

# Postępowanie w chorobach sercowo-naczyniowych u pacjentów z otyłością — stanowisko ekspertów

Piotr Dobrowolski<sup>1\*</sup>, Aleksander Prejbisz<sup>1\*</sup>, Piotr Jankowski<sup>2</sup>, Robert J. Gil<sup>3</sup>, Marcin Grabowski<sup>4</sup>, Aneta I. Gziut-Rudkowska<sup>3</sup>, Krzysztof Narkiewicz<sup>5</sup>, Małgorzata Lelonek<sup>6</sup>, Piotr Rozentryt<sup>7,8</sup>

**Recenzenci:** Agnieszka Kapłon-Cieślicka<sup>9</sup>, Anna Tomaszuk-Kazberuk<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Zakład Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia Narodowy Instytut Kardiologii, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontokardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>3</sup>Klinika Kardiologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Warszawa

<sup>4</sup>I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>5</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>6</sup>Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>7</sup>Katedra Chorób Przewlekłych i Zagrożeń Cywilizacyjnych, SUM, Bytom

<sup>8</sup>III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, SUM, Katowice

<sup>9</sup>I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>10</sup>Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

\*Obaj autorzy w równym stopniu przyczynili się do powstania tego stanowiska.

## Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski,  
Zakład Epidemiologii,  
Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia,  
Narodowy Instytut Kardiologii, Państwowy Instytut Badawczy,  
ul. Alpejska 42,  
04-628 Warszawa,  
e-mail:  
p.dobrowolski@ikard.pl  
Copyright © by the Polish Cardiac Society, 2024

## WPROWADZENIE

Otyłość jest chorobą, która wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju licznych schorzeń przewlekłych, takich jak stan przedcukrzycowy, cukrzyca, zaburzenia lipidowe oraz nadciśnienie tętnicze. W konsekwencji otyłość znacząco zwiększa ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, które rozwijają się na tle miażdżycy. Następstwa otyłości nie tylko skracają długość życia, ale również znacznie pogarszają jego jakość.

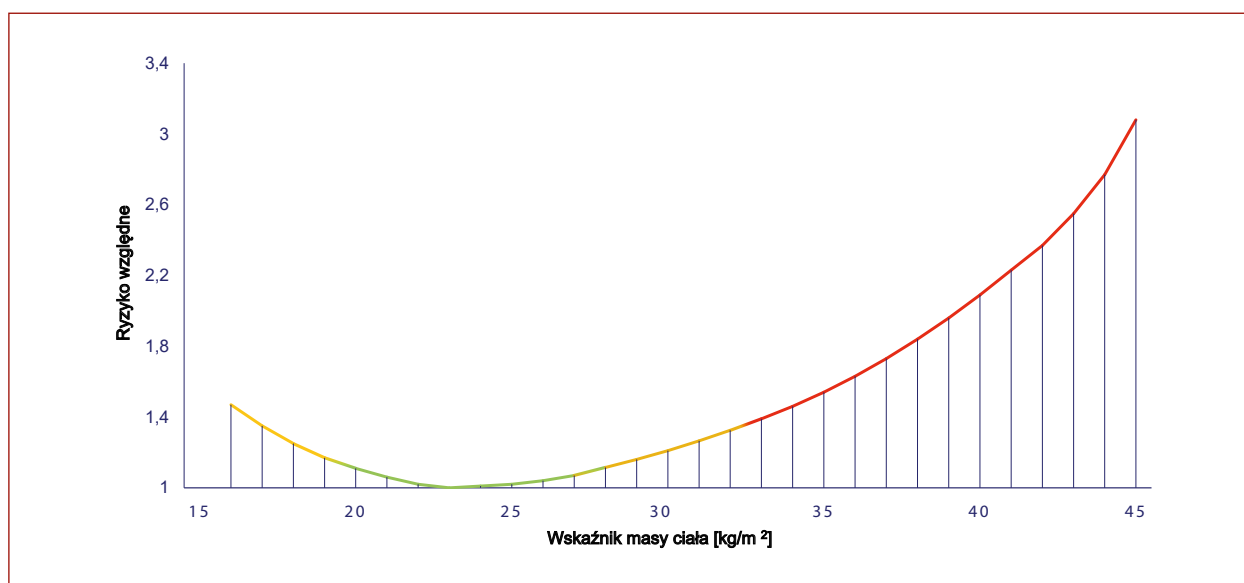
Dotychczas w dziedzinie farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego brakowało skutecznych sposobów farmakologicznego wpływu na masę ciała. W niniejszym opracowaniu postawiono kilka pytań kluczowych z punktu widzenia klinicznego. Czy wprowadzenie na rynek agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) jedynie uzupełnia tę lukę w terapii farmakologicznej otyłości, czy może również rzuca nowe światło na znaczenie otyłości w patogenezie chorób układu krążenia? Czy ta grupa leków powinna być postrzegana wyłącznie jako leki „na otyłość”, czy też staną się one równoprawnym narzędziem walki z podwyższonym ryzykiem

sercowo-naczyniowym, oprócz innych leków o udowodnionej skuteczności?

