

Zmiany elektrokardiograficzne oraz zaburzenia rytmu i funkcji układu autonomicznego serca w przebiegu otyłości

Impact of obesity on electrocardiographic abnormalities, cardiac arrhythmias and autonomic nervous system dysfunction

Zuzanna Rymarczyk, Piotr Bienias, Justyna Domienik-Karłowicz, Piotr Pruszczyk, Michał Ciurzyński

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Otyłość jest jedną z epidemii naszych czasów i często współistnieje z nią: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca oraz obturacyjny bezdech podczas snu. Udowodniono, że otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, w tym także zgonu. Obserwowana w grupie otyłych chorych zwiększona liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wynika głównie ze współistnienia licznych czynników ryzyka miażdżycy. Na podstawie badań eksperymentalnych i klinicznych wykazano, że otyłości towarzyszy aktywacja autonomicznego układu współczulnego oraz upośledzenie funkcji autonomicznego układu przywspółczulnego, a brak równowagi między tymi składowymi w obrębie serca może być przyczyną zagrażających życiu arytmii.

U osób z otyłością olbrzymią w standardowym elektrokardiogramie często obserwuje się liczne nieprawidłowości. Do najczęściej opisywanych odchyłeń w tym badaniu należą: odchylenie w lewo osi załamek P i zespołów QRS, zmniejszenie amplitudy zespołów QRS w odprowadzeniach przedsercowych oraz zaburzenia repolaryzacji (zmiany załamek T, wydłużenie odstępu QT/QTc). Uzupełnienie diagnostyki o 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera nierzadko pozwala ujawnić potencjalnie groźne arytmie — oprócz częstej ekstrasystolii nad- i komorowej obserwuje się niekiedy

napady migotania przedsionków i inne tachyarytmie. Kolejny element diagnostyki holterowskiej — badanie zmienności i turbulencji rytmu serca — pozwala ocenić funkcje układu autonomicznego i oszacować ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Terapia otyłości wpływa na regresję odchyłeń elektrokardiograficznych, co jest wyrazem korzystnych zmian strukturalnych oraz poprawy funkcji układu autonomicznego serca i przekłada się na zmniejszenie zagrożenia groźnymi arytmiami oraz nagłym zgonem sercowym.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (2), 96–107

Słowa kluczowe: autonomiczny układ nerwowy, elektrokardiogram, zmienność rytmu serca, otyłość

ABSTRACT

Obesity is considered global epidemic and it is often accompanied by other diseases such as arterial hypertension, hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus and obstructive sleep apnoea. It has been proved that obesity is an independent risk factor for cardiovascular diseases and cardiovascular mortality. The increase in mortality rate in obese patients is due to combination of multiple atherosclerotic risk factors. Experimental and clinical trials revealed that obesity is associated with hyperactivity of the sympathetic nervous system (SNS) and depression of parasympathetic tone. The autonomic imbalance may contribute to the development of life-threatening arrhythmias. The standard electrocardiogram in obese patients shows numerous abnormalities. The most common are: leftward shift of the P, QRS, and T axes, low QRS voltage in precordial leads, repolarization abnormalities, prolonged QT

Adres do korespondencji:

lek. Zuzanna Rymarczyk
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej
ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa
tel.: 22 502 11 44, faks: 22 502 21 42
e-mail: zrymarczyk@wp.pl

interval and prolonged corrected QT interval. 24-hour ECG monitoring may demonstrate potentially dangerous arrhythmias — aside from supraventricular and ventricular premature beats, paroxysmal atrial fibrillation and other tachyarrhythmias may be observed. The analysis of heart rate variability and heart rate turbulence can be considered another tool in the evaluation of cardiovascular mortality risk. Obesity treatment and substantial weight loss reverses many ECG alterations, which are related to regression of structural changes in the heart and improvement in autonomic function. Thus it may have favorable effect in reduction of life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (2), 96–107

Key words: *autonomic nervous system, electrocardiogram, heart rate variability, obesity*

WPROWADZENIE

Udowodniono, że otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu [1]. Patomechanizmy wpływu otyłości na choroby układu sercowo-naczyniowego od wielu lat są przedmiotem zainteresowań naukowców, a szczególnej analizie podlega zapis elektrokardiograficzny (EKG), który u osób z otyłością ujawnia wiele nieprawidłowości [2–4]. Część z nich wydaje się być nieistotna klinicznie, natomiast niektóre odchylenia odzwierciedlają przebudowę mięśnia serca i zaburzenia funkcjonowania miocytów, co zwiększa ryzyko wystąpienia zagrażających życiu arytmii. Wprowadzenie metod wykorzystujących analizę holterowską pozwala na rejestrowanie zaburzeń rytmu i przewodzenia, a badanie zmienności i turbulencji rytmu serca umożliwia ocenę funkcji układu autonomicznego serca i oszacowanie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób otyłych [5].

ROZPOZNAWANIE I EPIDEMIOLOGIA OTYŁOŚCI

Stosowane obecnie kryteria rozpoznawania otyłości opierają się głównie na ocenie wskaźników antropometrycznych [1], a najczęściej stosowanym parametrem w klasyfikacji stanu odżywienia jest wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) [6], który wylicza się według następującego wzoru: $BMI = \text{masa ciała (w kilogramach)} / \text{wzrost (w metrach)}^2$.

Podział stanu odżywienia na podstawie wskaźnika BMI przedstawiono w tabeli 1 [7].

W dużych badaniach epidemiologicznych wykazano również, że parametrem związanym ze zwiększonym

Tabela 1. Podział stanu odżywienia na podstawie BMI (źródło [7])

Kategoria	BMI [kg/m ²]
Niedowaga	< 18,5
Norma	18,5–24,9
Nadwaga	25,0–29,9
Otyłość I stopnia	30,0–34,9
Otyłość II stopnia	35,0–39,9
Otyłość III stopnia	≥ 40

ryzykiem wystąpienia miażdżycy, zawału serca, udaru mózgu, cukrzycy oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest wskaźnik talia–biodro (WHR, *waist-hip ratio*) [8, 9]. Na podstawie wielkości WHR można wyróżnić otyłość androidalną (typową dla mężczyzn — nagromadzenie tkanki tłuszczowej w okolicach brzucha) i otyłość gynoidalną (spotykaną częściej u kobiet — nagromadzenie tkanki tłuszczowej w okolicach ud i pośladków). Wartość WHR nie powinna być większa niż 0,8 u kobiet i 0,94 u mężczyzn.

Dodatkowym parametrem opisującym otyłość brzuszną jest pomiar obwodu pasa. Według zaleceń Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) z 2005 roku wśród osób rasy kaukaskiej obwód pasa powinien być mniejszy niż 94 cm u mężczyzn i 80 cm u kobiet [10]. Otyłość brzuszna jest niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [1, 11, 12], zwykle jednak współistnieje z innymi czynnikami ryzyka miażdżycy. Współistnienie otyłości brzusznej, zaburzeń węglowodanowych, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych zostało zdefiniowane jako zespół metaboliczny [10].

Warto pamiętać, że omówione wyżej parametry antropometryczne są różne u osób różnych ras oraz że mimo swojej prostoty i użyteczności są jedynie wskaźnikami przybliżonymi, ponieważ mogą nie odzwierciedlać faktycznej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie. Nowsze i bardziej dokładne metody oceny zawartości tłuszczu, takie jak: bioimpedancja elektryczna ciała, rentgenowska absorpcjometria podwójnej energii, tomografia komputerowa z oceną planimetryczną, rezonans magnetyczny, metody ultrasonograficzne oraz izotopowe stosowane są obecnie jedynie podczas badań naukowych [13–15].

