

Wpływ otyłości na zmienność rytmu serca u mężczyzn z zawałem serca

Katarzyna Piestrzeniewicz, Katarzyna Łuczak, Małgorzata Lelonek,
 Jerzy Krzysztof Wranicz i Jan Henryk Goch

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15: 43–49

Streszczenie

Wstęp: Wykazano, że otyłość wpływa na zmienność rytmu serca (HRV). Adipokiny (hormonopodobne peptydy wydzielane przez tkankę tłuszczową) są aktywne biologicznie i oddziałują na układ sercowo-naczyniowy. Celem niniejszej pracy była ocena wpływu otyłości (BMI ≥ 30) i stężenia adipokin (leptyna, adiponektyna i rezystyna) na HRV.

Metody: Stężenie adipokin oznaczono w osoczu chorych z ostrym zawałem serca — u 43 otyłych mężczyzn oraz 38 mężczyzn o prawidłowej masie ciała. Przeprowadzono 24-godzinny zapis EKG metodą Holtera wraz z analizą czasową i częstotliwościową HRV.

Wyniki: Pomiary antropometryczne, stężenie leptyny i rezystyny były istotnie wyższe, zaś stężenie adiponektyny niższe w grupie otyłych mężczyzn w porównaniu z grupą mężczyzn o prawidłowej masie ciała. Parametry analizy czasowej (SDNN, SDANN, SDNN-i, rMSSD, p-NN50 i HF) były obniżone u chorych otyłych, podczas gdy wskaźnik LF/HF był podwyższony. Obwód pasa korelował z parametrami HRV silniej niż wskaźnik masy ciała. Zaobserwowano zależności między parametrami HRV i adipokinami: pomiędzy SDNN i leptyną ($r = -0,32$; $p < 0,001$) oraz rezystyną ($r = -0,26$; $p < 0,05$); SDANN i leptyną ($r = -0,26$; $p < 0,05$) oraz rezystyną ($r = -0,29$; $p < 0,001$); SDNN-i i rezystyną ($r = -0,40$; $p < 0,001$); LF i leptyną ($r = 0,22$; $p < 0,05$); HF i rezystyną ($r = -0,22$; $p < 0,05$); LF/HF i leptyną ($r = 0,46$; $p < 0,001$) oraz rezystyną ($r = 0,44$; $p < 0,001$).

Wnioski: Otyłość wiąże się z zaburzeniami równowagi współczulno-przywspółczulnej — z obniżoną aktywnością układu przywspółczulnego i zwiększoną aktywnością układu współczulnego. Zależność między osoczym stężeniem leptyny oraz rezystyny i parametrami HRV może wskazywać na istnienie związku między stężeniem adipokin i występowaniem zaburzeń autonomicznego układu nerwowego. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 280–286)

Słowa kluczowe: otyłość, zmienność rytmu serca, zawał serca

Wstęp

Za zmienność rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) odpowiada autonomiczny układ nerwo-

wy. Przez ostatnie 2 dekady uważano, że zmniejszona HRV jest czynnikiem wpływającym na wzrost umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, włącznie z nagłą śmiercią sercową [1, 2].

Adres do korespondencji: Dr med. Katarzyna Piestrzeniewicz, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Sterlinga 1/3, 91–425 Łódź, e-mail: kpiestrzeniewicz@tlen.pl

Tłumaczenie: lek. Wojciech Zachalski

W ocenie całodobowych zapisów EKG analiza czasowa zmienności rytmu zatokowego jest lepszą metodą niż analiza częstotliwościowa [3].

Nadmiar tkanki tłuszczowej nie tylko predysponuje do ujawnienia się wielu czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [4], lecz stanowi niezależny czynnik tego ryzyka [5]. Otyłość pogarsza rokowania u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową [6] i zwiększa ryzyko wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych [7]. Okazuje się, że otyłość zaburza czynność autonomicznego układu nerwowego zarówno bezpośrednio, jak i w wyniku działania chorób towarzyszących (m.in. cukrzyca, hiperinsulinemii, dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego) [8–12].

