

Наднормено тегло, затлъстяване и сърдечно-съдов риск

Д-р Любомир Бауренски

Национална кардиологична болница

Значение на затлъстяването

Затлъстяването е един от най-сериозните публични здравни проблеми на XXI век. То достига глобални епидемични пропорции както при възрастните, така и при децата^{1,2} и се асоциира с голям брой съпътстващи заболявания и състояния, като хипертония, захарен диабет, дислипидемия, обструктивна сънна апнея, някои карциноми, както и с главните сърдечно-съдови заболявания (ССЗ)³. Съществуват убедителни доказателства, че затлъстяването е свързано с повишена смъртност и води до намаляване на предполагаемата продължителност на живота. Поради всичко това то се смята за една от водещите предотвратими причини за смърт по света.

Епидемиология

Честотата на наднорменото тегло и затлъстяването се увеличава непрекъснато в последните години до степен на епидемия. В световен мащаб се наблюдава удвояване на броя на хората с избыток в сравнение с 1980 г. Смята се, че през 2008 г. 1 милиард и половина лица на възраст над 20 години са с наднормено тегло, като от тях 200 милиона мъже и 300 милиона жени са със затлъстяване. Според доклад на Световната здравна организация (СЗО) от 2011 г. затлъстяването е пети водещ рисков фактор за обща смъртност. То е причина за смъртта на 2.8 милиона възрастни всяка година; в 44% – причина за диабет, в 23% – за мозъчен инсулт, и в 7–41% – за различни карциноми⁴.

Проблемът е особено актуален в САЩ, където честотата на затлъстяването сред възрастните се покачва с близо 50% през 80-те и 90-те години на миналия век. Понастоящем почти 70% от възрастните са с наднормено тегло и затлъстяване, в сравнение с по-малко от 25% преди 40 години^{5,6}. В социален аспект съвременни данни показват, че затлъстяването се асоциира с повече морбидност, отколкото тютюнопушенето, алкохолизма и бедността, и, ако сегашните темпове на нарастване продължават, скоро то може да измести пушенето като водеща причина за предотвратима смърт в САЩ.

Класификация на наднорменото тегло и затлъстяването

Най-често наднорменото тегло и затлъстяването се определят чрез индекса на телесната маса (ИТМ), който представлява теглото в килограми, разделено на ръста в метри на квадрат (табл. 1).

	ИТМ (kg/m ²)
Тегло под нормалното	<18.5
Нормално	18.5–24.9
Наднормено тегло	25.0–29.9
Затлъстяване I ст.	30.0–34.9
Затлъстяване II ст.	35.0–39.9
Затлъстяване III ст. (екстремно)	≥40.0

Табл. 1. Класификация на наднормено тегло и затлъстяване според ИТМ (СЗО)

ИТМ по един прост и лесен начин дава на популяционно ниво достоверна представа за наднормено тегло и затлъстяване, като е еднакъв за двата пола и всички възрасти. Все пак този показател е донякъде ориентировъчен, тъй като може да не отразява винаги точната степен на затлъстяване при различни индивиди.

Освен чрез ИТМ, затлъстяването може да се дефинира и чрез други показатели, някои от които корелират по-добре с прогнозата. Такива са: обиколката на талията, отношението талия/ханш, отношението талия/ръст (табл. 2).

ИТМ	25–29.9 kg/m ² – наднормено тегло ≥30 kg/m ² – затлъстяване
Обиколка на талията	>102 cm за мъже >88 cm за жени
Отношение талия/ханш	>0.9 за мъже >0.85 за жени
Индекс на централно затлъстяване (отношение талия/ръст)	≥0.5

Табл. 2. Дефиниране на затлъстяването

Ефекти на затлъстяването върху хемодинамиката и сърдечно-съдовите структури и функции

Адипозната тъкан е заобиколена от обширна капиларна мрежа. Адипоцитите са локализирани близо до съдовете с най-висока пропускливост, най-ниско хидростатично налягане и най-кратко разстояние за транспорт на молекули от и до адипоцитите^{7,8}. Кръвотока в покой обикновено е 2 до 3 ml/min за 100 g адипозна тъкан, но може да се повиши приблизително десетократно. Адипозната тъкан съставлява и значителен процент от общото телесно тегло, така че голямо количество течност се намира в интерстициалното пространство на мастната тъкан, тъй като това пространство е около 10% от тъканното тегло. Излишната течност в тази област може да има важно значение при обезни пациенти със сърдечна недостатъчност (СН), ако тази течност се разпредели обратно в циркулацията, но обичайно това не се случва поради модулиране на кръвотока от адипозната тъкан. Кръвотока в мастната тъкан се регулира от 1-рецепторите, които предизвикват вазодилатация, за разлика от скелетната мускулатура, където рецепторите са предимно 2. В резултат на това намаление на кръвотока в адипозната тъкан наличната течност в интерстициалното пространство не е лесно достъпна⁸.

Затлъстяването повишава общия кръвен обем и сърдечния дебит, натоварването на сърцето е по-голямо. Типично обезните лица имат повишен сърдечен дебит, но по-ниско ниво на тоталното периферно съпротивление на всяко ниво на артериалното налягане (АН). По-голямата част от повишения сърдечен дебит се причинява от ударния обем, макар че поради увеличената симпатиковата активация и сърдечната честота е леко повишена⁹. Кривата на Frank-Starling често е изместена наляво поради повишено налягане на пълнене и обем, като по този начин се увеличава работата на сърцето. Натрупването на тегло типично се асоциира с повишено АН и обезните лица са по-често хипертоници от тези с нормално тегло. Поради повишеното налягане на пълнене и обем хората с наднормено тегло и затлъстяване често развиват левокамерна дилатация. Независимо от АН, затлъстяването повишава риска от развитие на левокамерна хипертрофия (ЛКХ), както и други структурни аномалии, като концентрично ремоделиране и концентрична или по-често ексцентрична левокамерна хипертрофия¹⁰. В допълнение затлъстяването също така води до левопредсърдно уголемяване в резултат на повишен циркулаторен кръвен обем и аномално левокамерно диастолично пълнене¹¹. Тези аномалии покачват риска от развитие на СН, а левопредсърдното увели-

чение – риска от предсърдно мъждене и неговите усложнения¹². Левокамерните структурни аномалии имат отрицателен ефект върху диастолната и систолната функция и увеличават честотата на комплексните камерни аритмии.