Serdecznie zapraszamy do lektury, która odpowie na te pytania i dostarczy Państwu nowych informacji na temat roli agonistów receptora GLP-1 w leczeniu otyłości i chorób układu sercowo-naczyniowego.

## CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA OTYŁOŚCI I JEJ ZNACZENIE JAKO CZYNNIKA RYZYKA WYSTĘPOWANIA I PROGRESJI CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Nadwaga i otyłość są uznawane za jedne z najważniejszych zagrożeń zdrowotnych polskiej populacji [1]. W dużych metaanalizach wykazano, że w obserwacji wieloletniej najmniejsze ryzyko zgonu mają osoby ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) około 23,5 kg/m<sup>2</sup> (ryc. 1), a istotne zwiększenie ryzyka obserwuje się u osób z BMI <20 kg/m<sup>2</sup>, a szczególnie u osób z BMI >25 kg/m<sup>2</sup> [2]. Nadwaga i otyłość przyczyniają się do rozwoju ponad 200 problemów zdrowotnych, w tym chorób serca i naczyń, nowotworów, chorób układu pokarmowego, kostno-stawowego



**Rycina 1.** Ryzyko zgonu w zależności od wskaźnika masy ciała w obserwacji wieloletniej (uwzględniono badania o czasie obserwacji >25 lat) [2]

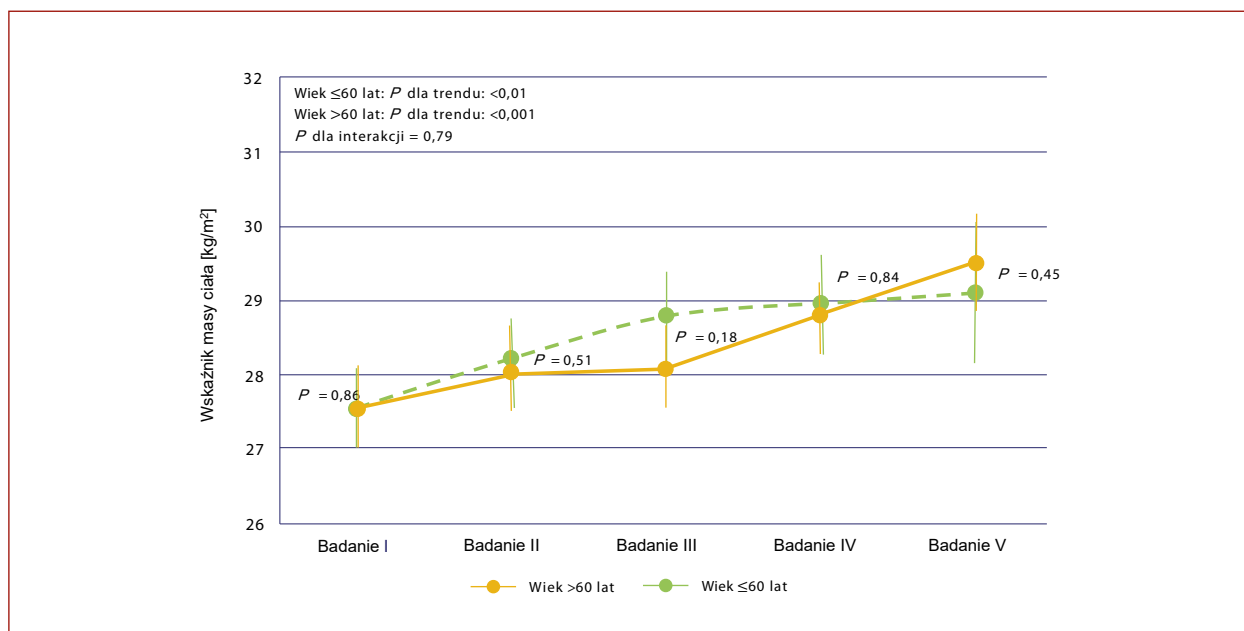
i mięśniowego, a także chorób układu nerwowego, w tym depresji. Szczególnie duże zagrożenie dla zdrowia stanowi trzewna tkanka tłuszczowa. Nadwaga i otyłość znacząco obniżają też jakość życia, a także istotnie podnoszą koszty opieki medycznej i jednocześnie zwiększają absencję w pracy i zmniejszają produktywność, dodatkowo obciążając gospodarkę, system opieki zdrowotnej i system opieki społecznej.

Do najważniejszych powikłań nadwagi i otyłości należą choroby serca i naczyń oraz stany bezpośrednio do nich prowadzące: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, w tym zawał serca, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, udar mózgu, tętniak aorty i inne. Na przykład w niedawno opublikowanej metaanalizie kilkudziesięciu badań obserwacyjnych wykazano, że zwiększenie BMI o 5 kg/m<sup>2</sup> wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, udaru niedokrwiennego mózgu i migotania przedsionków o kilkadziesiąt procent (tab. 1) [3].