Od dawna wiadomo, że otyłość jest problemem zdrowotnym, który dotyczy nie tylko państw wysoko rozwiniętych, ale także rozwijających się. Z raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*)

z 2012 roku, obejmującego 34 wysoko rozwinięte gospodarczo państwa świata, wynika, że otyłość dotyka ok. 18% dorosłej populacji tych krajów. Najczęściej obserwowana jest w Stanach Zjednoczonych (u ok. 35% populacji), a najrzadziej w Indiach (u 2,1% dorosłych osób). W Polsce otyłość dotyczy coraz większej grupy osób, a ostatnie badania wskazują, że występuje ona już u 15,8% mężczyzn i 16,8% kobiet [11].

PATOFIZJOLOGIA ZWIĄZKU OTYŁOŚCI Z CHOROBYMI UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO ROLA AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO

Tkanka tłuszczowa spełnia nie tylko rolę magazynu energii, ale jest również miejscem produkcji wielu czynnych biologicznie substancji. Należą do nich adipokiny (leptyna, adiponektyna, rezystyna, omentyna), hormony, cytokiny i inne substancje o charakterze prozapalnym i wazoaktywnym [16]. Adiponektyna i omentyna zmniejszają ryzyko rozwoju insulinooporności i pełnią funkcję ochronną przed rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego, natomiast czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interleukina 6 (IL-6), inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*), leptyna, rezystyna i wisfatyna uczestniczą w mechanizmach prowadzących do rozwoju insulinooporności z wtórnymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, do uszkodzenia śródbłonna, zwiększenia aktywności pozakrzepowej oraz do rozwoju nadciśnienia tętniczego i miażdżycy [17].

Na podstawie przeprowadzonych badań, w których oceniano stężenie norepinefryny, epinefryny i ich metabolitów w osoczu osób otyłych uważa się, że w przebiegu otyłości dochodzi do zaburzeń funkcji obu składowych autonomicznego układu nerwowego (AUN). Większość wyników badań wskazuje na zwiększoną aktywność części współczulnej (SNS, *sympathetic nervous system*) w stanie podstawowym, z nieprawidłowo niską reakcją tej składowej na zastosowane bodźce stymulujące, oraz zmniejszenie aktywności przywspółczulnego układu nerwowego [18, 19]. Współlistniejące z otyłością hiperinsulinemia i insulinooporność są również udowodnionymi czynnikami zwiększającymi aktywność układu współczulnego [20, 21]. Wydaje się, że kluczową rolę w tej zależności może odgrywać hiperleptynemia. Leptyna powoduje upośledzenie funkcji śródbłonna naczyń i zwiększa niekorzystne działanie angiotensyny II na ciśnienie tętnicze krwi. Wang i wsp. [22] na podstawie przeprowadzonych przez siebie badań eksperymentalnych na myszach opi-

sali zależność między zwiększeniem aktywności układu współczulnego a hiperleptynemią, stwierdzając zmniejszenie wazodylatacji zależnej od śródbłonna oraz zwiększenie odpowiedzi wazokonstrykcyjnej na angiotensynę II przy parenteralnym podawaniu leptyny. W licznych badaniach udowodniono związek między hiperleptynemią i hiperinsulinemią a wtórnym do zwiększenia aktywności układu autonomicznego występowaniem nadciśnienia tętniczego [21, 23, 24]. Pobudzenie układu współczulnego związane jest z również upośledzeniem odruchu z baroreceptorów tętniczych, którego zadaniem jest przeciwdziałanie nadmiernym zmianom ciśnienia tętniczego przy zmianach pozycji ciała. Pobudzenie lub odciążenie baroreceptorów skutkuje zmianą częstości rytmu serca. Upośledzenie odruchu z baroreceptorów u pacjentów z otyłością wykazano między innymi w pracach autorów włoskich w latach 90. XX wieku [18, 25]. Wydaje się, że jest ono spowodowane przez insulinooporność i hiperleptynemię (wpływ leptyny na jądro pasma samotnego w podwzgórzu oraz na neurony przodomózgowia), zaburzenia wydzielania adiponektyny czy też działanie wolnych kwasów tłuszczowych i greliny [26, 27].

Stwierdzono również korelację między wysokimi stężeniami leptyny a zwiększeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, przerostem mięśnia serca oraz gorszym rokowaniem u pacjentów z niewydolnością serca [28, 29]. Podobną korelację z wczesnym rozwojem i ciężkim przebiegiem chorób układu sercowo-naczyniowego wykazano dla podwyższonych stężeń rezystyny [30].

ZMIANY W EKG U PACJENTÓW Z NADWAGĄ I OTYŁOŚCIĄ

Badania przeprowadzone przez Franka i wsp., Fraleya i wsp. oraz Alperta i wsp. wskazują na częstą obecność różnych nieprawidłowości w EKG u chorych z nadmiarem tkanki tłuszczowej (tab. 2) [2–4]. Obserwowane są zarówno zmiany nieistotne klinicznie, jak i te, mogące być przyczyną wystąpienia zagrażających życiu arytmii [31]. Przeprowadzone badania kliniczne dowodzą, że część odchyleń w EKG ulega regresji po redukcji masy ciała, niezależnie od zastosowanej metody leczenia otyłości [32]. Wpływ otyłości na wystąpienie nieprawidłowości w spoczynkowym EKG [3, 4, 33] związany jest z kilkoma czynnikami, do których należą:

- zmiany strukturalne serca, np. przerost mięśnia komór lub powiększenie przedsionków [3, 4, 33];
- upośledzenie właściwości elektrycznych kardiomiocytów, w szczególności zaburzenia repolaryzacji

Tabela 2. Typowe zmiany w spoczynkowym EKG u osób otyłych (na podstawie [2–4])

EKG	Zmiany u osób otyłych	Uwagi
Rytm	Wzrost częstości rytmu serca proporcjonalnie do zwiększenia masy ciała (śr. 63,62/min + 0,076/min przy zwiększeniu masy ciała o 1%), w większości przypadków w zakresie prawidłowej częstości serca	Dominujący prawidłowy rytm zatokowy Tachykardia zatokowa < 0,5% osób Bradykardia zatokowa u 0–19% osób (śr. < 5%)
Oś serca	Odchylenie w lewo w obrębie wartości prawidłowych (o 1,8° przy zwiększeniu masy ciała o 10%)	Średnio 28 ± 14° Sinistrogram patologiczny u 0,7% osób
Załamek P	Przesunięcie osi w lewo w obrębie wartości prawidłowych Pogłębienie ujemnej fazy załamka P w odprowadzeniu V1	Średnio 33 ± 16° Średnio -0,02 ± 0,007 mm × s (>-0,04 mm × s u 18% osób)
Odstęp PR	Wydłużenie czasu trwania załamka P w odprowadzeniu II Wydłużenie w zakresie wartości prawidłowych (+0,05 ms przy zwiększeniu masy ciała o 1%)	> 110 ms u 24% osób PR > 200 ms u 3,2% osób
Zespół QRS	Poszerzenie zespołów QRS u osób otyłych w porównaniu grupą kontrolną (0,067 + 3,1 × 10 ⁻⁵ przy zwiększeniu masy ciała o 1%) Niski woltaż zespołów QRS (< 5 mm w odprowadzeniach kończynowych, < 10 mm w odprowadzeniach przedsercowych) Cechy przerostu lewej komory	0,09–0,12 s u 6,7% osób U 3,9–11% osób, w zależności od stopnia otyłości Zmiennie w zależności od stosowanych kryteriów Największa czułość — iloczyn i wskaźnik Cornell
Odstęp QTc	Wydłużenie 0,40 + 1 × 10 ⁻⁴ (przy zwiększeniu masy ciała o 1%)	Istotne wydłużenie QTc u 28,3% osób
Odcinek ST	Niespecyficzne zmiany ST	U 11% osób
Załamek T	Splaszczenie/odwrócenie załamka T w odprowadzeniach znad ściany dolnej i bocznej Odwrócenie załamka T w odprowadzeniu III Przesunięcie osi w lewo w obrębie wartości prawidłowych	29–58% osób otyłych v. 1–2% osób szczupłych 28% osób otyłych v. 21% osób szczupłych Średnio 35 ± 17°

spowodowane nieprawidłowym działaniem kanałów jonowych w związku z akumulacją tłuszczu w kardiomiocytach [34];

- zmiany w budowie ciała spowodowane otyłością (głównie wysokie ustawienie przepony w wyniku nadmiaru wisceralnej tkanki tłuszczowej), które wpływają na bardziej poziome położenie serca w klatce piersiowej i jego przesunięcie w lewą stronę, co jest potencjalną przyczyną zmiany osi elektrycznej w zapisie EKG;
- nagromadzenie tkanki tłuszczowej w ścianie klatki piersiowej oraz bezpośrednio w okolicy przedsercowej, które wpływa na zmniejszenie woltażu zespołów QRS w odprowadzeniach przedsercowych, związane z redukcją sygnału elektrycznego [2–4, 33].