Tkanka tłuszczowa wydziela adipokiny — peptydy hormonopodobne, które wpływają na metabolizm glukozy i lipidów, przebieg reakcji zapalnej oraz wykazują inne działania biologiczne [13]. Ostatnio zwrócono uwagę na rolę adipokin w zmienności rytmu serca. Leptyna, która silnie koreluje ze stopniem otyłości, pobudza współczulny układ autonomiczny [14, 15]. Związek między osoczymym stężeniem leptyny a aktywnością współczulną obserwowano niezależnie od zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie [16]. Uważa się, że zwiększone stężenie leptyny w osoczu może być efektem wybiórczej oporności tkanek na wywoływane przez leptynę uczucie sytości. Tymczasem działanie leptyny stymulujące układ współczulny pozostaje zachowane [17]. Niskiemu osoczewemu stężeniu adiponektyny wywierającej ochronny wpływ na układ sercowo-naczyniowy [18] towarzyszyło przesunięcie równowagi współczulno-przywspółczulnej w kierunku przewagi układu sympatycznego u chorych na cukrzycę typu 2 [19]. Rezystyna to adipokina mająca właściwości potencjalnie aterogenne [20]. Jednak dotychczas nie wykazano jej wpływu na autonomiczny układ nerwowy.

W związku z coraz większym rozpowszechnieniem otyłości i jej szkodliwych następstw spowodowanych zachodnim stylem życia [21] wszystkie aspekty niekorzystnego wpływu otyłości na układ sercowo-naczyniowy stanowią ważne zagadnienie.

Celem badania była ocena wpływu otyłości i wybranych adipokin (leptyny, adiponektyny i rezystyny) na czynność autonomicznego układu nerwowego u chorych z pierwszym zawałem serca.

Metody

Charakterystyka badanej grupy

Z populacji chorych z pierwszym zawałem serca, skutecznie leczonych pierwotną interwencją

wieńcową (TIMI 3, stenoza rezydualna < 30%) do badania włączono 43 otyłych mężczyzn (BMI > 30) oraz, jako grupę kontrolną, 38 mężczyzn z prawidłową masą ciała (BMI < 25), w wieku do 65 lat.

Ostry zawał serca rozpoznawano na podstawie objawów klinicznych, typowych zmian w zapisie EKG i wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego. Kryteria wyłączenia obejmowały stany, które uniemożliwiały przeprowadzenie analizy HRV lub mogłyby istotnie wpływać na HRV: niestabilny stan kliniczny (III–IV klasa wg Killipa), migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy lub pęczka Hisa, czasowa lub stała stymulacja serca, istotna wada zastawkowa serca lub ciężkie nadciśnienie tętnicze. Leczenie farmakologiczne (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, statyny, beta-adrenolityki, inhibitory receptora angiotensyny II, azotany i diuretyki) nie różniło się istotnie w analizowanych grupach.

Projekt badawczy uzyskał akceptację Wewnętrznej Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu.

Pomiary antropometryczne

Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), wyliczany ze wzoru, w którym masa ciała w kilogramach dzielona jest przez wzrost w metrach, podniesiony do potęgi drugiej (kg/m^2), stanowił marker otyłości. Pomiar wzrostu oraz masy ciała wykonywano u osób będących na czczo. Pacjentów określono jako otyłych, gdy BMI przekraczało 30 kg/m^2 , natomiast gdy BMI wynosił poniżej 25 kg/m^2 pacjentów zaliczono do grupy o prawidłowej masie ciała. Obwód pasa zdefiniowano jako najszerzy wymiar mierzony między wyrostkiem mieczykowatym mostka i grzebieniem kości biodrowej.

Analiza zmienności rytmu serca

Dwudziestoczterogodzinny zapis EKG metodą Holtera wykonywano u wszystkich pacjentów w 3. lub 4. dobie zawału serca. Rejestrację przeprowadzono za pomocą cyfrowych, 3-kanalowych rejestratorów firmy Oxford. Umożliwiło to analizę automatyczną i manualną dwóch ortogonalnych odprowadzeń dwubiegunowych (CM V5 i CM V6). Średni czas rejestracji wyniósł $22,8 \pm 1,2$ h. Dodatkowe pobudzenia nadkomorowe, komorowe i artefakty były identyfikowane i manualnie usuwane z zapisów poddawanych interpretacji. Zgodnie z obowiązującymi standardami analizie poddano 24-godzinne zapisy EKG z oceną HRV metodą analizy czasowej i częstotliwościowej, z częstotliwością próbkowania wynoszącą 292 Hz [3].

