

Obezite ve Kalp

Hatice SOLMAZ¹, Mehmet AKBULUT^{2,a}

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Obezite, 1980 yılı başlarından günümüze yaklaşık olarak 2 kat artış göstermiş olup, bu alandaki tüm medikal gelişmelere rağmen, dünya genelinde, yaygın halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Obezite, bilindiği üzere kalp hastalıkları açısından kanıtlanmış bir risk faktörüdür. Ancak kalp hastalıkları için risk teşkil eden diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve hiperlipidemi (HL) gibi diğer durumlar, obeziteye sıklıkla eşlik ettikleri için, tek başına obezitenin kalp hastalıklarına olan risk katkısı hâlâ net değildir. Bununla birlikte güncel veriler, obezitenin sağlıklı sonuçlarla da ilişkili olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla metabolik sağlıklı obezite, obezite paradoksu, koruyucu subkutan yağ deposu gibi kavramlar, obezite tanısı konulurken kapsamlı değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Obezite, Kalp, Hipertansiyon, Hiperlipidemi.

ABSTRACT

Obesity and Heart

Despite all medical improvements, obesity rates have almost doubled since the 1980's and it's still a common public healthcare problem worldwide. Obesity is a well established risk factor for cardiac diseases. Since other issues such as diabetes mellitus (DM), hypertension (HT) and hyperlipidemia (HL) are often accompanied with obesity, it's own contribution to cardiac risk is not clearly explained. Current knowledge in this area has opened up some definitions that may lead to different assessments like; obesity may also be associated with healthy outcomes. Concepts such as metabolic healthy obesity, obesity paradox and protective subcutaneous fat storages require comprehensive assessment when diagnosing obesity and careful consideration of subgroups related to future healthy outcomes.

Keywords: Obesity, Heart, Hypertension, Hyperlipidemia.

Kardiyovasküler Risk Faktörü Olarak Obezite

Obezite, boya göre vücut ağırlığının ileri derecede arttığı, kardiyovasküler hastalıklar üzerinden morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili kronik metabolik bir hastalıktır. Tanısı, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, bel-kalça oranı ölçümleri veya viseral yağlanmayı değerlendirme imkânı sunan çeşitli ölçüm ve görüntüleme ile konulur. VKİ, obezite tanısı ve derecesinin belirlenmesinde boy ve kilodan yola çıkarak hesaplanan, pratik ve kolay bir ölçüm tekniğidir ve vücuttaki toplam yağ miktarı ile ilişkilidir.

Şişmanlık VKİ'nin 25-29.9 kg/m² arasında olması ile tanımlanırken, obezite için bu değer 30 kg/m² ve üstü olarak kabul edilir (4). VKİ'nin 20-25 kg/m² arasında olması, viseral yağ dokusunun fazla olmaması ve 18 yaşından sonra 10 kg dan fazla kilo alınmaması halinde kardiyovasküler riskte herhangi bir artış yaratmamaktadır. VKİ 26-30 kg/m² arasında olanlar kardiyovasküler hastalıklar açısından düşük risk, 31-35 kg/m² arasında olanlar ise ılımlı risk artışı ile ilişkilendirilmiştir.

VKİ 35 kg/m²'den fazla olanlar yüksek ve çok yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşırlar.

Elliyedi prospektif çalışma ve 900 000 erişkin hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, 25 kg/m²'nin üzerindeki VKİ'ye sahip erişkinlerde, her 5 kg/m²'lik artışta tüm nedenlere bağlı mortalite %30 oranında artarken, kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite artışı yaklaşık %40'lara ulaşmıştır. VKİ 22.5 kg/m² ile 25 kg/m² arasında olanlar ise düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir (5).

Vücut kitle indeksi, obezite tanımında kardiyovasküler risk göstergesi olarak sıklıkla kullanılmasına rağmen, vücuttaki yağ dağılımını göstermemesi, kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili viseral yağ miktarı ve kardiyovasküler risk azalması ile ilişkili yağ dışı vücut ağırlığını ayırt edememesi nedeniyle, farklı bazı ölçümlerin kullanılması gerekliliğinin önünü açmıştır. Bu konuyla ilgili olarak, kardiyovasküler hastalığı kanıtlanmış 250 000 den fazla hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, VKİ normal (<20 kg/m²) hastalarda kardiyovasküler mortalite riskinde gözlenen rölatif bir artışa

^aYazışma Adresi: Mehmet AKBULUT, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel: 0424 233 3555