Obecnie przeważa opinia, że tak zwany paradoks otyłości (mniejsze ryzyko zgonu u osób z nadwagą w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała), którego obecność sugerowały wyniki niektórych badań obserwacyjnych, jest spowodowany przede wszystkim tak zwaną odwrotną epidemiologią, to znaczy stwierdzeniem podwyższonego ryzyka zgonu (lub innych powikłań, w tym sercowo-naczyniowych) u osób z nieuwzględnionymi w danym badaniu obciążeniami zdrowotnymi lub nierozpoznanymi schorzeniami (np. z powodu początkowego stadium rozwoju), które doprowadziły do obniżenia masy ciała i jednocześnie są związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu w obserwacji krótko- lub średnioterminowej. Hipoteza ta została także potwierdzona w analizie związku między zawartością tkanki tłuszczowej a ryzykiem zgonu [4]. Ten mechanizm jest szczególnie dobrze widoczny u osób z niewydolnością serca lub chorobą nowotworową. Sugeruje się też, że nadwaga i otyłość mogą być markerami mniej nasilonej choroby, na przykład mniej nasilonej

**Tabela 1.** Związek wskaźnika masy ciała z ryzykiem wystąpienia wybranych chorób układu krążenia [3]. W tabeli przedstawiono ryzyko związane ze zwiększeniem wskaźnika masy ciała o 5 kg/m<sup>2</sup>

Choroba	Ryzyko względne (95% przedziały ufności)	Liczba kohort	Liczba uczestników
Nadciśnienie tętnicze	1,49 (1,40–1,60)	59	2 496 403
Niewydolność serca	1,41 (1,32–1,50)	32	668 578
Niedokrwienny udar mózgu	1,36 (1,25–1,47)	13	>1 300 000
Migotanie przedsionków	1,23 (1,17–1,30)	31	2 472 241
Choroba niedokrwienna serca	1,15 (1,12–1,20)	80	2 603 806



**Rycina 2.** Zmiana średniej wskaźnika masy ciała pacjentów po hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub celem rewaskularyzacji mięśnia sercowego w latach 1997–2017 [11]

niewydolności serca [5]. Innymi słowy, niska masa ciała, a szczególnie nieintencjonalne jej zmniejszenie, mogą być markerami zaawansowania schorzenia, na przykład niewydolności serca.

Otyłość znacząco utrudnia leczenie wielu chorób. Jest uważana za jedną z głównych przyczyn oporności nadciśnienia tętniczego na leczenie. Wykazano, że w wielu przypadkach, skutecznie lecząc otyłość, można przełamać oporność nadciśnienia. Leczenie otyłości pozwala też często na stosowanie mniejszej liczby leków przeciwnadciśnieniowych i w mniejszych dawkach [6]. Podobne efekty obserwuje się w przypadku hipercholesterolemii i cukrzycy. Otyłość znacząco zmniejsza skuteczność leczenia antyarytmicznego [7]. Dotyczy to zarówno leczenia farmakologicznego, jak i zabiegowego zaburzeń rytmu. Na przykład częstość nawrotów migotania przedsionków po zabiegu ablacji u osób z otyłością jest istotnie większa niż u osób z prawidłową masą ciała [7]. Otyłość jest nie tylko jedną z przyczyn niewydolności serca, szczególnie z zachowaną frakcją wyrzutową, ale istotnie utrudnia jej leczenie.

Częstość występowania nadwagi i otyłości rośnie stopniowo w większości krajów [8]. Związane jest to z niekorzystnymi zmianami w sposobie odżywiania i zmniejszającą się aktywnością fizyczną, co w efekcie prowadzi do dodatniego bilansu energetycznego [9]. Ta tendencja jest zauważalna również w Polsce [10]. Autorzy ostatniego dużego badania populacji generalnej Polski (WONBASZ II) wykazali, że częstość występowania otyłości (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) wynosiła 24% u mężczyzn i 25% u kobiet, a częstość występowania nadwagi (BMI 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup>)

wynosiła 43% u mężczyzn i 31% u kobiet. Otyłość brzuszna (obwód talii  $\geq 102$  cm u mężczyzn oraz  $\geq 88$  cm u kobiet) stwierdzono u 32% mężczyzn i 46% kobiet, nadwagę brzuszna (obwód talii 94–101,9 cm u mężczyzn oraz 80–87,9 cm u kobiet) odnotowano u 27% mężczyzn i 22% kobiet. Wyniki realizowanych cyklicznie co kilka lat badań nad czynnikami ryzyka u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca wskazują na stopniowe zwiększanie się częstości występowania otyłości także w tej grupie osób [11]. O ile średni BMI w latach 1997–1998 wynosił 27,5 kg/m<sup>2</sup>, o tyle 20 lat później — 29,1 kg/m<sup>2</sup> (ryc. 2) [11]. Wyniki ostatniej edycja badania wskazują, że otyłość jest stwierdzana u ponad 40% pacjentów, a tylko co 7. pacjent z chorobą niedokrwienną serca nie ma nadwagi lub otyłości [11]. Najszybciej zwiększa się odsetek osób z otyłością ocenianą na podstawie BMI i jednocześnie ze zwiększonym obwodem pasa [12].