Кардиомиопатията при обезните лица (*adipositas cordis*) се причинява и от директен ефект на затлъстяването върху сърцето. Първоначално повишеното мастно съдържание на сърцето се дължи на метафазен феномен и не е инфилтративен процес. Различни сърдечни тъкани, като синусовият възел, атрио-вентрикуларният възел, дясното вентрикуларно бедро и миокардът близо до атрио-вентрикуларния пръстен, се заместват от мастни клетки. Това понякога може да причини проводни нарушения, като синоатриален блок, бедрен блок и рядко атрио-вентрикуларен блок¹³. Впоследствие ирегулярни снопчета от адипозна тъкан могат да сепарират и да причинят пресорно-индуцирана атрофия на миокардните клетки. Тези адипозни клетки могат също така да секретират локално активни молекули, като адипокини, които индиректно предизвикват увреждащ ефект върху съседните миокардни клетки. Акумулирането на триглицериди в немастни клетки, като миоцитите, може също директно да причини клетъчна дисфункция поради липотоксичност¹⁴.

Ендокринни и патобиохимични промени при затлъстяване

Адипозната тъкан е не само пасивен склад за тлъстини, но също и ендокринен орган, способен да синтезира и освобождава в кръвообращението множество важни пептидни и непептидни съединения, които играят важна роля в сърдечно-съдовата хомеостаза. Мастната тъкан е важен източник на продукцията на тумор-некротичен фактор- α , интерлевкин-6, инхибитор 1 на плазминогеновия активатор, резистин, липопротеинлипаза, протеина, преносител на холестерил-естери, ретинал-свързващ протеин, естрогени, лептин, ангиотензиноген, адипонектин, инсулиноподобен растежен фактор, инсулин-свързващ протеин 3 и други^{15, 16}. От клинично съображение се отдава най-голямо значение на циркулиращите концентрации на инхибитора на плазминогенния активатор, ангиотензин II, С-реактивен протеин, фибриноген и тумор-некротичен фактор- α , които са свързани с ИТМ¹⁷. Смята се, че *in vivo* около 30% от циркулиращите концентрации на интерлевкин-6 произхождат от адипозната тъкан. Това е важно, тъй като интерлевкин-6 модулира продукцията на С-реактивен протеин в черния дроб, а последният се смята за маркер на хронично възпалително състояние, което може да тригерира остър коронарен синдром.

Няколко проучвания документират сигнификантни асоциации между количеството на висцералната адипозна тъкан и циркулиращите нива на интерлевкин-6, тумор-некротичен фактор- α и С-реактивен протеин¹⁸⁻²⁰.

Въпреки че метаболитната дисфункция, която се свързва типично със затлъстяването, е детерминирана от различни фактори, два от тях вероятно имат особено значение. На първо място, регионалното разпределение и метаболизъм на мастната тъкан са от съществено значение, определящо наличието или липсата на дисметаболично състояние в условията на начин на живот, който води до натрупване на телесни мазнини и затлъстяване. На второ място, диференциацията на преадипоцитите в зрели адипоцити е ключов процес, допринасящ за биологията на адипозната тъкан. Ако диференциацията на преадипоцити е възпрепятствана в контекста на позитивен енергиен баланс, то на определен етап ще се промотира формирането на по-големи, дисфункционални адипоцити. Тези хипертрофични адипоцити, с високо съдържание на триглицериди, продуцират повече лептин и по-малко адипонектин – два важни адипокина, които повлияват на възпалението и на цялостния въглехидратен и липиден метаболизъм. Друго важно последствие от мастно-клетъчната хипертрофия е инфилтрирането на адипозната тъкан от макрофаги. Взаимодействието между адипоцитите и макрофагите води до апоптоза на някои мастни клетки, продукция на проинфламаторни цитокини, както и до екзацербирание на метаболитната активност на самата адипозна тъкан. Този процес също допринася за системно възпаление и инсулинова резистентност. В този модел повишената концентрация на С-реактивен протеин често може да се разглежда като маркер на „дисфункционален“ фенотип на адипозната тъкан²¹.

Адипокини и Възпаление

Адипокините са специфични пептиди, произведени от мастната тъкан. Те представляват хетерогенна фамилия от молекули, асоциирани с метаболизма, възпалението и вероятно със ССЗ. Някои от тях, като лептина, имат широк диапазон на действие. Лептинът е открит през 1994 г. Продуцира се от адипозната тъкан и сигнализира за мастните резерви в организма, като медира дълготрайния контрол на апетита (т.е. да се поема повече храна, когато мастните депа са ниски, и по-малко – когато са високи). Въпреки че прилагането на лептин може да е ефикасно при малък брой обезни пациенти, които са с дефицит на лептин, се смята, че повечето лица със затлъстяване са лептин-резистентни и имат високи нива на лептин. Тези данни обясняват частично защо прилагането на лептин за потискане на апетита не е ефективно при повечето случаи на обезитет²². Лептинът, освен с невро-ендокринни функции, е активно ангажиран в енергийната хомеостаза и

възпалението. Лептинови рецептори се намират на повърхността на имунните клетки, като моноцити/макрофаги, Т-клетки и естествени killer клетки²³. The West of Scotland Coronary Prevention Study установи, че лептинът е независим предиктор за ССЗ при хората²⁴. Други проучвания не намират такава асоциация.

Адипонектинът е пептид, специфичен за мастната тъкан, с множество функции. Предполага се, че има силна анти-инфламаторна активност, както и антиатеросклеротични качества. Продукцията на адипонектин от мастните клетки се намалява от тумор-некротичен фактор- α и обратно. В допълнение, адипонектинът превантира формирането на пенести клетки чрез намаляване на експресията на клас А scavenger рецепторите²⁵.

Резистин е друг, наскоро открит пептид, продуциран от адипозната тъкан. Установено е, че индуцира инсулинова резистентност при мишки, докато този ефект при хората е спорен. Предполага се, че има проинфламаторни свойства, както и възможен метаболитен ефект.