W grupie pacjentów z otyłością w EKG spoczynkowym zwykle stwierdza się rytm zatokowy prawidłowo częsty (tj. 60–100/min), a jego częstość zwiększa się w zależności od stopnia otyłości (63,6/min + 0,076/min przy zwiększeniu masy ciała o 1%) [2]. W tym samym opraco-

waniu spoczynkową tachykardię lub bradykardię zatokową stwierdzono u odpowiednio 0,5 i 5% badanych osób [2]. Kolejne zespoły badaczy wykazały, że w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, częstość rytmu serca w spoczynkowym EKG u osób z otyłością olbrzymią jest nieznamiennie wyższa i również nie przekracza ustalonych norm dla częstości prawidłowego rytmu zatokowego (79 v. 78/min) [4, 33].

Typową nieprawidłowością w obrazie EKG u osób otyłych jest odchylenie w lewo osi elektrycznej załamków P, zespołów QRS oraz załamków T (odpowiednio 33 v. 46°, 28 v. 52°, 35 v. 48°), co wiąże się najprawdopodobniej ze wspomnianym wyżej zmienionym położeniem serca w klatce piersiowej. Obserwacja pacjentów w trakcie leczenia wykazała, że oś elektryczna serca normalizuje się wraz ze zmniejszeniem masy ciała [32, 33].

W otyłości obserwuje się także poszerzenie i pogłębienie ujemnej fazy załamka P w odprowadzeniu V1 (śr. -0,02 ± 0,007 mm × s v. -0,0058 ± 0,0004 mm × s u osób szczupłych) oraz zwiększoną dyspersję załamka P,

co może być związane z poszerzeniem wymiarów obu przedsionków i co skutkuje częstszym występowaniem migotania przedsionków [35]. Udowodniono, że redukcja masy ciała będąca wynikiem operacji bariatrycznych wpływa na zmniejszenie częstości występowania dyspersji załamka P, a w konsekwencji może zmniejszać zagrożenie tą arytmia [36]. W doniesieniu Alperta i wsp. [32] zmniejszenie amplitudy ujemnej fazy załamka P w odprowadzeniu V1 w trakcie leczenia otyłości nie wiązało się ze zmniejszeniem rozmiaru lewego przedsionka w kontrolnym badaniu echokardiograficznym. Wysunięto zatem hipotezę, że zmiany EKG są związane z dysfunkcją rozkurczową lewej komory i ze wzrostem ciśnienia w lewym przedsionku [37]. Wydłużenie czasu trwania załamka P i występowanie szerokich dwubarwnych załamków P opisywanych w tej grupie chorych może także wynikać z zaburzeń przewodzenia międzyprzedsionkowego spowodowanego akumulacją tłuszczu w przegrodzie międzyprzedsionkowej. Autorzy badań nie opisali jednak częściej występującej w grupie otyłych osób widocznej końcowej fazy ujemnej załamka P w odprowadzeniach II i III, co według wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) jest charakterystyczne dla tego rodzaju zaburzeń przewodzenia [38]. Cechy przerostu prawego przedsionka (amplituda > 2,5 mm w odprowadzeniu II) wystąpiły u 2 spośród 100 otyłych osób i nie były znamienne częstsze niż w grupie osób szczupłych [3, 32].

Częstą nieprawidłowością (obserwowaną u 4–11% osób w zależności od stopnia otyłości) jest obniżenie woltażu zespołów QRS głównie w odprowadzeniach przedsercowych (< 10 mm). W części prac stwierdzono je także w odprowadzeniach kończynowych (< 5 mm) [3, 4]. Zwiększony dystans między sercem a ścianą klatki piersiowej spowodowany akumulacją podskórnej tkanki tłuszczowej oraz nadmiarem tłuszczu nasierdziowego i tkanki tłuszczowej w obrębie klatki piersiowej wpływa na redukcję sygnału elektrycznego odbieranego z powierzchni ciała. Porównując zapisy EKG z obrazami echokardiograficznymi stwierdzono, że redukcja woltażu zespołów QRS jest przyczyną zmniejszonej czułości EKG w rozpoznawaniu przerostu mięśnia lewej komory [3]. Po zredukowaniu masy ciała obserwuje się wzrost woltażu zespołów QRS w odprowadzeniach przedsercowych.

Przerost lewej komory u chorych z otyłością olbrzymią rozpoznawany jest w badaniu echokardiograficznym u ok. 56% [39] pacjentów. Nierzadko obserwowane są również cechy przerostu lewej komory w EKG (u 9–25%

Tabela 3. Kryteria przerostu lewej komory według Romhilita-Estesa (≥ 5 pkt.) (źródło [41])

Kryteria elektrokardiograficzne	Punktacja
Kryteria woltażu (spełnione którekolwiek):	
• R lub S w odprowadzeniach kończynowych ≥ 20 mm	3
• S w odprowadzeniu V1 lub V2 ≥ 30 mm	
• R w odprowadzeniu V5 lub V6 ≥ 30 mm	
Zmiany ST-T typowe dla przeciążenia lewej komory:	
• u pacjentów leczonych naparstnicą	3
• u pacjentów nieleczonych naparstnicą	1
Cechy przerostu lewego przedsionka	3
Odchylenie osi w lewo (QRS –30° lub więcej)	2
Szerokość QRS ≥ 0,09 s	1
Czas do szczytu R w odprowadzeniu V5 lub V6 (> 0,05 s)	1

pacjentów — w zależności od przyjętych kryteriów) [4]. W ocenie przerostu lewej komory u osób otyłych najlepiej posługiwać się wskaźnikiem Cornell (suma amplitudy załamka S w V3 i załamka R w odprowadzeniu aVL) lub iloczynem Cornell (iloczyn czasu trwania zespołu QRS i sumy amplitudy załamka R w odprowadzeniu aVL i załamka S w odprowadzeniu V3 w mm × ms). Wykazano, że czułość tych parametrów w rozpoznawaniu przerostu lewej komory jest podobna w grupie osób otyłych i nieotyłych, w przeciwieństwie do wskaźnika Sokolowa-Lyona, który charakteryzuje się istotnie mniejszą czułością u pacjentów otyłych [40].

Przydatność wskaźnika Cornell oraz skali Romhilita-Estesa [41] (tab. 3) w rozpoznawaniu przerostu mięśnia lewej komory serca potwierdzono również w badaniach własnych, jednak czułość obu wymienionych wcześniej metod okazała się niewielka [42].

W EKG u około 7% otyłych osób opisuje się również nieznaczne poszerzenie zespołów QRS ($0,067 + 3,1 \times 10^{-5}$ przy zwiększeniu masy ciała o 1%), zwykle w zakresie górnej granicy normy, co nie ma istotnego znaczenia klinicznego [3, 4, 33].