- Parametry analizy czasowej HRV obejmowały:
- SDNN (*standard deviation of NN*) — odchylenie standardowe od średniej czasu trwania odstępów pomiędzy następującymi po sobie zespołami QRS wywołanymi depolaryzacją węzła zatokowego (NN), w ciągu całej rejestracji, czyli pierwiastek kwadratowy z wariancji; wskaźnik ten odzwierciedla wszystkie cykliczne składowe odpowiedzialne za zmienność rytmu serca w badanym okresie i przedstawia szacunkową, całkowitą HRV, która obejmuje wpływ układu współczulnego oraz przywspółczulnego;
 - SDANN (*standard deviation of averaged NN intervals*) — odchylenie standardowe od średnich odstępów NN w kolejnych 5-minutowych przedziałach; parametr ten określa długoterminowe składowe wpływające na HRV, głównie aktywność układu współczulnego;
 - SDNN indeks (SDNN-i) — średnia z odchyłeń standardowych odstępów NN w kolejnych 5-minutowych przedziałach; określa zmienność zależną od cyklicznych składowych trwających krócej niż 5 minut i odzwierciedla aktywność układu przywspółczulnego;
 - rMSSD (*root mean square of successive differences*) — pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami NN; określa krótkoterminowe składowe HRV, odpowiada aktywności układu przywspółczulnego;
 - p-NN50 (*percentage of NN intervals*) — odsetek różnic pomiędzy kolejnymi NN przekraczających 50 ms względem liczby wszystkich odstępów NN w badanym okresie; stanowi miarę aktywności układu przywspółczulnego.

Parametry analizy częstotliwościowej HRV obejmowały:

- LF (*low frequency*) (0,04–0,15 Hz) — widmo niskiej częstotliwości; wyraża łączny wpływ układu współczulnego i przywspółczulnego;
- HF (*high frequency*) (0,15–0,40 Hz) — widmo wysokiej częstotliwości; wskaźnik aktywności układu przywspółczulnego;
- LF/HF — wskaźnik odzwierciedlający równowagę współczulno-przywspółczulną.

Wartości LF i HF podano jako logarytmy naturalne (ln).

Badania laboratoryjne

W celu oznaczenia osoczowego stężenia adipokin pobierano krew na czczo, w kolejnej dobie od przyjęcia do szpitala. Osocze przechowywano w temperaturze -70°C do momentu przeprowadzenia analizy za pomocą testu immunoenzymatycznego ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*).

Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne wykonywano 2.–3. dnia pobytu w szpitalu, przy użyciu aparatu firmy Sonos 5500, głowicą S3. W celu lepszej wizualizacji endokardium zastosowano technikę obrazowania harmonicznego. Czynność skurczową lewej komory oceniano na podstawie frakcji wyrzutowej lewej komory wyliczanej dwupłaszczyznową metodą Simsona, z projekcji koniuszkowych 4- i 2-jamowych.

Analiza statystyczna

Dane ciągle przedstawiono jako średnią \pm odchylenie standardowe (SD). W przypadkach, gdy badane zmienne nie były zgodne z rozkładem normalnym zastosowano transformację logarytmiczną. Do porównania zmiennych ciągłych wykorzystano dwustronny, niesparowany test *t*-Studenta lub test Manna-Whitneya. Zmienne jakościowe wyrażono w liczbach bezwzględnych oraz jako odsetek pacjentów, do porównania grup użyto testu χ^2 . Zależność pomiędzy danymi klinicznymi i biochemicznymi a parametrami HRV oceniano za pomocą współczynnika korelacji Spearmana. Wartość $p < 0,05$ uznano jako statystycznie istotną. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistica (wersja 5.0).