Geliş Tarihi/Received: 05.06.2018

e-mail: makbulut@firat.edu.tr

Kabul Tarihi/Accepted: 20.06.2018

karşı, VKİ 25-29.9 kg/m² olan şişman hastaların, VKİ normal olan hastalarla karşılaştırıldıklarında, risk oranı düşük bulunmuştur. Ancak VKİ 35 kg/m² üzerinde olan ciddi obez hastalarda risk artışı oldukça yüksek tespit edilmiştir (6). Benzer şekilde, kalp kateterizasyonu uygulanan ve 9000 hastanın tarandığı bir başka çalışmada, obez hastaların daha genç ve tek damar hastalığına yakalanma yatkınlıklarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ve aynı çalışmada 1 yıllık takip sürecinde VKİ normal hastaların, şişman ve obez hastalara göre, mortalite oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (7). Bununla birlikte güncel veriler, bel çevresi ölçümünün ya da bel-kalça oranının, risk belirlemede VKİ'ye göre daha üstün olabileceği ve obez hastalarda artmış bel-kalça oranının VKİ'ye göre risk profilini 3 kat daha fazla arttırabileceğini ortaya koymuştur (8). Altı çalışma ve toplam 15 923 kalp damar hastalığı kanıtlanmış hastanın alındığı bir metaanalizde, değerlendirme parametresi olarak santral obezite için bel çevresi ve bel-kalça oranı, tüm vücut yağ miktarı için ise VKİ alınmış ve sonuçta VKİ ile mortalite arasında negatif ilişki saptanırken, VKİ normal olduğu halde santral obezite ile mortalite arasında pozitif ilişki saptanmıştır (9). Bu ve benzer çalışmalar kardiyovasküler hastalığı olan obez hastaların, zayıflara göre, daha düşük mortalite oranlarının olduğunu ortaya koyan obezite paradoksu kavramını desteklemektedir.

Obezite ve Kardiyovasküler Patofizyoloji

Yağ dokusu, inflamasyon yolağı ve metabolik sürecin yönetimindeki rolü ile kardiyovasküler yapı, fonksiyon ve hemodinami üzerinde etkili, sentezleme ve salgılama özelliği olan bir yapıdır. Normal şartlarda adipositler insülin duyarlılığını arttıran, adiponektin, TGF-β, IL-6, nitrik oksit (NO) ve antiaterojenik / antiinflamatuar mediatörler (10) gibi bir takım faktörler salgılanırken, obez insanlarda, periferik dokularda insülin duyarlılığını arttırmada etkili mediatörlerden olan adiponektin ve insülin aracılı NO salınımı azalır. İnflamasyonu tetikleyen ve aynı zamanda insülin sinyal yolağını bozan IL-1-6, TNF-α, leptin ve bir vazokonstriktör olan endotelin-1 gibi faktörlerin salınımı artar. Ayrıca insülin reseptör ekspresyonunda ve tirozin kinaz aktivitesinde oluşan azalma hiperinsülinemiye yol açar (11).

Abdominal obezitedeki artış, omental ve mezenterik yağlanmaya ve karaciğerde glukoz homeostazında bozulmaya yol açarak, portal yağ asidi ve dolaşıma salınan esterleşmemiş serbest yağ asidi miktarında artışa neden olur. Esterleşmemiş serbest yağ asitleri, pankreas β hücreleri aracılığı ile direk insülin salınımını arttırsalar da, insülin direncinin olduğu bir ortamda etkinlik sağlanamayacağı için, obezite ilişkili artmış kardiyovasküler hastalık riskinin temel sorumlusu olarak gösterilmişlerdir.

Obezite durumunda adipositlerden salınımında artış olan leptin, yemek yeme alışkanlığını olumsuz etkileyen bir adipokindir. Leptin normal şartlarda, enerji

metabolizmasını düzenlemesinin yanında, antiaterojenik, antiinflamatuar ve kardiyak hipertrofiyi engelleyici özellikleri mevcuttur. Ancak obezlerde hücrel immun yanıtta artış, kan basıncında artış, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, reaktif oksijen ürünlerinde artış, trombosit agregasyonunda artış, arteriyel trombozisi tetikleme, sol ventrikül hipertrofisine ve insülin rezistansına yol açma gibi olumsuz etkileri vardır (12). Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklar açısından kanıtlanmış bir risk faktörü olarak kabul edilir.

Obezite ve Koroner Kalp Hastalığı

Obezitedeki patofizyolojik mekanizma ile koroner arter hastalığındaki gelişim sürecinin ortak bir kaskad üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir. Çalışmalarda obezite ve koroner arter hastalığının tek değişkenli analizlerde lineer ve longitudinal bir seyir gösterdiği ancak serum lipitleri, HT ve DM 'yi içine alan çok değişkenli analizlerde bu ilişkide kesinliğin net ortaya konulamadığı saptanmıştır (13). Obezite, daha klinik belirtiler olmadan onlarca yıl önce aterosklerozu hızlandırmakta ve bu ilişki kolesterol, sigara, hipertansiyon ve yüksek HbA1c'nin etkisi ayarlandıktan sonra da devam etmektedir (14).