Najczęściej obserwowane nieprawidłowości dotyczące załamków T to ich spłaszczenie w odprowadzeniach znad ściany dolnej i bocznej, występujące u 29–58% badanych. Przyczyny zaburzeń repolaryzacji są również związane ze zmianą położenia serca w klatce piersiowej — jest ono położone bardziej poziomo i przesunięte w lewo [3, 4, 33]. W grupie osób z otyłością Seyfeli i wsp. zaobserwowali również wydłużenie odstępu QT/QTc, a najdłuższym czasem repolaryzacji cechowali się pacjenci z otyłością brzuszną lub otyłością górnej połowy ciała [35]. W ana-

lizie Franka i wsp. [2] wydłużenie odstępu QTc > 420 ms obserwowano u 28% osób, a powyżej 440 ms — u 7,8% osób. Długość odstępu QTc wyniosła $0,40 + 1 \times 10^{-4}$ przy zwiększeniu masy ciała o 1%. Zmniejszenie przestrzennej i przezściennej dyspersji okresu repolaryzacji mierzonej wskaźnikami QTc-d (dyspersja skorygowanego odstępu QT) i JTc-d (dyspersja skorygowanego odstępu JT) zostało wykazane natomiast przez Russo i wsp. [43] u pacjentów z otyłością olbrzymią po leczeniu chirurgicznym. Podobne wyniki uzyskali inni badacze niezależnie od zastosowanej metody redukcji masy ciała [44–46]. Skrócenie odstępu QT i jego dyspersji, a tym samym zmniejszenie ryzyka groźnych tachyarytmii komorowych, jest jednym z postulowanych czynników, mogących mieć potencjalny, dodatkowy wpływ na poprawę rokowania u osób z otyłością olbrzymią po redukcji masy ciała.

ZABURZENIA RYTMU SERCA U PACJENTÓW Z OTYŁOŚCIĄ

Mechanizmy powstania arytmii w przebiegu otyłości są złożone. Oprócz opisanych wcześniej zmian w obrębie serca, wynikających z nadmiaru tłuszczu w klatce piersiowej, do wyzwolenia arytmii przyczyniają się choroby towarzyszące otyłości, takie jak nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa czy obturacyjny bezdech senny (OBS). Wykazano, że postępująca przebudowa mięśnia serca zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu oraz nagłego zgonu sercowego u osób otyłych [47]. Zaburzenia rytmu serca w otyłości mogą także wynikać ze wzmożonej aktywności układu współczulnego i z dysfunkcyjnego działania kanałów jonowych, zwłaszcza bramkowanych napięciem kanałów potasowych [34].

Do najczęściej stwierdzanych i zazwyczaj niegroźnych arytmii u osób otyłych należą nadkomorowe (u ok. 90%) i komorowe (u ok. 60%) pojedyncze pobudzenia przedwczesne. Najczęstszym typem tachyarytmii jest natomiast występujący u około 2% badanych osób napaadowy częstoskurcz nadkomorowy [48]. Otyłość jest również niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia migotania przedsionków, a ryzyko wystąpienia tej arytmii u osób otyłych zwiększa się o około 50% [49, 50]. Migotanie przedsionków, będące czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca oraz wystąpienia zakrzepowo-zatorowego udaru mózgu, istotnie zwiększa częstość zgonów w grupie osób z otyłością [49–51]. Ryzyko wystąpienia migotania przedsionków wzrasta już u osób z nadwagą i jest proporcjonalne do wysokości BMI [52]. Wyrażany jest pogląd, że istotną rolę w patogenezie migotania przedsionków

spełnia nasierdziowa tkanka tłuszczowa, która jest źródłem cytokin i czynników zapalnych, mogących wpływać na przebudowę mięśnia przedsionków oraz na rozwój niewydolności serca, co sprzyja generowaniu i utrwaleniu arytmii [53]. Nie jest do końca pewne, która z adipokin lub cytokin może być odpowiedzialna za efekt arytmogenny. Najprawdopodobniej jest to leptyna [54], choć niektórzy autorzy wyrażają pogląd przeciwny, dowodząc, że leptyna ma potencjalnie ochronny wpływ na serce, a powstawanie zaburzeń rytmu serca tłumaczą hamującym wpływem innych cytokin na działanie tej adipokiny [55].

Jak wspomniano powyżej komorowe zaburzenia rytmu serca występują przede wszystkim pod postacią pojedynczych pobudzeń przedwczesnych i najczęściej są arytmia łagodną [31, 56]. Według Ismozherovej i wsp. [48] w grupie 210 otyłych kobiet w wieku pomenopauzalnym ekstrasystolie komorowe występowały u 58,5% badanych. W stosunku do osób z prawidłową masą ciała ryzyko wystąpienia licznych ekstrasystolii komorowych było u osób otyłych prawie dwukrotnie większe, a współwystępowanie niewydolności serca lub choroby wieńcowej zwiększało to ryzyko jeszcze 3–4 krotnie [48]. Ryzyko wystąpienia złożonych arytmii komorowych wzrasta przy obecności strukturalnych zmian w sercu [47, 56].

Leczenie arytmii u osób otyłych nie odbiega od terapii stosowanej w populacji ogólnej. Szczególną uwagę należy zwrócić na właściwe leczenie chorób towarzyszących otyłości, przede wszystkim nadciśnienia tętniczego i obturacyjnego bezdechu sennego [47]. W sytuacjach koniecznych oprócz farmakoterapii należy rozważyć leczenie inwazyjne arytmii — wszczepienie stymulatora lub kardiowertera-defibrylatora lub też zastosowanie ablacji podłoża arytmii. U pacjentów otyłych można napotkać wiele problemów związanych z metabolizmem i farmakodynamiką stosowanych leków antyarytmicznych, których rutynowe dawki mogą być nieskuteczne [57, 58]. Wielu autorów porusza problem odmiennej farmakokinetyki leków w tej grupie pacjentów. Otyłość wiąże się ze wzrostem masy tłuszczowej co wpływa na dystrybucję tkankową leków lipofilnych. Zwiększenie objętości dystrybucji wymaga więc prawdopodobnie także zwiększenia dawki nasycającej. Wpływ na dystrybucję leków ma również zmieniona u osób otyłych objętość minutowa serca i perfuzja tkanek obwodowych.

Badania farmakokinetyki leków antyarytmicznych u osób otyłych wskazują na różnice nie tylko między różnymi grupami leków, ale także w obrębie jednej klasy, co utrudnia ustalenie jednorodnych zasad dawkowania.

Przykładem mogą być leki beta-adrenolityczne, obejmujące grupy leków lipofilnych (propranolol, metoprolol, nebiwolol), hydrofilnych (atenolol, sotalol) czy obojętnych (bisoprolol) [59]. Kolejnym problemem jest ustalenie dawkowania amiodaronu z uwagi na jego zmienną biodostępność, znaczną lipofilność i akumulację w tkankach obwodowych. Naukowcy japońscy wykazali odmienne stężenia tego leku we krwi u osób otyłych [60] i opracowali modele matematyczne pozwalające dostosować dawki leku do masy ciała [61], jednak ani w przypadku amiodaronu, ani innych leków nie zmieniono dotychczas schematów dawkowania w charakterystykach produktów leczniczych, farmakopeach ani w obowiązujących wytycznych. Autorzy wielu prac z dziedziny farmakologii wyrażają pogląd, że konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych leków w tej grupie osób [57–59].

Ponadto skuteczność kardiowersji elektrycznej w leczeniu migotania przedsionków u osób otyłych jest dużo mniejsza niż u pacjentów o prawidłowej masie ciała [62]. Dodatkowo w grupie pacjentów z otyłością olbrzymią i powikłaniami płucnymi istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń oddychania podczas znieczulenia do kardiowersji, nierzadko wymagających wykonania intubacji, która przy zmienionych warunkach anatomicznych może sprawiać szczególne trudności. Można się również spodziewać trudności technicznych oraz większej częstości powikłań w trakcie innych inwazyjnych metod leczenia zaburzeń rytmu. Kluczową rolę w prewencji i terapii arytmii odgrywa zatem leczenie pozwalające zmniejszyć masę ciała. Redukcja masy ciała może prowadzić do regresji zmian strukturalnych w sercu, przywrócenia równowagi funkcjonowania układu autonomicznego serca oraz eliminacji lub zmniejszenia znaczenia towarzyszących czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i OBS.

