci z niedowagą i osoby szczupłe częściej umierają niż chorzy otyli, może zależeć od takich przyczyn, jak palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, choroba nowotworowa czy przewlekła obturacyjna choroba płuc i wiązać się z samoistną redukcją masy ciała, gdyż zaprogramowane odchudzanie u pacjentów z CAD przynosi korzyści [18].

### REDUKCJA MASY CIAŁA A RYZYKO ZGONU W CHOROBIĘ WIĘNCOWEJ

Uwzględniając paradoks otyłości, pierwszorzędne znaczenie ma odpowiedź na pytanie, czy istnieje związek między redukcją masy ciała, zgonami ogółem i występowaniem CAD oraz zgonami z tej przyczyny. Niewiele jest danych na temat wpływu celowej redukcji masy ciała na przeżycie, a ponadto wyniki niektórych prac kwestionują korzyść i bezpieczeństwo odchudzenia, także u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Zwrócili na to uwagę Levie i wsp. [18] i w związku z tym podjęli się oceny wpływu na zgony celowej redukcji

masy ciała z zastosowaniem 3-miesięcznego programu rehabilitacji kardiologicznej i ćwiczeń fizycznych u pacjentów z nadwagą lub u osób otyłych z CAD. Okres obserwacji 396 pacjentów z BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> i 136 osób z mniejszym BMI trwał 3 lata. W tym czasie zgonów ogółem było mniej (niezależnie) u tych, którzy bardziej schudli (3,1% vs. 5,1%; p = 0,30). U pacjentów z większą redukcją masy ciała autorzy zaobserwowali znaczną poprawę ekspresji czynników ryzyka, takich jak BMI (-5%; p < 0,0001), BF% (-8%; p < 0,0001), szczytowe zużycie tlenu (+16%; p < 0,0001), stężenie cholesterolu frakcji LDL (-5%; p < 0,02), stężenie cholesterolu frakcji HDL (+10%; p < 0,0001), stężenie triglicerydów (-17%; p < 0,0001), stężenie białka C-reaktywnego (-40%; p < 0,0001) i stężenie glukozy na czczo (-4%; p = 0,02). Należy dodać, że w tym badaniu występował również paradoks otyłości, gdyż zgonów ogółem było znacznie mniej wśród pacjentów, u których podczas przystąpienia do badania stwierdzono nadwagę lub otyłość, w porównaniu z chorymi szczupłymi (4,1% vs. 13,2%; p < 0,0001), jak również wśród tych osób, które miały więcej tłuszczu w porównaniu z tymi, które go miały mniej (3,8% vs. 10,6%; p < 0,01).

Pomimo potwierdzenia paradoksu otyłości w podsumowaniu autorzy napisali: „Chociaż paradoks otyłości przejawia się w tym, że wśród pacjentów z chorobą wieńcową z większym BMI i większym odsetkiem tłuszczu w organizmie było mniej zgonów niż u nieotyłych pacjentów, to wyniki przemawiają na rzecz bezpieczeństwa i potencjalnych korzyści uzyskanych w dłuższym czasie w następstwie celowej redukcji masy ciała”.

Wyraźną korzyść kliniczną u odchudzonych pacjentów z CAD zaobserwowali Sierra-Johnson i wsp. [29]. W tym prospektywnym badaniu uczestniczyło 377 chorych włączonych do programu rehabilitacji kardiologicznej. Średni okres obserwacji wynosił 6,4 ± 1,8 roku. Oceniano występowanie zgonów ogółem, ostrych epizodów sercowo-naczyniowych (zawał serca zakończony i niezakończony zgonem, udar mózgu zakończony i niezakończony zgonem, natychmiastowy zabieg rewaskularyzacyjny z powodu niestabilnej CAD i hospitalizacji z powodu niewydolności serca) oraz łącznie zgonów i ostrych epizodów sercowo-naczyniowych.

Spośród badanych 220 pacjentów schudło, a 157 przytyło. U tych pierwszych spadek masy ciała wynosił 3,6 ± 4,1 kg, a u drugich zanotowano wzrost o 1,5 ± 1,4 kg (p = 0,0001). Wskaźnik zgonów i ostrych epizodów sercowo-naczyniowych łącznie wynosił 24% (53/220) u tych, którzy się odchudzili i 37% (58/157) u osób ze wzrostem masy ciała. Spadek masy ciała znamienne wiązał się z niższym wskaźnikiem tego złożonego punktu końcowego po standaryzacji wyników względem wieku, płci, palenia tytoniu, obecności dyslipidemii, cukrzycy, nadciśnienia, zawału serca w wywiadzie i statusu dotyczącego otyłości (HR 0,62; p < 0,018). Analiza w podgrupach pokazała korzyść u osób, które schudły, niezależnie od wyjściowej masy ciała.

Autorzy pracy sformułowali następujący wniosek „Redukcja masy ciała, w związku z rehabilitacją kardiologiczną, jest markerem korzystnego wyniku w długim okresie, niezależnie od wyjściowego BMI”.