Danimarka'da yapılan uzun dönemli bir çalışmada çocukluk döneminde artmış VKİ'nin yetişkin dönemdeki koroner kalp hastalığı artışı ile doğrudan ilişkisi olduğu gösterilmiştir (15). Bununla birlikte bazı çalışmalarda, sınıf 1 şişmanlık (VKİ 25-29.9 kg/m²) ile koroner arter hastalığı arasında olumlu bir ilişkiden söz edilirken, diğer bazı çalışmalarda normal bir VKİ ile koroner arter hastalığı arasında prognostik açıdan kötü bir ilişkinin varlığı ifade edilir (16). Paradoksal gibi görünen bu durum bazı obez hastaların olumlu (yüksek insülin sensitivitesi, düşük açlık glikozu, yüksek HDL düzeyleri, düşük trigliserid seviyeleri) bireysel kardiyometabolik faktörlerine sahip olmaları; bununla birlikte VKİ normal bazı bireylerin mortal kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olmaları ile açıklanmaya çalışılmıştır (17, 18). Ayrıca obezlerde sıklıkla görülen kalbin etrafındaki yağ kitlesi ile koroner ateroskleroz, kardiyomyopati, paroksizmal ve persistan atrial fibrilasyon arasında yakın bir ilişki olduğu düşünülmektedir (19, 20).

Obezite ve Hipertansiyon

Obezite ile birlikte,

- Yağ dokusunda meydana gelen artış,
- Yağ dokusunun kanlanma gereksiniminde artış,
- Leptin salınımında artış,
- Atriyal natriüretik peptit ve renin- anjiyotensin gibi hormonların salınımında artış,
- Baroreseptör sensitivitenin bozulması,
- Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve bunun sonucunda meydana gelen sodyum retansiyonu,
- Bozulmuş glukoz toleransı,
- İnsülin direnci ve

- İnsülin direnci kaynaklı serum insülin miktarında meydana gelen artış hipertansiyonun gelişiminde rol oynayan total kan volümünü ve kardiyak atım hacmini ki; tüm bunlar obezlerde hipertansiyonu kaçınılmaz kılar (21).

Obezite ve Kalp Yetmezliği

Obezitede gözlenen artmış total kan volümü, artmış kardiyak output, sol ventrikül hipertrofisi ve buna bağlı gelişen sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu kalp yetmezliği gelişiminde rol oynayan faktörlerdir (2). Framingham Kalp Cemiyetinin, daha önceden kalp yetmezliği öyküsü olmayan ve ortalama yaşı 55 olan, 5881 hastanın 14 yıllık izleminde 496 (%8.4) hastada kalp yetmezliği geliştiği tespit edilmiştir. HT, DM, koroner arter hastalığı ve sol ventrikül hipertrofisi gibi kanıtlanmış risk faktörleri değerlendirmeye alındığında VKİ 30 kg/m² üzerindeki her 1 kg/m² lik artış, kalp yetmezliği gelişiminin erkeklerde %5, kadınlarda ise %7 oranında artırdığı görülmüştür. Normal kilolu hastalarda düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği oranı daha yüksekken, obez hastalarda diyastolik kalp yetmezliği yani korunmuş ejeksiyonlu kalp yetmezliği oranı daha yüksek bulunmuştur. Kalp yetmezliği gelişen erkeklerin yaklaşık %11'inde, kadınların ise yaklaşık %14'ünde risk faktörü olarak sadece obezite bulunmuştur. Ancak VKİ 25- 29.9 kg/m² olan erkeklerde kalp yetmezliği gelişme riskinde herhangi artış söz konusu değilken; VKİ 25- 29.9 kg/m² olan kadınlarda, kalp yetmezliği gelişme riskinin belirgin derecede arttığı görülmüştür (22). Tüm bunların yanında, kalp yetmezlikli şişman ve obez hastaların hastaneye yatış ve kalp yetmezliğine bağlı ölüm oranlarının, normal kilolu hastalara göre düşük olduğunu bildiren çalışmaların da mevcut olduğunu unutmamak gerekir (23, 24).