Ренин-ангиотензин – комплексна система, интегрираща затлъстяване, възпаление, хипертония и инсулинова резистентност

Известно е, че висцералното затлъстяване се асоциира с хипертония, важен сърдечно-съдов рисков фактор²⁶. Няколко проучвания установяват, че мастните клетки произвеждат ангиотензиноген, от който се формира мощният вазоконстриктор ангиотензин II. Смята се, че ангиотензин II превантира диференциацията на преадипоцитите в добре диференцирани зрели адипоцити. По този начин активираната система ренин-ангиотензин при висцерално затлъстяване може да промотира хипертрофията на мастните клетки. От друга страна, големите адипоцити са хиперлипидични и секретират повече ангиотензиноген. Така при този модел висцералното затлъстяване и системата ренин-ангиотензин са ангажирани в порочен кръг, водещ до вредни последствия като възпаление, хипертония и дисметаболично състояние²¹.

Неблагоприятни ефекти на затлъстяването

Затлъстяването е свързано с множество неблагоприятни ефекти като цяло върху здравето и в частност – върху сърдечно-съдовата система (ССС) (табл. 3). Смята се, че то може да доведе до намалена очаквана продължителност на живота²⁷.

Освен върху ССС, затлъстяването оказва неблагоприятен ефект и върху много други органи и системи, като се асоциира с развитието на редица заболявания (табл. 4).

- » Хипертония
- » Аномална левокамерна геометрия
- » Концентрично ремоделиране, левокамерна хипертрофия, левокамерна дилатация
- » Ендотелна дисфункция
- » Систолна и диастолна дисфункция
- » Сърдечна недостатъчност
- » ИБС
- » Предсърдно мъжгене
- » Дълбоки венозни тромбози и белодробен тромбоемболизъм

Табл. 3. Неблагоприятни ефекти на затлъстяването върху сърдечно-съдовата система

Ендокринни заболявания	Захарен диабет Овариална поликистоза
Акушеро-гинекологични заболявания	Менструални смущения Инфертилитет Усложнения по време на бременност
Неврологични заболявания	Мозъчен инсулт
Психиатрични заболявания	Депресия
Ревматологични заболявания	Остеоартрит
Кожни заболявания	Лимфедем, целулит, хирзутизъм, интертриго
Гастро-интестинални заболявания	Холелитиаза
Белодробни заболявания	Обструктивна сънна апнея Хиповентилационен синдром
Нефрологични и урологични заболявания	Албуминурия Еректилна дисфункция
Онкологични заболявания	Различни видове карциноми

Табл. 4. Неблагоприятни ефекти на затлъстяването извън сърдечно-съдовата система

Централно затлъстяване

Централното, или още наречено абдоминално, затлъстяване е акумулиране на мастна тъкан в коремната област и води до увеличаване на размера на обиколката на талията. Висцералната (също известна като интраабдоминална) мастна тъкан е локализирана в перитонеалната кухина, пакетирана между коремните органи, за разлика от субкутанната мастна тъкан, която се намира под кожата и интрамускулната мастна тъкан, разпръсната сред скелетната мускулатура. Предполага се, че централното затлъстяване, тоест натрупване на мастната тъкан в коремната област, е по-добър предиктор за риск от сърдечни заболявания, отколкото общото затлъстяване. Съществува силна корелация между абдоминалното затлъстяване и ССЗ, както и диабет тип 2²⁸. Важно е да се отбележи, че този тип затлъстяване не се ограничава само до възрастни²⁹. Смята се, че основен

IDF (International Diabetes Federation) WHO – обиколка на талията >94 cm за мъже европейци; >80 cm за жени европейки; специфични стойности за други етнически групи
WHO – отношение талия/ханш >0.9 за мъже; >0.85 за жени
АТР III: обиколка на талията >40 инча (102 cm) за мъже и >35 инча (88 cm) за жени
Индекс на централно затлъстяване – отношение обиколка на талията/ръст ≥ 0.5

Табл. 5. Дефиниране на централното затлъстяване

маркер за централно затлъстяване е отношението талия/ханш. Други методи, като компютърна томография на висцералната мастна тъкан, макар и по-прецизни, са много скъпи и фактически неприложими в клиничната практика. Както увеличаването на ИТМ, така и обиколката на талията се асоциират със ССЗ. В NHANES III обиколката на талията обяснява по-добре свързаните със затлъстяването здравни рискове, отколкото ИТМ³⁰. Все пак ИТМ се използва по-често, особено в self-reported проучвания, поради това, че хората са по-склонни да докладват или оценяват тяхното тегло и ръст, отколкото обиколката на талията. Съвременните препоръки за кавказката раса са, че обиколка на талията >94 cm при мъжете и >80 cm при жените индицира повишен риск (WHO 2000)¹. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III предлага обиколка на талията >102 cm за мъже и >88 cm за жени като маркер за централно затлъстяване³¹. Както и ИТМ, тази класификация не е подходяща за лица под 18 години, граничните показатели са разработени за кавказката раса и вероятно не са приложими за всички етнически групи. Друг показател за централно затлъстяване, считан за по-добър предиктор за ССЗ от ИТМ, е т.нар. индекс на централно затлъстяване, който представлява отношението обиколка на талията/ръст. Индекс на централно затлъстяване ≥ 0.5 предсказва повишен риск^{32, 33}. Различните дефиниции за централно затлъстяване са представени на табл. 5

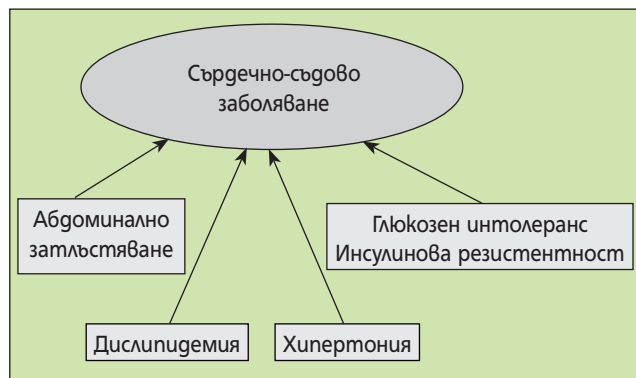
Затлъстяване и метаболитен синдром

Затлъстяването, и особено централният тип, е в основата и на метаболитния синдром, който представлява комбинация от рискови фактори, които заедно повишават значително риска от ССЗ и диабет³⁴. Съществуват различни дефиниции на метаболитния синдром, които са много сходни и включват централно затлъстяване, хипертония, специфична дислипидемия и нарушен въглехидратен толеранс (табл. 6).