Wyniki

Charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli 1. Analizowane grupy nie różniły się istotnie pod względem średniej wiekowej chorych, czasu, który upłynął od wystąpienia pierwszych objawów do momentu przyjęcia do szpitala, lokalizacji zawału serca i frakcji wyrzutowej lewej komory. Częstość występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, nikotynizm, dyslipidemia) było zbliżone w obu grupach. Znamienne różnice zaobserwowano jedynie w odsetku chorych ze stężeniem frakcji cholesterolu HDL (HDL-CH) poniżej 40 mg/dl. Pomiar antropometryczny (BMI i obwód pasa) oraz średnie stężenie leptyny i rezystyny w osoczu były istotnie wyższe, a średnie stężenie adiponektyny było istotnie niższe w grupie chorych otyłych (tab. 2).

Dane umieszczone w tabeli 2 pokazują, że w grupie otyłych chorych wartości całkowitej HRV były niższe, na co wskazuje istotnie niższa wartość parametru SDNN, jako skutek redukcji zarówno długookresowej HRV (SDANN), jak i krótkookresowej HRV (SDNN-i). Ponadto w grupie osób otyłych zaobserwowano niższe wartości pozostałych parametrów odzwierciedlających aktywność układu

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy

	Chorzy z BMI > 30 (n = 43)	Chorzy z BMI < 25 (n = 38)	p
Wiek	54,06 ± 7,04	55,26 ± 6,62	NS
Okres od bólu do hospitalizacji [h]	3,93 ± 2,25	4,52 ± 2,60	NS
Zawał ściany przedniej	18 (41,86%)	16 (42,11%)	NS
Fracja wyrzutowa (%)	57,21 ± 8,82	55,63 ± 8,52	NS
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	32,00 ± 1,78	26,63 ± 1,27	< 0,0001
Obwód pasa [cm]	112,16 ± 7,83	88,08 ± 7,21	< 0,0001
Palenie tytoniu	27(62,79%)	24 (63,16%)	NS
Nadciśnienie tętnicze	26 (60,47%)	15 (40,47%)	NS
Skurczowe ciśnienie tętnicze	123,95 ± 10,50	119,73 ± 12,14	NS
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze	75,34 ± 6,93	73,42 ± 8,06	NS
Cukrzyca	13 (30,23%)	7 (18,42%)	NS
Cholesterol frakcji HDL < 40 mg/dl	17 (39,53%)	7 (18,42%)	< 0,05
Dyslipidemia	31 (70,09%)	23 (60,53%)	NS
Leptyna [ng/ml]	44,50 ± 19,01	17,23 ± 14,42	< 0,0001
Rezystyna [ng/ml]	27,26 ± 11,49	15,99 ± 9,09	< 0,0001
Adiponektyna [ng/ml]	7,09 ± 4,36	10,81 ± 6,52	< 0,01

NS — nieistotne statystycznie

Tabela 2. Parametry zmienności rytmu serca w grupie pacjentów z otyłością (BMI > 30) i z prawidłową masą ciała (BMI < 25)

	Chorzy z BMI > 30	Chorzy z BMI < 25	p
SDNN	104,16 ± 26,81	119,49 ± 28,62	< 0,05
SDANN	87,60 ± 23,47	99,05 ± 27,62	< 0,05
SDNN-i	54,57 ± 27,06	67,36 ± 28,10	< 0,05
r-MSSD	33,80 ± 15,16	41,29 ± 16,27	< 0,05
p-NN50	5,36 ± 4,66	7,68 ± 5,25	< 0,05
LF ln	6,34 ± 0,63	6,41 ± 0,62	NS
HF ln	5,25 ± 0,63	5,59 ± 0,53	< 0,01
LF/HF	1,22 ± 0,08	1,15 ± 0,08	< 0,01

przywspółczulnego (rMSSD, p-NN50, HF). Wyższe wartości wskaźnika LF/HF wskazują na przewagę aktywności układu współczulnego u chorych otyłych.

Parametry HRV silniej korelowały z obwodem pasa (SDNN, SDANN, SDNN-i, rMSSD, HF i LF/HF) niż ze wskaźnikiem BMI (SDNN, SDNN-i, LF/HF). Wykazano ujemną korelację między średnim osoczym stężeniem leptyny i rezystyny a SDNN oraz dodatnią zależność między średnim osoczym stężeniem leptyny i rezystyny a wskaźnikiem LF/HF. Stężenie leptyny wpływało na parametry odzwierciedlające głównie aktywność układu współczulnego (SDANN i LF), natomiast rezystyny

zarówno na parametry związane z aktywnością układu współczulnego, jak i przywspółczulnego (SDANN, SDNN-i, HF). Nie wykazano żadnego istotnego związku między stężeniem adiponektyny a parametrami HRV (tab. 3).