METODY BADANIA AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO W POPULACJI OGÓLNEJ I U OSÓB OTYŁYCH

W licznych badaniach wykazano, że otyłość charakteryzuje się zaburzeniem funkcji współczulnego i przywspółczulnego układu nerwowego, oraz że brak równowagi między składowymi AUN może być jednym z ważniejszych czynników predysponujących do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [19, 63, 64]. Ocena funkcji AUN w populacji ogólnej i w populacjach różnych grup chorych początkowo opierała się na ozna-

czeniu neuroprzekazników i ich metabolitów [20, 21]. Metody biochemiczne są wciąż wykorzystywane, ale ze względu na koszty i trudności metodologiczne znacznie częściej wykorzystuje się proste (ocena częstości rytmu serca) lub bardziej skomplikowane (ocena zmienności i turbulencji rytmu serca) metody oparte na technice EKG.

W warunkach fizjologicznych częstość rytmu serca warunkowana jest prawie wyłącznie napięciem obu składowych AUN. Czynnikiem wpływającym na zmienność częstości rytmu serca są także rytm oddechowy, wahania ciśnienia tętniczego krwi, niektóre emocje, bodźce bólowe, wysiłek fizyczny, stany chorobowe związane z podwyższeniem temperatury ciała, choroby tarczycy, obecność cukrzycy czy zawału serca [65].

Powszechnie stosowaną, ale niedoskonałą metodę oceny AUN układu sercowo-naczyniowego zaproponował w latach 70. XX wieku Ewing. W testach tych, zwanych baterią Ewinga, oceniano zmienność rytmu serca lub ciśnienia tętniczego podczas próby Valsalvy, testu pionizacji oraz testu izometrycznego skurczu ramienia [66, 67]. Aktualnie baterię Ewinga stosuje się przede wszystkim w ocenie występowania cukrzycowej neuropatii autonomicznej, może być jednak również przydatna w ocenie dysfunkcji układu autonomicznego związanej z otyłością. Należy pamiętać, że wykorzystanie testów Ewinga spotyka się z krytyczną opinią ze względu na niską czułość i małą powtarzalność stosowanych metod [68]. Innym badaniem wykorzystywanym do wykazania dysfunkcji układu autonomicznego może być ocena odruchu z baroreceptorów szyjnych [18, 25].

Pod koniec ubiegłego wieku opracowano i poddano weryfikacji klinicznej technikę zwaną analizą zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*), której dokonuje się na podstawie analizy krótkotrwałych (optymalnie 5-min) lub długotrwałych (24-h) zapisów akcji serca [5]. Spośród licznych odmian HRV najczęściej używane w praktyce klinicznej oraz w opracowaniach naukowych są metody oparte na analizie parametrów czasowych (*time-domain methods*) oraz parametrów częstotliwościowych (widmowych, spektralnych) (*frequency-domain methods*). Analiza w dziedzinie czasu opiera się na ocenie różnych parametrów wynikających z analizy kolejnych odstępów RR (czyli odstępów NN, *normal-normal*) w zapisie EKG. Wartości odstępów NN mogą być również przedstawiane w postaci geometrycznej lub graficznej. Najczęściej stosowanym parametrem geometrycznym jest indeks trójkątny HRV. Stosowane obecnie parametry analizy czasowej HRV przedstawiono w tabeli 4. Reko-

Tabela 4. Parametry analizy czasowej HRV (źródła [5, 69])

Parametr	Jednostki	Interpretacja wpływu składowych układu autonomicznego
SDNN — odchylenie standardowe czasu trwania wszystkich odstępów NN w badanym przedziale czasu	[ms]	Współczulny i przywspółczulny
SDANN — odchylenie standardowe średnich wartości odstępów NN mierzonych w kolejnych 5-minutowych przedziałach czasu	[ms]	Współczulny
SDNNI — wskaźnik SDNN; średnia z odchyleń standardowych kolejnych odstępów NN z kolejnych 5-minutowych okresów badania	[ms]	Współczulny
rMSSD — pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami NN w badanym okresie	[ms]	Przywspółczulny
pNN50 — odsetek odstępów NN różniących się od sąsiednich o ponad 50 ms w stosunku do liczby wszystkich odstępów NN w badanym okresie	(%)	Przywspółczulny

mendowanymi do powszechnego użycia wskaźnikami domeny czasowej są następujące parametry: odchylenie standardowe czasu trwania wszystkich odstępów NN w badanym przedziale czasu (SDNN, *standard deviation of all normal RR intervals*), wskaźnik trójkątny HRV, odchylenie standardowe średnich wartości odstępów NN mierzonych w kolejnych 5-minutowych przedziałach czasu (SDANN, *standard deviation of 5 minute means of RR intervals*) i pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami NN w badanym okresie (rMSSD, *root mean square successive difference*). Dwie pierwsze zmienne odzwierciedlają całkowitą zmienność rytmu serca w ciągu całej doby, SDANN — długotrwałą, a rMSSD krótkotrwałą składową HRV [5, 69].

Drugim rodzajem analizy HRV jest metoda częstotliwościowa (widmowa) [5]. W metodzie tej ocenie podlega wielkość widma cyklicznych oscylacji czasu trwania kolejnych odstępów NN uzyskiwanych przy użyciu analizy Fouriera lub metody autoregresji. Wyróżnia się następujące pasma widma: ultra niskie (ULE, *ultra-low frequency*), bardzo niskie (VLE, *very low frequency*), niskie (LF, *low frequency*) i wysokie (HF, *high frequency*) częstotliwości. Przyjmuje się, że pasmo HF odzwierciedla aktywność nerwu błędnego, natomiast interpretacja znaczenia pasma LF jest niejednoznaczna — może ono być markerem pobudzenia układu współczulnego lub stanowić odzwierciedlenie aktywności obu składowych układu autonomicznego. Stosunek LF/HF jest uważany przez większość badaczy za odzwierciedlenie równowagi współczulno-przywspółczulnej [5]. Wykazano, że między parametrami analizy czasowej i częstotliwościowej zachodzą istotne korelacje, dlatego oba typy analizy HRV nie tylko się uzupełniają, ale mogą być stosowane zamiennie [5].

Inną metodą oceny AUN serca przypominającą ocenę HRV jest badanie turbulencji rytmu serca (HRT, *heart rate*

turbulence) [70]. W technice tej określa się różnice między odstępami RR bezpośrednio przed, jak i po wystąpieniu przedwczesnego pobudzenia komorowego (VPB, *ventricular premature beat*). W warunkach fizjologicznych po VPB następuje początkowo przyspieszenie, a następnie zwolnienie czynności serca, czego obrazem elektrokardiograficznym jest skrócenie i wydłużenie odstępów RR. Powyższe zmiany obserwowane są w okresie 15–20 pobudeń po VPB [71]. Turbulencja rytmu serca jest związana z występowaniem odruchu z baroreceptorów szyjnych w odpowiedzi na krótkotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego w okresie przerwy poekstrasystolicznej po VPB [72]. Parametrami wykorzystywanymi w opisie HRT jest początek turbulencji (TO, *turbulence onset*) i nachylenie turbulencji (TS, *turbulence slope*). Wartości prawidłowe wynoszą: dla TO mniej niż 0%, a dla TS ponad 2,5 ms/odstęp RR. Wykazano, że ocena HRT może być użyteczna w ocenie funkcji AUN serca w przebiegu różnych stanów chorobowych. Udowodniono, że nieprawidłowa HRT pozwala zidentyfikować pacjentów wysokiego ryzyka zgonu po zawale serca oraz z przewlekłą niewydolnością serca [70, 71, 73]. Nieprawidłową HRT stwierdzono także w cukrzycy, twardzinie układowej oraz w tętniczym i przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym [74–76]. Niewiele natomiast wiadomo o HRT u pacjentów z otyłością olbrzymią.