Рискът от развитие на ССЗ във връзка с рисковите фактори, включени в комплекса на метаболитния синдром, е представен схематично на фиг. 1.

- » Обиколка на талията ≥ 102 cm – мъже; ≥ 88 cm – жени
- » Триглицериди ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/L)
- » HDL < 40 mg/dl (1.03 mmol/L) – мъже; < 50 mg/dl (1.29 mmol/L) – жени
- » АН $\geq 130/85$ mmHg или лечение за АХ
- » Кръвна захар ≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/L)

Табл. 6. Метаболитен синдром
National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III



Фиг. 1. Дефиниране на кардиометаболитен риск

Асоциация между наднормено тегло, затлъстяване и ССЗ

Още много ранни данни от Framingham Heart Study (1983) установяват повишена честота на сърдечно-съдовите събития с покачване на теглото както при мъжете, така и при жените³⁵. След 26-годишно проследяване те заключават, че затлъстяването, дефинирано като отношението на актуалното към желаното тегло, е сигнификантен независим предиктор на ССЗ, включително на исхемична болест на сърцето (ИБС), коронарна смърт и застойна СН както при мъжете, така и при жените, и на мозъчен инсулт за жените след ажустиране за други РФ.

След 44-годишно проследяване от Framingham Heart Study³⁶ се установи, че сърдечно-съдовият риск (включително ангина, миокарден инфаркт, ИБС или инсулт) е бил по-висок за мъжете с наднормено тегло – ИТМ ≥ 25 , но < 30 (RR 1.24; 95% CI 1.07–1.44) и мъжете със затлъстяване – ИТМ ≥ 30 (RR 1.38; 95% CI 1.12–1.69), както и за жените със затлъстяване (RR 1.38; 95% CI 1.14–1.68) след ажустиране за възраст, тютюнопушене, повишено АН, повишен холестерол и диабет. Асоциацията не е сигнификантна за жени с наднормено тегло.

След 16-годишно проследяване анализ на проспективните данни от Nurses' Health Study³⁷ показва, че рискът от сърдечно-съдова смърт е значително по-висок при жените с ИТМ ≥ 27 в сравнение с риска сред тези с ИТМ < 19 . При жените с ИТМ ≥ 32 рисковото отношение за смърт от ССЗ е 4.1 (95% CI 2.1–7.1) след вземане под внимание на тютюнопушенето и загубата на тегло, обусловено от други заболявания. Смъртността от ИБС се оказва с още по-силна асоциация с ИТМ при жените в това проучване, от-

колкото смъртността общо от ССЗ, като честотата започва да се покачва при ИТМ ≥ 22 (RR 1.4), а при тези с ИТМ ≥ 29 рисковото отношение е 4.6.

Наднормено тегло или затлъстяване

В британско проучване³⁸ на 7735 мъже на възраст 40–59 години се наблюдава сигнификантно повишение на риска за смърт от ССЗ при мъжете с ИТМ 28–29.9 (RR 1.57; 95% CI 1.09–2.25) и мъже с ИТМ ≥ 30 (RR 2.09; 95% CI 1.45–3.03) в сравнение с тези с ИТМ 22.0–29.9. Няма сигнификантно повишение на риска при лицата с ИТМ 22.0–28.0. Анализът е съобразен с възраст, тютюнопушене, социално положение, консумация на алкохол и физическа активност.

В Health Professionals Follow-up Study³⁹ сърдечно-съдовата смъртност при мъже със затлъстяване на възраст под 65 години е била сигнификантно по-висока (RR 3.92; 95% CI: 1.64–9.36), отколкото при тези с ИТМ < 23 , след съобразяване с тютюнопушене, фамилна анамнеза за миокарден инфаркт, употреба на алкохол и диета. Лицата с ИТМ 23.0–29.9 не се различават сигнификантно от тези с ИТМ < 23 .

Наднормено тегло и артериална хипертония

АН е произведение от ударния обем на сърцето и системното съдово съпротивление. Сърдечният дебит е повишен при обезни лица поради увеличен кръвоток в адипозната тъкан. Очаква се системното съдово съпротивление при тези индивиди да бъде ниско, поради увеличената напречна повърхност на съдовото легло, но често пъти то е неадекватно нормално или дори високо и това засилва вероятността за хипертония. Различни други фактори, като нискостепенно възпалително състояние, медирано чрез адипокините, хиперинсулинемия и инсулинова резистентност, свръхактивност на симпатиковата нервна система и нарушения в съня, повишават системното съдово съпротивление при обездитас. С увеличаване на тежестта на затлъстяването се увеличава честотата на артериалната хипертония (АХ).

АХ е приблизително три пъти по-честа при затлъстяване, отколкото при лица с нормално тегло⁴⁰. С покачване на телесното тегло се покачва и кръвното налягане (КН)⁴¹ и, обратно, с намаляване на теглото спада и КН⁴².

В US National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) повишеното АН ($\geq 140/90$ mmHg) е независимо асоциирано с ИТМ. ИТМ е отговорен за около 30% от честотата на хипертонията⁴³. При мъжете с ИТМ < 25 АХ се среща в 15%, докато при ИТМ > 30 – в 42%; за жените тези проценти са съответно 15 и 38⁴⁴.

В INTERSALT Study всяко покачване с 1 единица на ИТМ се свързва с повишение на систолното АН с

0.91 mm Hg за мъжете и 0.72 mmHg за жените; за диастолното АН – повишение от 0.75 mmHg за мъжете и 0.5 mmHg за жените за единица ИТМ⁴⁵.

Роля на пола

Някои проучвания установяват положителна асоциация между ИТМ и АН – еднаква за мъжете и жените. Други⁴⁶ съобщават за значително по-изразена позитивна връзка между наднормено тегло/затлъстяване и ниво на АН при жените, отколкото при мъжете (1 mmHg покачване на систолното АН за всеки 1.7 kg/m²).