Chociaż w wielu badaniach wskazywano na korzyści wynikające z oceny ilości tłuszczu trzewnego, eksperci nie znajdują pełnego uzasadnienia dla rutynowanego zastępowania BMI wskaźnikami talia/biodro lub obwodem talii (pasa) lub badaniami składu ciała. Obecnie się uważa, że optymalna wartość BMI wynosi 20–25 kg/m<sup>2</sup>, dlatego nie zaleca się obniżania tego wskaźnika poniżej wartości 20 kg/m<sup>2</sup>. Natomiast należy zdecydowanie zalecać zmniejszenie masy ciała osobom z nadwagą lub otyłością. W ostatnich wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) podkreślono, że tak zwany paradoks otyłości nie powinien być przyczyną zalecania wyższej niż wskazana wyżej docelowej wartości BMI [13].

## PATOFIZJOLOGIA CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH W OTYŁOŚCI

Pomimo znacznego zróżnicowania chorób sercowo-naczyniowych ich ewolucja wiedzie do wspólnego końca pod postacią niewydolności serca. Ryzyko jej rozwoju u osób z otyłością jest zwiększone niezależnie od sposobu rozpoznawania otyłości [14]. Sugeruje to związek pomiędzy nadmiarem tkanki tłuszczowej a jej dystrybucją albo niewłaściwą funkcją tej tkanki, każdej z wymienionych niezależnie, a obecnością czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zwiększających prawdopodobieństwo niekorzystnej ewolucji. Na przyczynowo-skutkowy charakter tej relacji wskazują wyniki badania z mendelowską randomizacją u ponad miliona osób [15].

Znaczące zróżnicowanie patogenetyczne otyłości, obejmujące indywidualnie odmienne podłoże genetyczne, czynniki środowiskowe i elementy stylu życia oraz pracy, oznacza, że jedynym wspólnym komponentem patogenetycznym otyłości jest długotrwały pozytywny bilans energetyczny. Wiedzie on do zwiększania zawartości tkanki tłuszczowej, jej centralnej redystrybucji, ekstopowej lokalizacji tkanki tłuszczowej z miejscowym uszkodzeniem narządów oraz nadmiernej i nieprawidłowej produkcji adipokin [16]. Procesy te wypaczają naturalną wymianę sygnałów pomiędzy tkankami i narządami, w tym z największym organem endokrynnym, jakim są mięśnie szkieletowe [17], oraz uruchamiają kaskadę zjawisk wywołujących lub nasilających istniejące nieprawidłowości metaboliczne, zapalne i immunologiczne. Zwiększa to ryzyko wielokierunkowych konsekwencji sercowo-naczyniowych [18].

Typowy dla otyłości wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, w tym zwiększenie obecności tych molekuł wewnątrz komórek, prowadzi do wyczerpania możliwości ich eliminacji, powstawania metabolitów pośrednich, takich jak ceramidy, i uruchomienia generacji wolnych rodników. Procesy te w warunkach niedostatecznej aktywności enzymów antyoksydacyjnych wiodą do trwałej aktywacji szlaków zapalnych z syntezą interleukin prozapalnych i czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ). Aktywacja zapalna następuje również w tkance tłuszczowej, której zwiększona objętość, przy stałej gęstości naczyń, powoduje jej względne niedokrwienie, hipoksję i pogłębienie procesów aktywacji zapalnej. Dodatkowo wolne kwasy tłuszczowe i produkty ich niepełnego katabolizmu, poprzez wiązanie z receptorami Toll-podobnymi typu 4 (TLR-4, *Toll-like receptors 4*) uruchamiają immunologiczną odpowiedź komórkową, prowadząc do naciekania przez makrofagi i limfocyty T [19]. Uruchomienie przez wolne kwasy tłuszczowe i ich metabolity kaskady syntezy molekuł aktywnego tlenu, a następnie procesów zapalnych w tkankach z ich późniejszą destrukcją nazywane jest lipotoksycznością. W tych warunkach następuje utrwalenie i podtrzymywanie ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, a w ślad za tym dochodzi do postępującej dysfunkcji śródbłonna, co staje się zaczynem miażdżycy w dużych

tętnicach i mikroangiopatii w drobnych naczyniach i w mikrokrażeniu [19].