Dyskusja

Związek między obniżoną HRV i zwiększonym ryzykiem zgonu, głównie z powodu zaburzeń rytmu serca, u pacjentów po zawale serca analizowano zarówno w mniejszych, jak i w dużych, randomizowanych badaniach klinicznych [1, 2]. Otyłość pogarsza rokowanie pacjentów z chorobą wieńcową [6], może mieć związek z zależnościami między otyłością a czynnością autonomicznego układu nerwowego.

We wcześniejszych pracach wykazano, że otyłość i utrata masy ciała wpływają na HRV [9, 22–25], jednak inni badacze [8, 26, 27] nie zaobserwowali związku między HRV i wskaźnikiem masy ciała. Na podstawie badań eksperymentalnych [28] i klinicznych [9, 29–31] udokumentowano, że otyłości towarzyszy obniżona aktywność układu przywspółczulnego. Wyniki niniejszego badania wydają się potwierdzać tę obserwację, ponieważ parametry SDNN-i, MSSD, p-NN50 i HF były istotnie niższe u otyłych pacjentów niż w grupie kontrolnej. Ponadto wykazano ujemną korelację między pomiarami antropometrycznymi (zwłaszcza obwodem pasa) a parametrami odzwierciedlającymi aktywność układu

Tabela 3. Zależność między parametrami zmienności rytmu serca a pomiarami antropometrycznymi i stężeniem adipokyn

	SDNN	SDANN	SDNN-i	rMSSD	p-NN50	LF	HF	LF/HF
Wskaźnik masy ciała	-0,23***	-0,17	-0,29**	-0,16	-0,06	0,10	-0,20	0,29*
Obwód pasa	-0,30**	-0,26***	-0,40*	-0,24***	-0,17	0,03	-0,32*	0,46*
Leptyna	-0,32*	-0,26***	-0,19	-0,17	-0,02	0,22***	-0,14	0,46*
Rezystyna	-0,26***	-0,29*	-0,40*	-0,15	-0,12	0,07	-0,22***	0,44*
Adiponektyna	0,06	0,10	0,16	0,16	0,01	-0,07	0,05	-0,14

*p < 0,001; **p < 0,01; ***p < 0,05

przywspółczulnego. Sprzeczne wyniki pochodzą z badania przeprowadzonego przez Kim i wsp. [8], którzy wykazali ujemną korelację między r-MSSD i wskaźnikiem talia/biodro ($r = -0,38$; $p < 0,05$).

Mimo że wysokiemu, osoczwemu stężeniu leptyny często towarzyszy aktywacja układu współczulnego, badania dotyczące kinetyki noradrenaliny z zastosowaniem znakowanej noradrenaliny oraz ocena lokalnego zużycia tlenu wykazały zróżnicowanie regionalnej aktywności współczulnego układu nerwowego w stanie otyłości. Sugeruje się również, że aktywacja układu współczulnego „oszczędza” włókna współczulne, unerwiające mięsień sercowy [32]. Jednak wyniki niniejszego badania wskazują na nadmierną aktywność współczulną w otyłości. Świadczą o tym istotnie niższe wartości SDANN u otyłych pacjentów oraz ujemna korelacja pomiędzy SDANN a obwodem pasa, stężeniem leptyny i rezystyny. Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami Rabbia i wsp. [24], którzy zaobserwowali tendencję do niższych wartości SDANN u otyłych osób. Ponadto Karason i wsp. [23] oraz Naut i wsp. [24] wykazali przyrost wartości SDANN po uzyskaniu redukcji masy ciała. Podczas aktywacji układu współczulnego oraz w stanach podwyższonego stężenia krążących katecholamin (niewydolność serca i starzenie się) moc widma zmienności rytmu zatokowego w zakresie niskich częstotliwości jest parametrem, który odzwierciedla głównie aktywność układu współczulnego. Z kolei w stabilnych stanach jest wykładnikiem zsumowanej aktywności układu współczulnego i przywspółczulnego [33]. Zarówno w prezentowanej pracy, jak i w badaniach Rabbia i wsp. [22] nie wykazano istotnych różnic w zakresie wartości LF między grupą pacjentów otyłych i chorych o prawidłowej masie ciała. Jakkolwiek, zgodnie z wynikami Paolisso i wsp. [16], osoczwowe stężenie leptyny wykazuje dodatnią korelację z parametrem LF. Sprzeczne wyniki uzyskał Kim i wsp. [8], którzy zanotowali ujemną zależność pomiędzy parametrem LF i wskaźnikiem talia/biodro.