Zaskakujący może wydawać się fakt, że w obliczu dysfunkcji układu autonomicznego nie stwierdzono w omawianych wyżej badaniach oceniających zapisy spoczynkowego EKG większego odsetka otyłych osób z tachykardią zatokową. Należy jednak zauważyć, że badanie spoczynkowe EKG rejestruje pracę serca w krótkim okresie. Napięcie poszczególnych składowych AUN podlega wahaniom w ciągu doby: w ciągu dnia dominuje aktywność współczulna, zaś w godzinach nocnego od-

poczynku — odpowiedź przywspółczulna. Upośledzenie aktywności przywspółczulnego układu nerwowego nie musi więc skutkować występowaniem ciągłej tachykardii, którą zarejestrowałoby spoczynkowe badanie EKG.

Holterowskie metody oceny HRV wiążą się z analizą wielogodzinnego zapisu EKG i umożliwiają ujawnienie zmian aktywności obu składowych autonomicznego układu nerwowego występujących w ciągu doby. Monitorowanie EKG metodą Holtera w czasie snu pozwala także zredukować wpływ czynników zewnętrznych mających wpływ na funkcję AUN. Jest to niewątpliwa перевага tych metod nad spoczynkowym zapisem EKG [5].

OCENA UKŁADU AUTONOMICZNEGO SERCA U OSÓB OTYŁYCH PRZEZ POMIAR ZMIENNOŚCI RYTMU SERCA

W latach 80. XX wieku przedstawiono wiele dowodów potwierdzających wpływ zaburzeń funkcji AUN na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, w szczególności na zwiększenie ryzyka nagłego zgonu w przebiegu złośliwej arytmii komorowej. Pionierskim badaniem w tym zakresie było opracowanie Wolfa i wsp. [77], w którym wykazano związek między obniżeniem HRV i zwiększeniem śmiertelności wśród pacjentów z ostrym zawałem serca. Opracowanie metodyki oceny HRV przez Akselrod i wsp. [78] przyczyniło się do powstania wielu badań, w których potwierdzono, że zmniejszenie HRV jest niezależnym predyktorem zgonu u pacjentów po przebytych zawałach serca [79, 80]. Upośledzona HRV u chorych z zawałem serca jest skutkiem wzmożonej aktywności układu współczulnego i dysfunkcji układu przywspółczulnego. Podobne zaburzenia równowagi współczulno-przywspółczulnej zachodzą u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Upośledzenie HRV jest obserwowane zwłaszcza u chorych z nadciśnieniowym przerostem lewej komory [81, 82].

W badaniach epidemiologicznych udokumentowano wzrost ryzyka nagłego zgonu sercowego u osób otyłych bez towarzyszących typowych czynników ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Udowodniono również, że otyłość jest związana z dysfunkcją AUN niezależnie od współistnienia cukrzycy czy nadciśnienia tętniczego [83, 84]. Częste u osób otyłych współistnienie dodatkowych czynników predysponujących (OBS, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) nasila jeszcze ryzyko wystąpienia arytmii. Valencia-Flores i wsp. [85] wykazali, że obecność OBS u pacjentów z otyłością ol-

brzymią wiąże się z występowaniem przede wszystkim arytmii komorowej, której nasilenie wyraźnie zależy od ciężkości OBS mierzonej wskaźnikiem bezdechów i nasileniem nocnej hipoksemii.

W licznych doniesieniach oceniających funkcję AUN w odniesieniu do masy ciała udowodniono, że aktywność tego układu jest zależna od wielkości BMI. W pracy Koenig i wsp. [86] dotyczącej osób z prawidłową masą ciała wartość BMI była odwrotnie proporcjonalna do wielkości wskaźników pNN50 i rMSSD, które są uznawane za marker aktywności przywspółczulnej. W badaniu obejmującym ponad 1400 zdrowych i najczęściej nieotyłych osób populacji koreańskiej Yi i wsp. [87] wykazali, że parametrami, które najlepiej korelują ze wskaźnikami HRV są WHR i procent tkanki tłuszczowej w organizmie.

Obserwacje małych grup chorych wykazały, że BMI i WHR odwrotnie korelują z aktywnością współczulną u pacjentów z nadwagą i otyłością [88]. W badaniach oceniano także zależność innych wskaźników antropometrycznych z parametrami HRV. Wykazano, że u osób otyłych procent tkanki tłuszczowej w organizmie (PBF, *percentage of body fat*) najsilniej korelował z parametrami aktywności przywspółczulnej — pNN50, rMSSD oraz HF [89].

Wpływ dodatkowych czynników modulujących funkcję AUN u osób otyłych potwierdziły badania autorów włoskich i fińskich w zakresie źle kontrolowanego nadciśnienia tętniczego [81, 90] oraz praca Piestrzeniewicz i wsp. [69] dotycząca oceny HRV u otyłych pacjentów z zawałem serca.

Reasumując, wyniki licznych analiz niewątpliwie wskazują na zaburzenia funkcji AUN u pacjentów z otyłością, zwłaszcza z otyłością olbrzymią. Zarówno wyniki HRV, jak i wcześniej wykonywane oznaczenia biochemiczne, potwierdzają wzmożoną aktywność układu współczulnego i depresję układu przywspółczulnego serca.

W wielu badaniach klinicznych potwierdzono, że wpływ redukcji masy ciała prowadzi do poprawy funkcji AUN serca, co przekłada się na zwiększenie całkowitej HRV [91–94]. Poprawa ta występuje niezależnie od sposobu leczenia — pozytywne efekty obserwowano zarówno u pacjentów poddanych operacji bariatrycznej, terapii farmakologicznej, jak i stosujących dietę z ograniczeniem kalorii ze zwiększoną aktywnością fizyczną. Analiza parametrów HRV wskazuje, że zarówno 10-procentowy wzrost, jak i ubytek masy ciała wpływają na zmiany funkcji AUN serca, a zwłaszcza jego składowej przywspół-

czulnej, której aktywność maleje wraz ze wzrostem masy ciała, a zwiększa się w przypadku jej utraty [18, 91].

W badaniach służących ocenie AUN, w których dokonano oznaczenia stężenia neuroprzekazników, oceny odruchu z baroreceptorów oraz pomiaru mięśniowej aktywności nerwów układu współczulnego, również wykazano, że redukcja masy ciała wpływa na zmniejszenie aktywności układu współczulnego [92].

W pracy Kokkinosa i wsp. [93], obejmującej 37 pacjentów z otyłością olbrzymią, po 6 miesiącach od zabiegu bariatrycznego obserwowano zwiększenie czułości odruchu z baroreceptorów tętnicznych, jak również poprawę wskaźników HRV niezależnie od sposobu przeprowadzonej operacji. Podobne wyniki uzyskali badacze amerykańscy [93, 94].

Istotny aspekt praktyczny mają wyniki opublikowane przez Castello i wsp. [95], które potwierdzają, że zwiększenie aktywności fizycznej u otyłych pacjentów poddanych zabiegom bariatrycznym ma dodatkowy wpływ na poprawę parametrów HRV, co powinno skłaniać do dodatkowego zachęcania tych chorych do aerobowego wysiłku fizycznego.

Niewiele natomiast wiadomo o prognostycznym znaczeniu upośledzenia HRV. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, których celem będzie ocena prognostycznego znaczenia HRV w ocenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych.