Kolejnym ogniwem w patogenezie powikłań otyłości jest rozwój insulinooporności tkanek i jej konsekwencji w postaci zaburzeń gospodarki lipidowej, węglowodanowej i białkowej. Uogólniony proces zapalny, drogą zróżnicowanych mechanizmów, między innymi poprzez działania TNF- $\alpha$  oraz zmiany tkankowej ekspresji prozapalnego czynnika transkrypcyjnego  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, *nuclear factor  $\kappa$ B*), prowadzi nie tylko do dalszego wzmacniania zapalenia, ale również do modyfikacji aktywności kinaz białkowych, między innymi kinazy C. Ten efekt powoduje nieprawidłowości fosforylacji receptora insulinowego i w efekcie upośledza proces zależnego od insuliny tkankowego transportu glukozy. W ten sposób nadmiar energii z dodatniego bilansu nie może być przechowany w postaci triglicerydów w tkance tłuszczowej, ale gromadzony jest wielonarządowo, prowadząc do ich stłuszczenia, promowania w nich reakcji zapalnej i późniejszego włóknienia. Daje to grunt do rozwoju między innymi dysfunkcji wątroby. Oporność na insulinę jest również podłożem rozwoju dyslipidemii aterogennej, obejmującej zwiększone stężenie triglicerydów, obniżone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) oraz syntezę małych, wysoce toksycznych molekuł (LDL, *high-density lipoprotein*). W dalszym etapie rosnąca insulinooporność prowadzi do poposiłkowej hiperglikemii, a ostatecznie do cukrzycy typu 2 i jej biochemicznych konsekwencji w postaci glukotoksyczności [20]. Tą drogą dochodzi do dalszego uszkodzenia funkcji naczyń oraz autonomicznego układu nerwowego. To ostatnie zjawisko zwiększa ryzyko nagłej śmierci, ryzyko tachyarytmii i ich konsekwencji w postaci kardiomiopatii. Zjawisko to upośledza również neurogeną regulację krążenia, oddychania i czucia hipoglikemii [19].

Tkankowa oporność na insulinę jest zjawiskiem wielonarządowym, a zmniejszając anaboliczne sygnały insuliny w obrębie mięśni, promuje w nich procesy kataboliczne, prowadząc do rozwoju sarkopenii. Pogarsza ona ograniczoną u osób z otyłością sprawność fizyczną, zmniejsza skłonność do podejmowania wysiłku, ułatwiając dodatni bilans energetyczny i zamykając błędne koło zjawisk omawianych powyżej [21].

Konsekwencjami procesu zapalnego, dysfunkcji śródbłonna oraz lipo- i glukotoksyczności są rozwój nadciśnienia tętniczego i uszkodzenie nerek, wspólnie prowadzące do albuminurii i przyspieszenia utraty filtracji kłębuszkowej [22]. Toczący się proces zapalny towarzyszący zaburzeniom gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz postępująca utrata filtracji kłębuszkowej prowadzą wspólnie do coraz bardziej złożonych zaburzeń metabolicznych, między innymi w gospodarce wapniowo-fosforanowej, i w efekcie do rozwoju kalcyfikacji pozakostnych, w tym naczyniowych i zastawkowych [23].

Zaburzenia te niekorzystnie wpływają także na funkcję płytek, co przy pogłębiającej się dysfunkcji śródbłonna

skutkuje wzrostem ryzyka ostrych epizodów zakrzepicy tętniczej i ostrych zespołów niedokrwienych w różnych obszarach naczyniowych, w tym zawałów ułatwiających rozwój niewydolności serca z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory [18].

Poza wskazanymi procesami otyłość prowadzi również do rozwoju powikłań, których podłożem przynajmniej w części są zaburzenia mechaniczne. Dotyczy to zaburzeń wentylacji oraz bezdechu sennego, zwiększenia ciśnienia śródbrzusznego z konsekwencjami w postaci refluksu przełykowego, upośledzenia odpływu krwi z narządów jamy brzusznej i pogorszenia ich funkcji (np. pogorszenia funkcji nerek). Ostatnią konsekwencją jest pogłębiająca się degeneracja stawów, pogarszająca już upośledzoną zdolność do podejmowania aktywności fizycznej, co dodatkowo pogłębia dodatni bilans energetyczny [19].

Zarysowane w skrócie i dużym uproszczeniu procesy prowadzą do przyspieszonego starzenia się układu krążenia. Jednym z wykładników tej sytuacji jest wielochorobowość, szacuje się, że przyspiesza ona starzenie się osoby z otyłością o około 20 lat [24]. Wielochorobowość jest też związana z postępującą utratą elastyczności naczyń obwodowych, co wespół z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i chorobą nerek promuje rozwój niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory [25]. Przyspieszone strukturalne i czynnościowe uszkodzenie układu krążenia jest globalną miarą oddziaływania otyłości na zdrowie i życie [26].

## **PACJENT WYSOKIEGO RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO Z OTYŁOŚCIĄ**

### ***Pacjent z otyłością jako pacjent wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego***

Zgodnie z wydanymi w 2021 roku zaleceniami ESC dotyczącymi prewencji sercowo-naczyniowej do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w prewencji pierwotnej powinna być wykorzystywana skala SCORE2/SCORE2OP [13]. Należy jednak zaznaczyć, że nie będzie to odpowiednie narzędzie dla osób z chorobą otyłościową, ponieważ w skali tej nie uwzględnia się masy ciała. Poza tym można ją stosować u osób po 40. roku życia. Biorąc pod uwagę, że otyłość to wrota do ponad 200 jednostek chorobowych, rozsądne jest podejście autorów stanowiska z 2022 roku dotyczące zespołu metabolicznego, zgodnie z którym pacjenta z zespołem metabolicznym, u którego podstawę rozpoznania stanowi otyłość oceniana wskaźnikiem masy ciała ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) lub obwodem talii ( $\geq 88 \text{ cm}$  kobiety,  $\geq 102 \text{ cm}$  mężczyźni), klasyfikuje się do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [20]. Ponieważ u zdecydowanej większości pacjentów z otyłością występują składowe zespoły metabolicznego, pacjent z chorobą otyłościową powinien być traktowany jako chory wysokiego ryzyka lub nawet — jeśli spełnia odpowiednie kryteria — bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