Zgodnie z poprzednimi doniesieniami [9, 10, 16] u otyłych pacjentów zaobserwowano przesunięcie równowagi współczulno-przywspółczulnej w kierunku przewagi układu współczulnego, które wyraża się wzrostem wskaźnika LF/HF. Stwierdzono również pozytywną korelację między osoczwym stężeniem leptyny a wskaźnikiem LF/HF.

W niniejszym materiale stężenie adiponektyny nie wykazywało związku z żadnym z parametrów HRV. Informacje uzyskane na podstawie innych badań przeprowadzonych wśród chorych na cukrzycę typu 2 sugerują możliwy związek między hipoadiponektynemią i aktywnością układu współczulnego serca. W pracy Wakabayashi i wsp. [19] wykazało ujemną korelację między osoczwym stężeniem adiponektyny i dobowym wskaźnikiem LF/HF. Wyniki uzyskane przez Takahashi i wsp. [35] wskazują na brak korelacji między stężeniem adiponektyny a mocą widma zmienności rytmu zatokowego w zakresie wysokich częstotliwości i wskaźnikiem LF/HF. Jednak scyntygrafia mięśnia sercowego z zastosowaniem metajodobenzylguanidyny ($^{123}\text{I-MIBG}$), analogu guanetydyny, który jest gromadzony w ziarnistościach neuronów noradrenergicznych układu współczulnego, wykazała, że u chorych na cukrzycę typu 2 niskie stężenie adiponektyny korelowało z aktywnością układu współczulnego. Autorzy zaobserwowali zmniejszenie opóźnionego wychwytu oraz wyższy wskaźnik wypłukiwania $^{123}\text{I-MIBG}$ u chorych z niskim stężeniem adiponektyny.

Autorzy nie znaleźli żadnych doniesień, które dotyczyłyby związku między stężeniem rezystyny i parametrami HRV, jednak w prezentowanej grupie stwierdzono taką zależność i jest ona zbliżona do relacji między leptyną a HRV (stężenie rezystyny wykazywało ujemną korelację z parametrami SDNN, SDANN, SDANN-i oraz HF, a dodatnią ze wskaźnikiem LF/HF). Próby wytłumaczenia tych wyników skierowały zainteresowania autorów na badania dotyczące hiperrezystynemii, jej związku z cytokinami [36], wpływu reakcji zapalnej na autonomiczny układ nerwowy [37–39], a także na możliwe interakcje

między stężeniem rezystyny, reakcją zapalną i aktywnością autonomicznego układu nerwowego. W niniejszej pracy wykazano związek pomiędzy parametrami zmienności rytmu serca a stężeniem rezystyny. W innych badaniach stwierdzono zależność między HRV a stężeniem białka C-reaktywnego [39, 40]. Wobec wcześniejszych doniesień na temat związku między osoczym stężeniem rezystyny i białka C-reaktywnego można sugerować, że proces zapalny leży u podłoża wpływu rezystyny na HRV [41, 42].

Ograniczeniem prezentowanej pracy jest fakt, że u każdego z chorych występowały różne konstelacje czynników mogące wpływać na czynność układu autonomicznego serca. Obniżenie HRV obserwuje się w przebiegu takich schorzeń, jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, dyslipidemia, zwłaszcza gdy ze sobą współwystępują [43]. Niezwykle rzadko otyłe osoby są wolne od tych problemów. Mimo że w grupie pacjentów uczestniczących w badaniu zastosowane leczenie farmakologiczne nie różniło się istotnie pod względem rodzaju przyjmowanych leków, to dawkowanie było indywidualnie modyfikowane, co mogło wpływać na uzyskane wyniki.