Роля на възрастта

Честотата на повишеното АН и наднорменото тегло и/или затлъстяване се повишава прогресивно с възрастта. В проучването NHANES II обаче се установява, че рискът от развитие на хипертония сред лицата с наднормено тегло на възраст 20–44 години е 5.6 пъти по-голям от този при лицата с нормално тегло; при лицата на възраст 45–74 години рискът е два пъти по-висок. Подобни са резултатите от INTERSALT Study, където позитивната асоциация между ИТМ и АН е сигнификантна във всички възрастови групи, но по-силна е връзката при възрастта 20–39 години в сравнение с 40–59 години⁴⁷. Може да се предположи, че повишеното телесно тегло в по-ранна възраст вероятно е по-опасно за развитие на АХ, отколкото в средна възраст. Garn et al. в проучване на 5507 пациенти на възраст 15–75 години намират, че ефектът на затлъстяването върху АН е еднакво изразен при млади и възрастни лица⁴⁸.

Затлъстяване и атеросклероза

Обикновено проучванията, които оценяват атеросклерозата, са малки. Те използват компютърна томография на коронарните артерии или аутопсионни изследвания, като при последните оценката на коронарните рискови фактори (РФ) се прави ретроспективно.

Проучване на Takami et al.⁴⁹ изследва връзката между натрупването на тлъстини (особено абдоминално) и каротидната атеросклероза при 849 японски мъже на възраст 20–78 години. Установява се, че генерализираното затлъстяване (измервано чрез ИТМ), обиколката на талията, отношението талия/ханш, абдоминалната подкожна мазнина и интраабдоминалната мастна тъкан корелират с дебелината на каротидната интима-медиа след ажустиране за възраст и тютюнопушене. Асоциацията между каротидната атеросклероза и ИТМ се доказва и в проучването Progetto ATENA с повече от 5000 участници⁵⁰. Използван е каротиден ултразвук за оценка на дебелината на каротидната интима-медиа като маркер за

ранна атеросклероза.

McGill et al.⁵¹ изследват ранните стадии на атеросклероза в артериите и тъканите на 3000 лица на възраст 15–34 години, които са починали от травми или отравяне. Те установяват, че затлъстяването (ИТМ ≥ 30 kg/m²) и централният тип затлъстяване корелират с акцелерирала коронарна атеросклероза при юноши и млади мъже, но не и при жените.

Коментар на Grundy⁵² обобщава наличието на силна и независима асоциация на затлъстяването с коронарната атеросклероза, поне за мъжете. Той предлага две обяснения за това, че ефектът на затлъстяването върху атеросклерозата не се наблюдава при жените. На първо място, пременопаузалните жени обикновено имат забавяне в прогресията на атеросклерозата. Второ, мъжете обикновено имат по-високо натрупване на абдоминална мастна тъкан, което е предпоставка за по-висок риск от атеросклероза.

Затлъстяване и ИБС

Затлъстяването играе роля в неблагоприятното повлияване на главните РФ за ИБС, в това число АХ, дислипидемия и захарен диабет, и е главен компонент на метаболитния синдром. Доскоро връзката между затлъстяване и коронарна болест се разглеждала като индиректна, т.е. чрез ковариантите както на затлъстяването, така и на риска за ИБС, включително хипертонията, липидните нарушения, особено намаления HDL-холестерол, влошения глюкозен толеранс или инсулин-независимия диабет. Инсулиновата резистентност и придружаващата дислипидемия типично се асоциират с тази коморбидност. Въпреки че честотата на повечето от тези съпътстващи състояния, свързващи затлъстяването с ИБС, нараства с нарастването на ИТМ, те също така зависят и от разпределението на мастната тъкан. Продължителни лонгитудинални проучвания обаче показват, че затлъстяването не само има отношение към, но и независимо предсказва коронарната атеросклероза.

Тази връзка е валидна както за мъже, така и за жени при минимално повишение на ИТМ. В 14-годишно проспективно изследване жените на средна възраст с ИТМ >23 , но <25 kg/m², са имали 50% по-голям риск от нефатална или фатална ИБС⁵³, а мъжете на възраст 40–65 години с ИТМ >25 , но <29 kg/m² – 72% по-висок риск⁵⁴. В допълнение, ексцесивното затлъстяване е силно асоциирано с първи МИ без ST-елевация в млада възраст. Затлъстяването е независим предиктор на коронарна болест във Framingham heart study³⁵, Manitoba study⁵⁵, Harvard public health nurses study⁵³. В кохортата на Фрамингамското проучване пациенти на възраст 28–62 години са проследени средно 26 години. При мъжете под 50 години тези с най-високо тегло са имали два пъти по-голям риск от ИБС в сравнение с тези с

най-ниско. Рискът се покачва 2.4 пъти сред obese жените на същата възраст и след елиминиране на влиянието на другите главни сърдечно-съдови РФ³⁵.

Затлъстяване и сърдечна недостатъчност (СН)

Kenchaiah et al. (2002) изследват затлъстяването като рисков фактор за СН. Те заключават, че за всяка единица повишение на ИТМ се увеличава рискът от СН с 5% за мъжете и с 7% за жените³⁶. След съобразяване с няколко РФ, включително възраст, пушене и предишна сърдечна атака, жените със затлъстяване имат 2.1 пъти по-голяма вероятност за развитие на СН в сравнение с тези с нормален ИТМ (95% CI: 1.51–2.97), а мъжете със затлъстяване – 1.9 пъти (95% CI 1.3–2.97).

Според данни от NHANES I Epidemiologic Follow-up Study след средно 19 години на проследяване честотата на застойната СН корелира позитивно и сигнификантно с наднорменото тегло (ИТМ ≥ 27.8 за мъжете и >27.3 за жените (RR 1.3; 95% CI 1.12–1.52)) след аджустиране за няколко РФ³⁷.