### ***Leczenie otyłości a zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego***

Niefarmakologiczne leczenie otyłości obejmuje modyfikację diety, zmianę nawyków żywieniowych oraz zwiększenie aktywności fizycznej [27]. Zmiana diety i nawyków żywieniowych powinna być spersonalizowana i dostosowana do zapotrzebowania energetycznego, preferencji i stylu życia pacjenta. Zaleca się wprowadzenie zdrowej diety o zmniejszonej o 500–600 kcal energetyczności w celu utraty masy ciała o około 0,5 kg tygodniowo. Stopniowe zwiększanie aktywności fizycznej ma na celu uzyskanie jej poziomu zalecanego, czyli 150–300 minut umiarkowanego lub 75–150 minut intensywnego wysiłku tygodniowo, uzupełnionego o ćwiczenia oporowe [13, 20].

Farmakologiczne leczenie otyłości należy rozważyć u wszystkich osób z  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  oraz  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  i z przynajmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nieprawidłową masą ciała (np. nadciśnienie tętnicze, stan przedcukrzycowy, cukrzyca). Czas leczenia farmakologicznego otyłości powinien wynosić co najmniej 12 miesięcy [28].

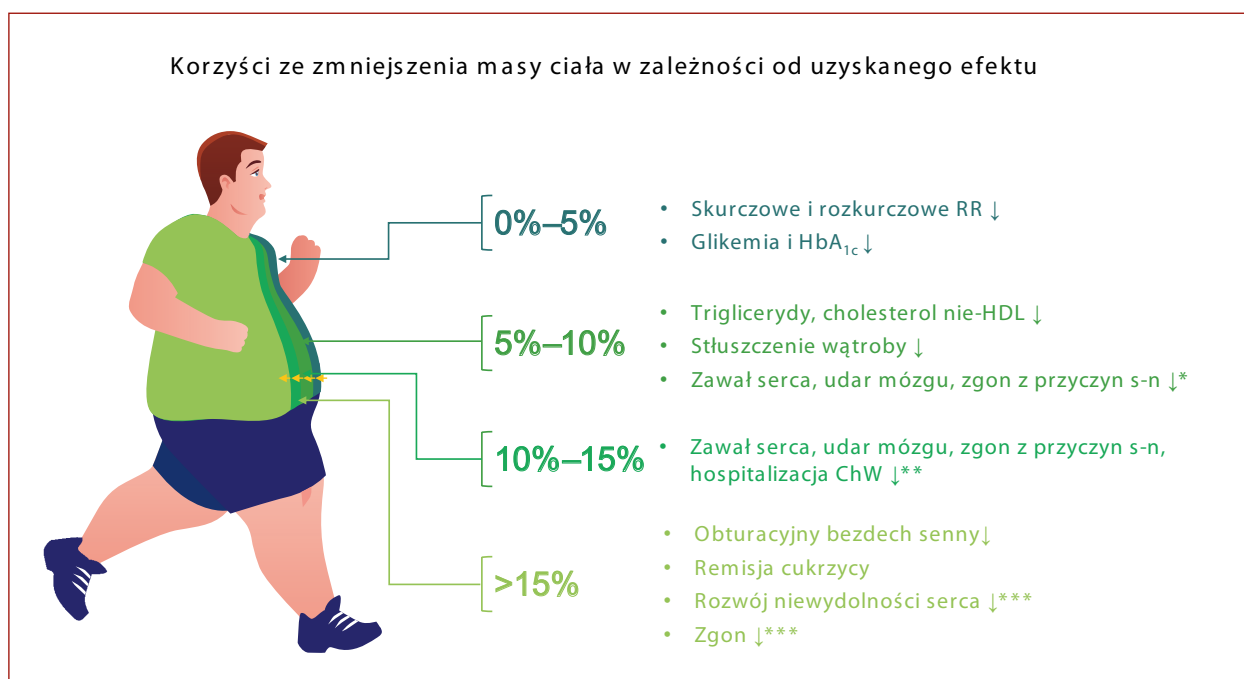
W farmakologicznym leczeniu otyłości w Polsce mogą być stosowane:

- agonista receptora GLP-1 (GLP-1RA) — liraglutyd (dawka docelowa 3 mg), semaglutyd (dawka docelowa 2,4 mg);
- agonista receptora GLP-1 (GLP-1RA) i agonista receptora GIP (GIP-RA) — tirzepatyd (dawka docelowa 15 mg);
- chlorowodorek bupropionu i chlorowodorek naltreksonu w jednym wspólnym preparacie;
- inhibitor lipaz z przewodu pokarmowego — orlistat.