PODSUMOWANIE

Otyłość wiąże się z występowaniem wielu zmian metabolicznych, które pozostają ze sobą w ścisłym związku i mają wpływ na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych. Charakterystycznym dla otyłości zjawiskiem, wynikającym głównie z towarzyszącej hiperleptynemii i hiperinsulinemii, jest zaburzenie równowagi między funkcją współczulnego i przywspółczulnego AUN, co — jak udowodniono w tej grupie pacjentów — jest istotnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Analiza standardowego EKG pozwala na zidentyfikowanie wielu nieprawidłowości, spośród których na przykład wydłużenie QTc czy dyspersja QT mogą mieć istotne znaczenie w patogenezie arytmii. Metody analizy holterowskiej umożliwiają ocenę HRV, która jest wskaźnikiem zaburzeń AUN. Obniżenie HRV jest predyktorem zwiększonego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zagrażających życiu arytmii i jest uznawana za czynnik ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, szczególnie u pacjentów po przebytych zawale mięśnia serca.

Analiza HRV u pacjentów otyłych może być również przydatna w ocenie rokowania zarówno przed, jak i po leczeniu otyłości. Obecnie leczenie związanych z otyłością chorób układu sercowo-naczyniowego jest analogiczne jak w populacji ogólnej. Z uwagi na udokumentowaną po zmniejszeniu masy ciała redukcję występowania powikłań sercowo-naczyniowych, jednym z pierwszych zadań stojących przed lekarzem powinno być wprowadzenie skutecznej terapii leczenia nadwagi i otyłości, z uwzględnieniem w razie potrzeby metod operacyjnych.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation of obesity. Geneva, 3–5 czerwca 1997.
2. Frank S., Colliver J.A., Frank A. The electrocardiogram in obesity: statistical analysis of 1,029 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 7: 295–299.
3. Fraley M.A., Birchem J.A., Senkottaiyan N., Alpert M.A. Obesity and the electrocardiogram. *Obes. Rev.* 2005; 6: 275–281.
4. Alpert M.A., Terry B.E., Cohen M.V. i wsp. The electrocardiogram in morbid obesity. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 908–910.
5. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
6. Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796–1874) — the average man and indices of obesity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 47–51.
7. World Health Organisation. BMI classification. Global database on body mass index. World Health Organization 2006. Dostępne na: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Data dostępu: 5.05.2014.
8. Van Gaal L., Rillaerts E., Creten W., De Leeuw I. Relationship of body fat distribution pattern to atherogenic risk factors in NIDDM. Preliminary results. *Diabetes Care* 1988; 11: 103–106.
9. Li C., Engstrom G., Hedblad B. i wsp. Sex differences in the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2006; 30: 1775–1781.
10. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Dostępne na: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Data dostępu: 5.05.2014.
11. Obesity Update, OECD (2014), OECD Health Statistics 2014, forthcoming. Dostępne na: www.oecd.org/health/healthdata. Data dostępu: 8.05.2014.
12. WHO: definition. Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva 1999: 1–59.
13. Wąsowski M., Walicka M., Marciniowska-Suchowierska E. Otyłość — definicja, epidemiologia, patogeneza. *Post. Nauk Med.* 2013; 4: 301–306.
14. Cyganek K., Katra B., Sieradzki J. Porównanie pomiarów tkanki tłuszczowej u otyłych pacjentów z zastosowaniem metody bioimpedancji elektrycznej i densytometrycznej. *Diabetol. Prakt.* 2007; 12: 473–478.
15. Soto Gonzalez A., Bellido D., Buno M.M. i wsp. Predictors of the metabolic syndrome and correlation with computed axial tomography. *Nutrition* 2007; 23: 36–45.
16. Calabro P., Yeh E.T. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ. *Subcell. Biochem.* 2007; 42: 63–91.
17. Bastien M., Poirier P., Lemieux I., Despres J.P. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2014; 56: 369–381.

18. Grassi G., Seravalle G., Cattaneo B.M. i wsp. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25 (4 Pt 1): 560–563.
19. Straznicki N.E., Eikelis N., Lambert E.A., Esler M.D. Mediators of sympathetic activation in metabolic syndrome obesity. *Curr. Hypertens. Rep.* 2008; 10: 440–447.
20. Landsberg L. Insulin resistance, energy balance and sympathetic nervous system activity. *Clin. Exp. Hypertens. A.* 1990; 12: 817–830.
21. Landsberg L. Pathophysiology of obesity-related hypertension: role of insulin and the sympathetic nervous system. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 23 (suppl. 1): S1–S8.
22. Wang J., Wang H., Luo W. i wsp. Leptin-induced endothelial dysfunction is mediated by sympathetic nervous system activity. *J. Am. Heart Assoc.* 2013; 2:e000299. doi: 10.1161/JAHA.113.000299.
23. Kalil G.Z., Haynes W.G. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. *Hypertens. Res.* 2012; 35: 4–16.
24. Pieterse C., Schutte R., Schutte A.E. Autonomic activity and leptin in Africans and whites: the SABPA study. *J. Hypertens.* 2014; 32: 826–833.
25. Grassi G., Seravalle G., Colombo M. i wsp. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation* 1998; 97: 2037–2042.
26. Skrapari I., Tentolouris N., Perrea D. i wsp. Baroreflex sensitivity in obesity: relationship with cardiac autonomic nervous system activity. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1685–1693.
27. Canale M.P., Manca di Villahermosa S., Martino G. i wsp. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *Int. J. Endocrinol.* 2013; 2013: 865965. doi: 10.1155/2013/865965.
28. Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J. i wsp. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104: 3052–3056.
29. Leyva F., Anker S.D., Egerer K. i wsp. Hyperleptinaemia in chronic heart failure. Relationships with insulin. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1547–1551.
30. Krecki R., Krzeminska-Pakula M., Peruga J.Z. i wsp. Elevated resistin opposed to adiponectin or angiogenin plasma levels as a strong, independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up. *Med. Sci. Monit.* 2011; 17: CR26–CR32.
31. Messerli F.H., Nunez B.D., Ventura H.O., Snyder D.W. Overweight and sudden death. Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 1725–1728.
32. Alpert M.A., Terry B.E., Hamm C.R. i wsp. Effect of weight loss on the ECG of normotensive morbidly obese patients. *Chest* 2001; 119: 507–510.
33. Eisenstein I., Edelstein J., Sarma R., Sanmarco M., Selvester R.H. The electrocardiogram in obesity. *J. Electrocardiol.* 1982; 15: 115–118.
34. Huang H., Amin V., Gurin M. i wsp. Diet-induced obesity causes long QT and reduces transcription of voltage-gated potassium channels. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013; 59: 151–158.
35. Seyfeli E., Duru M., Kuvandik G., Kaya H., Yalcin F. Effect of obesity on P-wave dispersion and QT dispersion in women. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2006; 30: 957–961.
36. Russo V., Ammendola E., De Crescenzo I. i wsp. Severe obesity and P-wave dispersion: the effect of surgically induced weight loss. *Obes. Surg.* 2008; 18: 90–96.
37. Lavie C.J., Amodeo C., Ventura H.O., Messerli F.H. Left atrial abnormalities indicating diastolic ventricular dysfunction in cardiopathy of obesity. *Chest* 1987; 92: 1042–1046.
38. Grupa Robocza Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny PTK. Zalecenia dotyczące stosowania rozpoznań elektrokardiograficznych. *Kardiol. Pol.* 2010; 68 (supl. 4): S333–S389.
39. Cuspodi C., Rescaldani M., Sala C., Grassi G. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. *J. Hypertens.* 2014; 32: 16–25.
40. Abergel E., Tase M., Menard J., Chatellier G. Influence of obesity on the diagnostic value of electrocardiographic criteria for detecting left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 739–744.
41. Romhilt D.W., Estes E.H., Jr. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am. Heart J.* 1968; 75: 752–758.
42. Domienik-Karłowicz J., Lichodziejewska B., Lisik W. i wsp. Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy in patients with morbid obesity. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2011; 16: 258–262.
43. Russo V., Ammendola E., De Crescenzo I. i wsp. Effect of weight loss following bariatric surgery on myocardial dispersion of repolarization in morbidly obese patients. *Obes. Surg.* 2007; 17: 857–865.
44. Carella M.J., Mantz S.L., Rovner D.R. i wsp. Obesity, adiposity, and lengthening of the QT interval: improvement after weight loss. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1996; 20: 938–942.
45. Mshui M.E., Saikawa T., Ito K., Hara M., Sakata T. QT interval and QT dispersion before and after diet therapy in patients with simple obesity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1999; 220: 133–138.
46. Seyfeli E., Duru M., Kuvandik G., Kaya H., Yalcin F. Effect of weight loss on QTc dispersion in obese subjects. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2006; 6: 126–129.
47. Messerli F.H., Soria F. Ventricular dysrhythmias, left ventricular hypertrophy, and sudden death. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1994; 8 (supl. 3): 557–563.
48. Ismozherova N.V., Andreev A.N., Gavrilova E.I. i wsp. [The frequency and structure of cardiac rhythm disturbances in the women presenting with abdominal obesity during the postmenopausal period]. *Klin. Med. (Mosk.)* 2012; 90: 61–65.
49. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. i wsp. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840–844.
50. Wang T.J., Parise H., Levy D. i wsp. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292: 2471–2477.
51. Huxley R.R., Lopez F.L., Folsom A.R. i wsp. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123: 1501–1508.
52. Guijian L., Jinchuan Y., Rongzeng D. i wsp. Impact of body mass index on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Pac. Clin. Electrophysiol.* 2013; 36: 748–756.
53. Lin Y.K., Chen Y.J., Chen S.A. Potential atrial arrhythmogenicity of adipocytes: implications for the genesis of atrial fibrillation. *Med. Hypotheses* 2010; 74: 1026–1029.
54. Fukui A., Takahashi N., Nakada C. i wsp. Role of leptin signaling in the pathogenesis of angiotensin II-mediated atrial fibrosis and fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013; 6: 402–409.
55. Lin Y.K., Chen Y.C., Huang J.H. i wsp. Leptin modulates electrophysiological characteristics and isoproterenol-induced arrhythmogenesis in atrial myocytes. *J. Biomed. Sci.* 2013; 20: 94.
56. Zemva A., Zemva Z. Ventricular ectopic activity, left ventricular mass, hyperinsulinemia, and intracellular magnesium in normotensive patients with obesity. *Angiology* 2000; 51:101–106.
57. Morrish G.A., Pai M.P., Green B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2011; 7: 697–706.
58. Leykin Y., Miotto L., Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2011; 25: 27–36.
59. Sankaralingam S., Kim R.B., Padwal R.S. The impact of obesity on the pharmacology of medications used for cardiovascular risk factor control. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31: 167–176.
60. Fukuchi H., Nakashima M., Araki R. i wsp. Effect of obesity on serum amiodarone concentration in Japanese patients: population pharmacokinetic investigation by multiple trough screen analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2009; 34: 329–336.
61. Araki R., Yukawa E., Nakashima M.N. i wsp. Population pharmacokinetic investigation for optimization of amiodarone therapy in Japanese patients. *Ther. Drug Monit.* 2011; 33: 750–756.