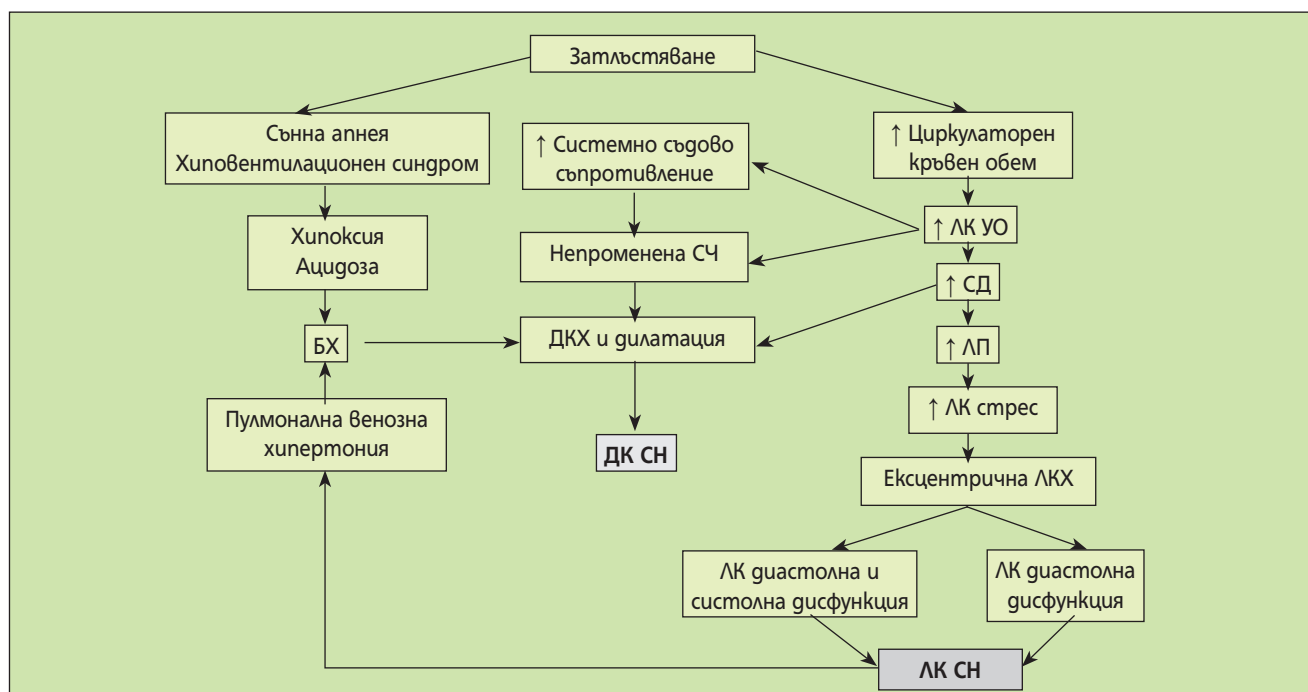
Механизъм на възникване на застойна СН при затлъстяване

ЛКХ е често срещана при obese пациенти и, до известна степен, свързана с повишеното АН. Аномалии в ЛК маса и функция обаче също така могат да се

наблюдават и при липса на хипертония и се асоциират с тежестта на затлъстяването³⁸.

Повишението на камерния обем и стреса на стената в допълнение към повишения ударен обем и сърдечен дебит е честа находка при системна хипертония. Хипертрофията на ЛК може да бъде ексцентрична или концентрична и диастолната дисфункция се среща често. Когато е налице затлъстяване, но липсва хипертония, ЛК обемът обикновено е повишен, но стресът на стената може да бъде нормален. Наблюдават се обаче повишен ударен обем и сърдечен дебит, както и диастолна дисфункция и при obese пациенти без АХ.

Първоначално обикновено е налице ЛК диастолна дисфункция с хиперкинетична систола, но с напредване на процеса при продължително затлъстяване диастолната дисфункция прогресивно се влошава и постепенно настъпва систолна дисфункция³⁹. Промени в дясното сърце също се срещат при затлъстяване. Патолофизиологията е свързана с обструктивна сънна апнея и/или хиповентилационен синдром, който провокира пулмонална хипертония и деснокамерна хипертрофия, дилатация, прогресираща дисфункция и накрая – десностранна СН. Деснокамерна дисфункция може да възникне и като следствие на ЛК СН, така че СН при затлъстяване често пъти е двукамерна³⁸. Хемодинамичните и патолофизиологичните механизми, които водят до развитие на СН, са представени на фиг. 2.



Фиг. 2. Патолофизиологични механизми на възникване на „кардиомиопатия“ и сърдечна недостатъчност при затлъстяване

УО – ударен обем, СД – сърдечен дебит, ЛП – ляво предсърдие, СЧ – сърдечна честота, ЛКХ – левокамерна хипертрофия, ДКХ – деснокамерна хипертрофия, ЛКСН – левокамерна сърдечна недостатъчност, ДКСН – деснокамерна сърдечна недостатъчност, БХ – белодробна хипертония

Затлъстяване и предсърдно мъждене

Мета-анализ на 16 проучвания с 123 000 пациенти изследва ефекта на затлъстяването върху развитието на предсърдно мъждене (ПМ). В субгрупата на 5 популяционно-базиран проучвания със 78 602 пациенти обезните лица са имали близо 50% по-висок риск от развитие на ПМ, който се увеличава с нарастване на ИТМ⁶⁰. Повишената честота на ПМ при затлъстяване се свързва с ефекта му върху хемодинамиката и левокамерната и левопредсърдната структура и функция.

Затлъстяване, камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт (ВСС)

Въпреки че прогресиращата СН е най-важната причина за смърт при обезни пациенти, има съобщения за по-висока честота на ВСС при очевидно здрави лица със затлъстяване⁶¹. Съществуват сериозни доказателства за повишена електрическа възбудимост при обездитас, която може да доведе до по-чести и комплексни камерни дисритмии, дори и при липса на левокамерна дисфункция или клинично проявена СН⁶². Във Framingham Heart Study годишната честота на ВСС е била близо 40 пъти по-висока, отколкото в популяция с нормално тегло⁶³. Отбелязва се положителна асоциация между коригирания QT-интервал и ИТМ. Удълженият QT-интервал е предиктор за повишена смъртност дори и при явно здрави популяции. Ефектът върху коригирания QT-интервал е най-изразен при тежкото затлъстяване⁶⁴. Наличието на късни потенциали може да се свърже с някои патологични промени при т.нар. кардиомиопатия на затлъстяването, като миоцитна хипертрофия, фиброза и мастна и моноклеарна клетъчна инфилтрация. Освен това при обездитас се наблюдават аномалии в симпатико-вагалиния баланс, водещи до по-висока сърдечна честота и намалена вариабилност на пулса, фактор за повишен риск от ВСС.