Wybór leku podyktowany jest różnicami w sile działania, preferencjami pacjenta, dostępnością preparatu oraz jego wpływem na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Obecnie tylko semaglutyd ma udokumentowany wpływ na zmniejszenie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i ryzyka zgonu u pacjentów z chorobą otyłościową bez stwierdzonej cukrzycy [29]. Podkreśla się również znaczenie „profilowania” pacjenta — czyli konieczność określenia wiódącej przyczyny rozwoju otyłości — w wyborze leku [30]. Kwestią otwartą pozostaje czas trwania terapii, utrzymanie prawidłowej masy ciała po jej zaprzestaniu oraz kwestia refundacji leczenia w warunkach polskich.

Chirurgię metaboliczną — operację bariatryczną — należy rozważyć u wszystkich pacjentów z  $\text{BMI} 40 \text{ kg/m}^2$  i więcej, a także u pacjentów z  $\text{BMI} 35\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$ , u których występuje co najmniej jedna choroba współistniejąca z otyłością). Operację bariatryczną należy także rozważyć u osób z  $\text{BMI} 30\text{--}35 \text{ kg/m}^2$  i cukrzycą typu 2, której nie można prawidłowo kontrolować, pomimo właściwego leczenia zachowawczego [20, 31].

Nawet nieznaczne zmniejszenie masy ciała prowadzi do korzystnego wpływu na choroby wywołane otyłością (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, cukrzycę), które jednocześnie są głównymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Im wyraźniejsze zmniejszenie masy ciała, tym większe korzyści w zakresie prewencji rozwoju



**Rycina 3.** Nawet niewielkie zmniejszenie masy ciała prowadzi do korzystnego wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe. Im większy spadek masy ciała, tym większe korzyści. Opracowano na podstawie [29, 32–38]. \*badanie SELECT z zastosowaniem semaglutylu; \*\*u osób, które uzyskały co najmniej 10-procentowe zmniejszenie masy ciała w wyniku zastosowania modyfikacji stylu życia; \*\*\*operacja bariatryczna

chorób układu sercowo-naczyniowego i zgonu (ryc. 3) [29, 32–38].

### Postępowanie u pacjentów z otyłością i nadciśnieniem tętniczym

Otyłość i nadciśnienie tętnicze często współwystępują u tych samych pacjentów, a cukrzyca typu 2 bywa trzecią powiązaną chorobą. Postępowanie u pacjentów z otyłością i nadciśnieniem tętniczym wymaga podejścia holistycznego, które łączy modyfikację stylu życia, diagnostykę i ewentualne leczenie zaburzeń oddechu podczas snu, odpowiednią farmakoterapię, a w wybranych przypadkach również chirurgię bariatryczną. Celem leczenia tej grupy chorych jest nie tylko uzyskanie dobrej kontroli ciśnienia tętniczego, ale także redukcja ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zmniejszenie masy ciała nawet o 5% może znacząco obniżyć ciśnienie krwi i poprawić parametry metaboliczne.

#### Modyfikacja stylu życia

Zmiana nawyków żywieniowych i zwiększenie aktywności fizycznej są podstawą leczenia pacjentów z otyłością i nadciśnieniem. Niestety, utrzymanie długotrwałej redukcji masy ciała za pomocą leczenia niefarmakologicznego jest dużym wyzwaniem [20].

#### Zaburzenia oddechu podczas snu

Zaburzenia snu, a zwłaszcza obturacyjny bezdech senny, są częste u pacjentów z otyłością [39]. Nadciśnienie związane z bezdechem charakteryzuje się brakiem spadku ciśnienia

w godzinach nocnych i opornością na farmakoterapię. Zastosowanie protezy powietrznej (CPAP, *continuous positive airway pressure*; stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych) poprawia jakość życia chorych i może obniżyć ciśnienie tętnicze, szczególnie nocą. Wykazano również, że skuteczna farmakoterapia otyłości zmniejsza nasilenie objawów bezdechu [40].

#### Farmakoterapia przeciwnadciśnieniowa w otyłości

Chociaż progi rozpoczęcia leczenia i docelowe ciśnienie tętnicze nie różnią się między pacjentami z otyłością i prawidłową masą ciała, osiągnięcie dobrej kontroli ciśnienia tętniczego jest trudniejsze w przypadku otyłości [41]. Wyniki licznych badań sugerują, że ta grupa chorych wymaga większej liczby leków. W zaleceniach dotyczących postępowania w nadciśnieniu wskazuje się na szczególną przydatność leków hamujących układ renina–angiotensyna (inhibitorów konwertazy angiotensyny i sartanów) oraz antagonistów wapnia, podkreślając konieczność stosowania leków złożonych. Ze względu na retencję sodu i płynów w tej grupie chorych istotną rolę mogą odegrać diuretyki, zwłaszcza tiazydopodobne. Nowoczesne beta-adrenolityki mogą przynieść dodatkową korzyść poprzez zmniejszenie wpływu sympatycznego układu nerwowego, który jest aktywowany w otyłości i nadciśnieniu.