Obezite ve Ritm Bozuklukları

Framingham çalışması da dahil olmak üzere bir çok çalışma atrial fibrilasyon (AF) ile obezite arasındaki kuvvetli ilişkiyi ortaya koymuştur (25, 26). Obeziteye bağlı gelişen kardiyomyopati ve bunun sekeli olan sol atriyum fonksiyon bozukluğu ve dilatasyonu; AF gelişiminden sorumlu temel parametreler olduğu düşünülmektedir. Sol atriyum disfonksiyonu, yeni AF gelişiminden sorumlu tutulurken, sol atriyum dilatasyonu, tekrarlayıcı AF'den ve kalıcı AF'ye ilerlemesinden sorumlu tutulmuştur (27-29). Bununla birlikte obezitede gözlenen atrial interstisyel fibrozis, inflamasyon ve myokardiyal yağlanma, atrial iletide yavaşlamaya, ileti çeşitliliğinde artışa ve sonrasında da atrial re-entri ve fibrilasyona yol açtığı düşünülmektedir. Otonom sinir sistemi disfonksiyonu, sempatik aktivite artışı ve vagal tonusta azalma, atriyal ve fatal ventriküler aritmilerin oluşumuna katkıda bulunan diğer durumlar olduğu söylenebilir.

Obezite ve ani kardiyak ölüm arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konulmuştur. Atriyumlardakiler gibi, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyon bozukluğu ve myosit hipertrofisi, fibrosis, yağ infiltrasyonu ve epikardiyal yağ birikimi gibi ventriküler remodelinge katkıda bulunan fonksiyonel ve patolojik değişiklikler fatal ventriküler aritmileri tetikleyerek ani kardiyak ölüme sebep olabilir (30). Ayrıca obez hastalarda QTc intervalinin uzaması, QT dispersiyonunun artması, ventriküler elektriksel yapıdaki instabilite, sempatik- vagal dengedeki düzensizlik ve voltaj kapılı potasyum kanallarındaki değişiklikler ölümcül aritmileri tetikleyebilirler (31-33).

Sonuç olarak;

Obezite, ciddi bir halk sağlığı sorunu olmanın yanında; değiştirilebilir önemli bir kardiyovasküler risk faktördür. Dolayısıyla bu riski en alt seviyede tutabilmek için öncelikle koruyucu önlemler, sonrasında tedavi edici medikal ve cerrahi önlemler üzerinde ciddiyetle durulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chan JC, Malik V, Jia W, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA* 2009; 301: 2129.
2. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: Man update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918.
3. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 9: 4145-50.
4. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6: 51-209.
5. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 28: 1083-96.
6. Romerro-Coral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease; a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368: 666-78.
7. Gruberg L, Weismann NJ, Waksman R, et al. The impact of obesity on the short-term and long term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 578.
8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-9.
9. Coutinho T, Goel K, Correia 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: 1877-86.
10. Lim S, Quon MJ, Koh KK. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. *Atherosclerosis* 2014; 233: 721-8.
11. Frayn KN. Insulin resistance, impaired postprandial lipid metabolism and abdominal obesity. A deadly triad. *Med Princ Pract* 2002; 11: 31-40.
12. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol* 2007; 100: 234-9.
13. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011; 377:1085
14. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
15. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood bodymass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007; 357: 23-9.
16. Chrysant SG, Chrysant GS. New insights into the true nature of the obesity paradox and the lower cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7: 85-94.
17. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2906-12.
18. Karelis AD, Messier V, Brochu M, et al. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia* 2008; 51: 1752-4.
19. Shimabukuro M, Hirata Y, Tabata M, et al. Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1077-84.
20. Al Chekatie MO, Welles CC, Metoyer R, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 784-8.
21. Landsberg L, Krieger DR. Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 1989; 2: 1255-325.
22. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305-13.
23. 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: 29.
24. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 789.
25. T.J. Wang, H. Parise, D. Levy, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation *JAMA* 2004; 292: 2471-7.

26. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2319-27.
27. Parkash R, Green MS, Kerr CR, et al. The association of left atrial size and occurrence of atrial fibrillation: a prospective cohort study from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2004; 148: 649-54.
28. Olshansky B, Heller EN, Mitchell LB, et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? Results from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol* 2005 21; 45: 2026-33.
29. Abhayaratna WP, Fatema K, Barnes ME, et al. Left atrial reservoir function as a potent marker for first atrial fibrillation or flutter in persons \geq 65 years of age. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1626-9.
30. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev* 2008; 88: 389-419.
31. Esposito K, Nicolletti G, Marzano S, et al. Autonomic dysfunction associates with prolongation of QT intervals and blunted night BP in obese women with visceral obesity. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 32-5.
32. Huang H, Amin V, Gurin M, et al. Diet-induced obesity causes long QT and reduces transcription of voltage-gated potassium channels. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 59: 151-8.
33. McCully BH, Hasan W, Streiff CT, et al. Sympathetic cardiac hyperinnervation and atrial autonomic imbalance in diet-induced obesity promote cardiac arrhythmias. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305: 1530-7.