Затлъстяване и мозъчен инсулт

Множество проучвания са документирали асоциация между ИТМ и честотата на мозъчния инсулт. Повишеният ИТМ и отношението талия/ханш са независими РФ за инсулт, дори и след ажустиране за хипертония, хиперхолестеролемия и диабет. В проспективното проучване Physician's Health study е проследена кохорта от 21 414 мъже⁶⁵. Пациентите с ИТМ между 25 и 30 (8105 мъже) и >30 (1184 мъже) са имали мултиплен ажустиран релативен риск об-

що за мозъчен инсулт 1.32 (95% CI 1.14–1.54) и 1.91 (95% CI, 1.45–2.52) в сравнение с мъжете с ИТМ <25. В тези групи релативният риск за исхемичен мозъчен инсулт е бил 1.35 (95% CI, 1.15–1.59) и 1.87 (95% CI 1.38–2.54), а за хеморагичен мозъчен инсулт – респективно 1.25 (95% CI 0.84–1.88) и 1.92 (95% CI 0.94–3.93). Смята се, че повишаването на ИТМ с 1 единица води до покачване на риска от исхемичен мозъчен инсулт с 4% и от хеморагичен мозъчен инсулт с 6%. Повишеният риск от мозъчен инсулт може да се обясни с по-високата честота на АХ, протромботично/проимфламаторно състояние, което се асоциира с ексцесивно акумулиране на адипозна тъкан, както и по-висока честота на предсърдно мъждене.

Анализ на голяма кохорта от жени не намира повишен риск от инсулт с покачване на ИТМ след съобразяване с възраст, пушене, употреба на перорални контрацептиви, менопауза, хормонална заместителна терапия. Наднорменото тегло и затлъстяването обаче могат да увеличат риска от исхемичен, но не и от хеморагичен инсулт при жените⁶⁶. По време на 16-годишното проследяване на жени на възраст 30–55 години в Nurses Health Study исхемичният инсулт е бил 75% повече при жени с ИТМ >27 и 137% повече при тези с ИТМ >32, в сравнение с жени с ИТМ <21⁶⁷.

Затлъстяване и сънна апнея

Затлъстяването е класическа причина за алвеоларна хиповентилация и обструктивна сънна апнея (ОСА)⁶⁸. ОСА може да има принос в патогенезата на АХ и повишения инфламаторен статус и в повишението на нивото на С-реактивния протеин. Пациентите с ОСА имат по-висок риск от АХ, аритмии, белодробна хипертония (среща се при 15–20% от тези болни), ПМ, МИ, мозъчен инсулт и обща смъртност.

Затлъстяване и венозни заболявания

Комбинацията на повишен интраваскуларен обем и високообемно лимфно натоварване, както и намалената физическа активност често водят до венозна инсуфициенция и венозен едем. Освен това затлъстяването е свързано с повишен риск за венозен тромбоемболизъм и белодробен тромбоемболизъм, особено при жените⁶⁹.

Наднормено тегло, затлъстяване и липидни нарушения

Няколко проучвания показват трайна положителна независима асоциация между наднорменото тегло и нивата на общия холестерол^{70, 71}. Проучването Tecumseh Community Health Survey⁴⁸ изследва 5507 ли-

ца на възраст 15–75 години за връзката между размера на кожната гънка, липиди и АН. То установи, че повишеното телесно тегло, измерено като сума от 4 кожни гънки (трицепс, субскапуларно, илиачно и абдоминално), се асоциира с повишени липидни нива във всички възрастови групи. Проучването установи средно 13 mg/dl (0.34 mmol/L) повишение от най-ниското до най-високото ниво на телесното тегло. Това увеличение е по-ясно изразено при мъжете. Сигнификантни корелации между телесното тегло и нивата на общия холестерол са наблюдавани в други проучвания. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry⁷² установява по-силна корелация между телесното тегло и нивата на общия холестерол при лицата на 35 години.

Сигнификантна корелация между телесното тегло и нивата на LDL-холестерола е установена във Framingham Offspring Study. Наднорменото тегло също така се асоциира с ниски нива на HDL-холестерола (WHO 2000)^{1, 73}.

Локализация на мастната тъкан

Има доказателства, че централното затлъстяване е свързано с повишен риск от висок холестерол, независимо от общото затлъстяване (WHO, 2000)^{1, 74}. Kuller⁷⁵ установи, че централното затлъстяване в сравнение с общото затлъстяване е в по-голяма степен асоциирано с повишени нива на триглицеридите, нисък HDL-холестерол и по-слаба асоциация с LDL-холестерола. Общото затлъстяване е по-силно асоциирано с LDL-холестерола.

Затлъстяване и риск от захарен диабет тип 2

Наднорменото тегло, особено локализирано в абдоминалната област, има силна асоциация с ниво на кръвната захар, инсулиновата резистентност и развитието на диабет^{76–78}.

Локализация на мастната тъкан и риск от диабет

Наднорменото тегло, особено локализираното в абдоминалната област, има силна асоциация с повишените нива на кръвната захар, инсулиновата резистентност и развитието на диабет. Това се доказва в множество проспективни проучвания^{76–78}. Повечето от изследванията потвърждават, че централното затлъстяване е доминантен РФ за развитие на захарен диабет тип 2, макар че има и някои изключения.