Badanie obejmowało wyłącznie mężczyzn, dlatego też wyników nie można odnieść do populacji ogólnej. Rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, które wykazuje dymorfizm płciowy (u kobiet występuje dobrze rozwinięta podskórna tkanka tłuszczowa, natomiast mężczyźni mają więcej tkanki tłuszczowej brzusznej), wpływa na profil ryzyka sercowo-naczyniowego i może oddziaływać na tryb modulacji HRV.

Wnioski

Otyłość wiąże się z zaburzeniami równowagi współczulno-przywspółczulnej — z obniżoną aktywnością układu przywspółczulnego i zwiększoną aktywnością układu współczulnego. Zależność między osoczym stężeniem leptyny oraz rezystyny i parametrami HRV może wskazywać na istnienie związku między stężeniem adipokiny i występowaniem zaburzeń autonomicznego układu nerwowego.

W celu wnikliwej oceny szkodliwego wpływu otyłości na czynność serca przydatne byłoby przeprowadzenie dalszych badań, obejmujących większe grupy pacjentów, z kompleksową oceną autonomicznego układu nerwowego, włącznie z analizą reaktywności baroreceptorów i odpowiedzią HRV na bodźce, jak również zaprojektowanie badań prospektywnych.

Oświadczenie

Autorzy artykułu oświadczają, że nie istnieje żaden konflikt interesów dotyczący niniejszej pracy.

Praca finansowana w ramach grantu naukowego Nr 502-11-205 przyznanego przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

Piśmiennictwo

1. Dreifus L.S., Agarwal J.B., Botvinick E.H. i wsp. (American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee). Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 948–950.
2. Balanescu S., Corlan A.D., Dorobantu M., Gherasim L. Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10: 307–315.
3. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
4. Kannel W.B., Wilson P.W., Nam B.H., D'Agostino R.B. Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 697–701.
5. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M., Castelli W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968–976.
6. Dagenais G.R., Yi Q., Mann J.F.E., Bosch J., Pogue J., Yusuf S. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am. Heart J.* 2005; 149: 54–60.
7. Wolk R., Berger P., Lennon R.J., Brilakis E.S., Somers V.K. Body mass index: a risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with angiographically confirmed coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108: 2206–2211.
8. 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.
9. Muscelli E., Emdin M., Natali A.A. i wsp. Autonomic et hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2084–2090.
10. Amador N., Perez-Luque E., Malacara J.M., Guizar J.M., Paniagua R., Lara S. Leptin and heart sympathetic activity in normotensive obese and non-obese subjects. *Ital. Heart J.* 2004; 5: 29–35.
11. Laederach-Hofmann K., Mussgay L., Ruddle H. Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *J. Endocrinol.* 2000; 164: 59–66.
12. Ziegler D., Zentai C., Perz S. i wsp.; KORA Study Group. Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. *Exp. Clin. Endocrinol. Diab.* 2006; 114: 153–159.
13. Meier U., Gressner A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin. Chem.* 2004; 50: 1511–1525.
14. Haynes W.G. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2002; 2: 311–3118.
15. Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A., Kaye D., Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003; 41: 1072–1079.
16. Paolisso G., Manzella D., Montano N., Gambardella A., Varricchio M. Plasma leptin concentrations and cardiac autonomic nervous system in healthy subjects with different body weights. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 1810–1814.