Korzyść kliniczną, w postaci redukcji wystąpienia incydentów wieńcowych w okresie 4-letniej obserwacji przedstawili badacze izraelscy u 1669 osób z BMI ≥ 27 kg/m<sup>2</sup>, które włączono do programu redukcji masy ciała [30]. Podczas obserwacji wystąpiły 224 epizody wieńcowe (13,4%). U pacjentów, którzy przynajmniej przez 6 miesięcy uczestniczyli w programie dietetycznym i schudli 4,5 kg (mediana), stwierdzono mniej epizodów (o 43%; OR 0,57; 95% CI 0,39–0,84). Jest to wynik po standaryzacji względem wieku, płci, obecności cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii, wyjściowego BMI i aktywności fizycznej. Autorzy uznali, że w 2005 r. (czas publikacji) ich badanie było dotychczas największym tego typu doniesieniem, w którym zamierzony spadek masy ciała w następstwie 6-miesięcznego stosowania diety był czynnikiem prognostycznym wystąpienia epizodu CAD w okresie ponad 4 lat.

## PODSUMOWANIE

Paradoks otyłości nie został do końca wyjaśniony, ale należy z naciskiem podkreślić, że dotyczy on przede wszystkim BMI, który nie jest dobrym miernikiem otyłości, a ryzyko dla zdrowia i życia wiąże się z dystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka. Z tego powodu ważne są WC i WHR, które stanowią miernik wewnątrzbrzusznego nagromadzenia tłuszczu. Zatem, zgodnie z opinią Chrysanta i Chrysanta [1] paradoks otyłości „nie może być powodem przekazywania nieprawdziwej informacji, że otyłość nie jest szkodliwa i negocowania wysiłków krajowych i międzynarodowych komitetów oraz kampanii na rzecz redukcji masy ciała i prewencji otyłości”. Wyniki badań klinicznych wskazują, że kontrola masy ciała jest ważna nie tylko u osób zdrowych, ale także u pacjentów z CAD [18, 29, 30]. Ich ograniczona liczba wynika z trudności w przeprowadzeniu, gdyż odchudzanie należy do najtrudniejszych metod profilaktyki.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

1. Chrysant SG, Chrysant GS. New insight into the true nature of the obesity paradox and the lower cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens*, 2013; 7: 85–94.
2. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB et al. Overweight, obesity and mortality in a large prospective cohort of persons 50–71 years old. *N Engl J Med*, 2006; 355: 763–768.
3. Jee SH, Sull JW, Park J et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med*, 2006; 355: 779–787.
4. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2013; 309: 71–82.
5. Miller MT, Lavie CJ, White CJ. Impact of obesity on the pathogenesis and prognosis in coronary heart disease. *J Cardiometab Syndr*, 2008; 3: 162–167.

6. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1925–1932.
7. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK et al. Association of body weight with total mortality and with coronary events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies: a systematic review of cohort studies. *Lancet*, 2006; 368: 666–678.
8. Azimi A, Charlot MG, Torp-Pedersen C et al. Moderate overweight is beneficial and severe obesity detrimental for patients with documented atherosclerotic heart disease. *Heart*, 2013; 99: 655–660.
9. 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.
10. 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.
11. Eisenstein EL, McGuire DK, Bhapkar MV et al. Elevated body mass index and intermediate-term clinical outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Med*, 2005; 118: 981–990.
12. 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.
13. Nikolsky E, Stone GW, Grines CL et al. Impact of body mass index on outcomes after primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2006; 151: 168–175.
14. Wolk R, Berger P, Lennon RJ et al. Body mass index: a risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with angiographically confirmed coronary artery disease. *Circulation*, 2003; 108: 2206–2211.
15. Mahaffey KW, Tonev ST, Spinler SA et al. Obesity in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *Int J Cardiol*, 2010; 139: 123–133.
16. Lavie CJ, De Schutter A, Patel DA et al. Body composition and survival in stable coronary heart disease: Impact of lean mass index and body fat in the “obesity paradox”. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1374–1380.
17. Lavie CJ, De Schutter A, Patel DA et al. Body composition and coronary heart disease mortality: an obesity or lean paradox? *Mayo Clinic Proc*, 2011; 86: 857–864.
18. Lavie CJ, Milani RV, Artham SM et al. The obesity paradox, weight loss and coronary disease. *Am J Med*, 2009; 122: 1106–1114.
19. De Schutter A, Lavie CJ, Patel DA et al. Discordant effects of metabolic syndrome and central obesity on mortality in stable coronary artery disease. *Circulation*, 2011; 124 (abstract 12037).
20. Coutinho T, Goel K, Correa de Sa D et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease. A systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1877–1886.
21. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP et al. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*, 2008; 61: 646–653.
22. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*, 2007; 28: 850–856.
23. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes*, 2008; 32: 959–966.
24. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J et al. Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2087–2093.
25. Kadakia MB, Fox CS, Scirica BM et al. Central obesity and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome: observations from MERLIN-TIMI 36 trial. *Heart*, 2011; 97: 1782–1787.
26. Angeras O, Albertsson P, Karason K et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J*, 2013; 34: 345–353.
27. Das SR, Alexander KP, Chen AY et al. Impact of body weight and extreme obesity on the presentation, treatment and in-hospital outcomes of 50 149 patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 2642–2650.
28. Dhoot J, Tariq S, Erande A et al. Effect of morbid obesity on in-hospital mortality and coronary revascularization after acute myocardial infarction in the United States. *Am J Cardiol*, 2013; III: 1104–1110.
29. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK et al. Prognostic importance of weight loss in patients with coronary heart disease regardless of initial body mass index. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*, 2008; 15: 336–340.
30. Eliat-Adar S, Eldar M, Goldbourt U. Association of intentional changes in body weight with coronary heart disease event rates in overweight subjects who have additional risk factor. *Am J Epidem*, 2005; 161: 352–358.