Някои проучвания намират, че ИТМ доминира като РФ за инсулин-независим диабет в сравнение с другите измервания за централно затлъстяване^{79, 80}. Изследване на Hodge et al.⁸¹ заключава, че както цялостното затлъстяване, така и централното нат-

Повишена инсулинова резистентност

- » Нарушен въглехидратен толеранс
- » Метаболитен синдром
- » Тип 2 захарен диабет

Дислипидемия

- » Повишен общ холестерол
- » Повишени триглицериди
- » Повишен LDL-холестерол
- » Повишен не-HDL-холестерол
- » Повишени аполипопротеини В
- » Повишени малки плътни LDL-частици
- » Понижен HDL-холестерол
- » Понижени аполипопротеини А1

Табл. 7. Неблагоприятни метаболитни ефекти на затлъстяването (глюкозен и липиден метаболизъм)

рупване на тлъстините в коремната област са важни независими РФ за тип 2 диабет.

Неблагоприятните ефекти на затлъстяването върху липидния и въглехидратния метаболизъм са сумирани в табл. 7.

Парадокс на затлъстяването

Въпреки известните неблагоприятни ефекти на затлъстяването върху систолната и особено върху диастолната сърдечна функция, и епидемиологичните данни, които посочват силна връзка между обезитетата, основно дефиниран чрез ИТМ и СН и сърдечно-съдовите заболявания, съществуват и доста проучвания, които предсказват, че пациентите с наднормено тегло и затлъстяване може да имат по-добра прогноза от тези с нормално тегло и особено с тегло под нормата при някои заболявания и състояния⁸². Типичен пример за това е СН при болни с наднормено тегло и затлъстяване.

В мета-анализ от 9 обсервационни проучвания за СН с 28 209 пациенти, проследени средно 2.7 години, се установява, че в сравнение с лицата с нормален ИТМ, тези с наднормено тегло и затлъстяване имат редуция на сърдечно-съдовата (респективно –19% и –40%) и общата смъртност (респективно –16% и –33%)⁸³. Подобно на тези данни, в друг анализ на ИТМ и вътреболнична смъртност при 108 927 пациенти с декомпенсирана СН по-високият ИТМ се асоциира с по-ниска смъртност⁸⁴.

Резултатите от тези проучвания, макар и спорни, поддигат хипотезата, че наднорменото тегло може да има някои протективни ефекти върху смъртността при СН.

Възможни обяснения за този така наречен „парадокс на затлъстяването“ могат да бъдат следните: Поради това, че напредналата СН е катаболитно състояние, обезните пациенти със СН вероятно имат повече метаболитни резерви⁸⁵. Невроендокринният профил на тези пациенти също така може да бъде протективен. Адипозната тъкан продуцира разтворими рецептори за тумор-некротичен фактор-α,

- » Намаление на кръвния обем
- » Намаление на ударния обем, сърдечния дебит и пулмокапиллярното налягане
- » Редукция на левокамерната мускулна маса
- » Подобрене на ЛК систолна и диастолна функция
- » Намалена кислородна консумация в покой
- » Понижено системно АН
- » Понижено налягане на пълнене на лявото сърце
- » Редукция или липса на разлика в системното съдово съпротивление
- » Намаление на сърдечната честота в покой
- » Намален вариабилитет на сърдечната честота
- » Намален QT-интервал в покой

Табл. 8. Ползи от намаление на теглото върху сърдечно-съдовата система⁶¹

които могат да имат протективен ефект, като неутрализират действието на последния⁸⁶. В допълнение, лицата с наднормено тегло и затлъстяване с остра и хронична СН имат по-ниски нива на циркулиращите предсърдни натриуретични пептиди⁸⁷. При обезните пациенти със СН може да се наблюдава атенюиран отговор към симпатиковата нервна система и ренин-ангиотенин-алдостероновата система⁸³. Поради това, че лицата със затлъстяване обичайно имат по-високо ниво на АН, те може би имат по-добра прогноза при напреднала СН, тъй като могат да понесат по-високи дози на кардиопротективна медикация⁸³.

По-високите нива на циркулиращите липопротеини при обезните пациенти вероятно свързват и детоксикират липополизахаридите, които играят важна роля за стимулиране на освобождаването на инфламаторни цитокини⁸⁵.

Ползи от намаление на теглото върху сърдечно-съдовата система

Изследване при обезни лица демонстрира стабилно подобрене в сърдечно-съдовия риск, асоцииран с 10–15% намаление на теглото, трайно поддържан с времето⁸⁸ (табл. 8).

Заклучение

Налице са многобройни данни, подкрепящи значението на наднорменото тегло и затлъстяването в патогенезата и прогресията на ССЗ. Затлъстяването уврежда сърдечно-съдовата система директно по различни механизми, в допълнение към индиректните ефекти, опосредствани от други РФ, и в крайна сметка увеличава сърдечно-съдовата и общата болестност и смъртност. Борбата с епидемията от затлъстяване, която се наблюдава в световен мащаб, е изключително важна с оглед на намаляване на бремето на ССЗ в популацията.

Литература

1. World Health Organization. Obesity, Prevention and managing the global epidemic. – WHO Technical report series № 894, 2000, № 110, 2968–2975.
2. World Health Organization. – *Obesity and overweight*, Apr, 2009.
3. Haslam, D., W. James. Obesity. – *Lancet*, 2005, № 366, 1197–1209.
4. World Health Organization. – *Obesity and overweight*, 2011.
5. Flegal, J., M. Carroll et al. Prevalence and trends in obesity among US adults 1999-2000. – *JAMA*, 2002, № 288, 1723–1727.
6. Manson, J., S. Bassuk. Obesity in the United States: a fresh look at its high toll. – *JAMA*, 2003, № 289, 229–230.
7. Crandall, D., G. Hausman, J. Kral. A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic and angiogenic perspectives. – *Microcirculation*, 1997, № 4, 211–232.
8. Rosell, S., E. Belfrage. Blood circulation in adipose tissue. – *Physiol Rev*, 1979, № 59, 1078–1104.
9. Alpert, M. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. – *Am J Med Sc*, 2001, № 321, 225–236.
10. Messerly, F. Cardiopathy of obesity a not-so-Victorian disease. – *NEJM*, 1986, № 314, 378–380.
11. Sasson, Z., Y. Rasooly et al. left atrial enlargement in healthy obese: prevalence and relation to left ventricular mass and diastolic function. – *Can J Cardiol*, 1996, № 12, 257–263.
12. Wang, T., H. Parise, D. Levy et al. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation. – *JAMA*, 2004, № 292, 2471–2477.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.