17. Mark A.L., Coreia M.L., Rahmouni K., Haynes W.G. Selective leptin resistance: A new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1245–1250.
18. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730–1737.
19. Wakabayashi S., Aso Y. Adiponectin concentrations in sera from patients with type-2 diabetes are negatively associated with sympathovagal balance as evaluated by power spectral analysis of heart rate variation. *Diabetes Care* 2004; 27: 2392–2397.
20. Burnett M.S., Lee C.W., Kinnaird T.D. i wsp. The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2005; 182: 241–248.
21. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A. i wsp.; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: An 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.
22. Rabbia F., Silke B., Conterno A. i wsp. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. *Obes. Res.* 2003; 11: 541–548.
23. Karason K., Molgaard H., Wikstrand J., Sjoström L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1242–1247.
24. Nault I., Nadreau E., Paquet C. i wsp. Impact of bariatric surgery-induced weight loss on heart rate variability. *Metabolism* 2007; 56: 1425–1430.
25. Ito H., Ohshima A., Tsuzuki M. i wsp. Effects of increased physical activity and mild calorie restriction on heart rate variability in obese women. *Jpn. Heart J.* 2001; 42: 459–469.
26. Antelmi I., DePaula R.S., Shinzato A.R., Peres C.A., Mansur A.J., Grupi C.J. Influence of age, gender, body mass index and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 381–385.
27. Madsen T., Christensen J.H., Toft E., Schmidt E.B. C-reactive protein is associated with heart rate variability. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2007; 12: 216–222.
28. Van Villet B.N., Hall J.E., Mizelle H.L., Montani J.P., Smith M.J. Jr. Reduced parasympathetic control of heart rate in obese dogs. *Am. J. Physiol.* 1995; 269: 629–637.
29. Peterson H.R., Rothschild M., Weinberg C.R., Fell R.D., McLeish K.R., Pfeifer M.A. Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1077–1083.
30. Zahorska-Markiewicz B., Kuagowska E., Kucio C., Klin M. Heart rate variability in obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1993; 17: 21–23.
31. Piccirillo G., Vetta F., Viola E. i wsp. Heart rate and blood pressure variability in obese normotensive subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998; 22: 741–750.
32. Vaz M., Jennings G., Turner A., Cox H., Lambert G., Esler M. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1997; 96: 3423–3429.
33. Piotrowicz R., Stolarz K. Heart rate variability in essential hypertension. Part IV. The influence of the antihypertensive treatment on heart rate variability in hypertension. *Arterial Hypertension* 2003; 7: 51–57.
34. Wakabayashi S., Aso Y. Adiponectin concentrations in sera from patients with type 2 diabetes are negatively associated with sympathovagal balance as evaluated by power spectral analysis of heart rate variation. *Diabetes Care* 2004; 27: 2392–2397.
35. Takahashi N., Anan F., Nakagawa M. i wsp. Hypoadiponectinemia in type-2 diabetes mellitus in men is associated with sympathetic overactivity as evaluated by cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Metabolism* 2007; 56: 919–924.
36. Lehrke M., Reilly M.P., Millington S.C., Iqbal N., Rader D.J., Lazar M.A. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.* 2004; 1: e45.
37. Sajadieh A., Nielsen O.W., Rasmussen V., Hein H.O., Hansen J.F. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. *J. Intern. Med.* 2006; 260: 377–387.
38. Hamaad A., Sosin M., Blann A.D., Patel J., Lip G.Y., MacFadyen R.J. Markers of inflammation in acute coronary syndromes: Association with increased heart rate and reductions in heart rate variability. *Clin. Cardiol.* 2005; 28: 570–576.
39. Lanza G.A., Sgueglia G.A., Cianflone D. i wsp. SPAI (Stratificazione Prognostica dell'Angina Instabile) Investigators. Relation of heart rate variability to serum levels of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 1702–1706.
40. Psychari S.N., Apostolou T.S., Iliodromitis E.K., Kourakos P., Liakos G., Kremastinos D.T. Inverse relation of C-reactive protein levels to heart rate variability in patients after acute myocardial infarction. *Hellenic J. Cardiol.* 2007; 48: 64–71.
41. Pięstrzeniewicz K., Łuczak K., Komorowski J., Jankiewicz-Wika J., Goch J.H. Relation of C-reactive protein to obesity, adipose tissue hormones and cardiovascular risk factors in men treated with early percutaneous intervention in course of acute myocardial infarction. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2007; 28: 427–432.
42. Al-Daghri N., Chetty R., McTernan P.G. i wsp. Serum resistin is associated with C-reactive protein and LDL cholesterol in type 2 diabetes and coronary artery disease in a Saudi population. *Cardiovasc. Diabetol.* 2005; 4: 10–16.
43. Liao D., Sloan R.P., Cascio W.E., Folsom A.R. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. *Diabetes Care* 1998; 21: 2116–2122.
44. Krotkiewski M., Bjorntorp P., Sjoström L., Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J. Clin. Invest.* 1983; 72: 1150–1162.