62. Kistler P.M., Sanders P., Morton J.B. i wsp. Effect of body mass index on defibrillation thresholds for internal cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 370–372.
63. Esler M. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias. *Clin. Auton. Res.* 1992; 2: 133–135.
64. P.J., La Rovere M.T., Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (supl.1): 177–191.
65. Ganong W. Cardiovascular regulatory mechanism. W: Ganong's review of medical physiology. Wyd. 20. Lange Medical Books. Mc Graw-Hill Medical Publishing Division, San Francisco 2001: 574–587.
66. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q. J. Med.* 1980; 49: 95–108.
67. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491–498.
68. Lawrence G.P., Home P.D., Murray A. Repeatability of measurements and sources of variability in tests of cardiovascular autonomic function. *Br. Heart J.* 1992; 68: 205–211.
69. Pięstrzeniewicz K., Luczak K., Lelonek M., Wrancisz J.K., Goch J.H. Obesity and heart rate variability in men with myocardial infarction. *Cardiol. J.* 2008; 15: 43–49.
70. Bauer A., Malik M., Schmidt G. i wsp. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1353–1365.
71. Cygankiewicz I. Heart rate turbulence. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2013; 56: 160–171.
72. Bauer A., Schmidt G. Last piece of the heart rate turbulence puzzle? *Heart Rhythm* 2007; 4: 290–291.
73. Schmidt G., Malik M., Barthel P. i wsp. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390–1396.
74. Balcioglu S., Arslan U., Turkoglu S., Ozdemir M., Cengel A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 890–893.
75. Ciurzynski M., Bienias P., Pruszczyk P. Should patients with connective tissue disease undergo exercise Doppler echocardiography? *Chest* 2010; 138: 1523–1524.
76. Bienias P., Kostrubiec M., Rymarczyk Z. i wsp. Severity of arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension is associated with impairment of heart rate turbulence. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2015; 20: 69–78. doi: 10.1111/anec.12169.
77. Wolf M.M., Varigos G.A., Hunt D., Sloman J.G. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med. J. Aust.* 1978; 2: 52–53.
78. Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A. i wsp. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220–222.
79. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Jr., Moss A.J. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 256–262.
80. Bigger J.T., Jr., Fleiss J.L., Steinman R.C. i wsp. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164–171.
81. Huikuri H.V., Ylitalo A., Pikkujamsa S.M. i wsp. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 1073–1077.
82. Petretta M., Bianchi V., Marciano F. i wsp. Influence of left ventricular hypertrophy on heart period variability in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1299–1306.
83. Kim J.A., Park Y.G., Cho K.H. i wsp. Heart rate variability and obesity indices: emphasis on the response to noise and standing. *J. Am. Board Fam. Pract.* 2005; 18: 97–103.
84. Thayer J.F., Yamamoto S.S., Brosschot J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int. J. Cardiol.* 2010; 141: 122–131.
85. Valencia-Flores M., Orea A., Castano V.A. i wsp. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes. Res.* 2000; 8: 262–269.
86. Koenig J., Jarczok M.N., Warth M. i wsp. Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability — a replication using short term measurements. *J. Nutr. Health Aging* 2014; 18: 300–302.
87. Yi S.H., Lee K., Shin D.G., Kim J.S., Kim H.C. Differential association of adiposity measures with heart rate variability measures in Koreans. *Yonsei Med. J.* 2013; 54: 55–61.
88. Sztajzel J., Golay A., Makoundou V. i wsp. Impact of body fat mass extent on cardiac autonomic alterations in women. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009; 39: 649–656.
89. Poliakova N., Despres J.P., Bergeron J. i wsp. Influence of obesity indices, metabolic parameters and age on cardiac autonomic function in abdominally obese men. *Metabolism* 2012; 61: 1270–1279.
90. Mancia G., Ferrari A., Gregorini L. i wsp. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ. Res.* 1983; 53: 96–104.
91. Hirsch J., Leibel R.L., Mackintosh R., Aguirre A. Heart rate variability as a measure of autonomic function during weight change in humans. *Am. J. Physiol.* 1991; 261 (6 Pt 2): R1418–R1423.
92. Straznicki N.E., Grima M.T., Eikelis N. i wsp. The effects of weight loss versus weight loss maintenance on sympathetic nervous system activity and metabolic syndrome components. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: E503–E508.
93. Kokkinos A., Alexiadou K., Liaskos C. i wsp. Improvement in cardiovascular indices after Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes. Surg.* 2013; 23: 31–38.
94. Maser R.E., Lenhard M.J., Peters M.B. i wsp. Effects of surgically induced weight loss by Roux-en-Y gastric bypass on cardiovascular autonomic nerve function. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2013; 9: 221–226.
95. Castello V., Simoes R.P., Bassi D. i wsp. Impact of aerobic exercise training on heart rate variability and functional capacity in obese women after gastric bypass surgery. *Obes. Surg.* 2011; 21: 1739–1749.