#### Rola chirurgii bariatrycznej

Chirurgia bariatryczna obejmuje różne procedury mające na celu redukcję masy ciała. Operacje te poprawiają profil ryzyka sercowo-naczyniowego i mogą prowadzić do

długotrwałego obniżenia ciśnienia tętniczego, zmniejszenia zapotrzebowania na leki przeciwnadciśnieniowe, a nawet remisji nadciśnienia tętniczego [42]. W zaleceniach podkreśla się jednak, że operacja bariatryczna powinna być rozważana głównie jako metoda leczenia otyłości, a poprawa kontroli ciśnienia tętniczego jest korzyścią dodatkową [41].

### Farmakoterapia otyłości

Agoniści receptora GLP-1 (GLP-1RA) są podstawą nowoczesnego leczenia otyłości. W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie GLP-1RA może prowadzić do istotnego klinicznie obniżenia ciśnienia tętniczego [29], co dodatkowo czyni je wartościowym narzędziem w leczeniu pacjentów z otyłością oraz współistniejącym nadciśnieniem tętniczym.

### Postępowanie u pacjentów z otyłością i zaburzeniami lipidowymi

U osób z otyłością często występuje aterogenna dyslipidemia, w przebiegu której obserwuje się przede wszystkim hipertriglicerydemię oraz niskie stężenie cholesterolu HDL. Z kolei stężenie cholesterolu LDL może być podwyższone lub prawidłowe z przewagą frakcji małych gęstych LDL (sdLDL), co dodatkowo zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe u tych pacjentów. Brak jest jednoznacznych danych potwierdzających predykcyjną rolę oceny stężenia cholesterolu HDL, zasadne jest też zastąpienie oceny stężenia triglicerydów oceną stężenia cholesterolu nie-HDL i/lub apolipoproteiny B. Jako wskaźnik stężenia aterogennych lipoprotein stężenie cholesterolu nie-HDL jest bardzo ważne dla oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i powinno być stałym elementem oceny profilu lipidowego [43]. Autorzy stanowiska z 2022 roku dotyczącego zespołu metabolicznego za kryterium rozpoznania aterogenicnej dyslipidemii przyjęli zwiększone stężenie cholesterolu nie-HDL wynoszące  $\geq 130$  mg/dl [20]. Leczenie farmakologiczne zaburzeń lipidowych u osób z otyłością powinno się opierać na interwencji dotyczącej obniżenia masy ciała. W badaniu SCALE wykazano, że zastosowanie GLP-1RA, liraglutidu, związane było nie tylko ze zmniejszaniem masy ciała, ale również z obniżeniem stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL, cholesterolu frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoproteins*) oraz podwyższeniem stężenia cholesterolu HDL [43, 44]. Podobne efekty, dotyczące poprawy profilu lipidowego, obserwowano u pacjentów leczonych semaglutydem 2,4 mg w ramach programu badań klinicznych STEP [45].

Leczenie farmakologiczne zaburzeń lipidowych u osób z chorobą otyłościową:

- Leczenie farmakologiczne dyslipidemii powinno się opierać na długo i silnie działających statynach (atorwastatyna, rosuwastatyna).
- U osób z nieosiągniętym docelowym stężeniem cholesterolu LDL i nie-HDL należy dołączyć ezetymib.

- U pacjentów ze stężeniem triglicerydów  $\geq 2,3$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) pomimo leczenia statynami można rozważyć zastosowanie kwasów omega-3 [wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA, *omega-3 polyunsaturated fatty acids*)] w dawce od 2 g/dobę do 4 g/dobę w skojarzeniu ze statyną [20].
- U pacjentów w prewencji pierwotnej, którzy osiągnęli docelowe stężenie cholesterolu LDL przy utrzymującym się stężeniu triglicerydów  $>2,3$  mmol/l ( $>200$  mg/dl), można rozważyć zastosowanie fenofibratu w skojarzeniu ze statynami, szczególnie przy obecności niskiego stężenia cholesterolu HDL [43, 44].
- U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, którzy osiągnęli docelowe stężenie cholesterolu LDL przy utrzymującym się stężeniu triglicerydów  $>2,3$  mmol/l ( $>200$  mg/dl), należy rozważyć zastosowanie fenofibratu w skojarzeniu ze statynami, szczególnie przy obecności niskiego stężenia cholesterolu HDL [20, 43].

### Postępowanie u pacjentów z otyłością i stanem przedcukrzycowym/cukrzycą

W leczeniu stanów przedcukrzycowych i cukrzycy związanych z otyłością podstawowe znaczenie ma zmniejszenie masy ciała. Redukcja masy ciała o każdy 1 kg jest związana z obniżeniem stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) o 0,2 mmol/mol u pacjentów bez cukrzycy i o 0,6 mmol/mol u pacjentów z cukrzycą [33].

U wszystkich osób ze stanem przedcukrzycowym, niezależnie od wartości BMI, należy wdrożyć modyfikację stylu życia (zmiana sposobu odżywiania i zwiększenie aktywności fizycznej) [46]. U osób z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, w wieku  $<60$  lat oraz u kobiet, które przebyły cukrzycę ciążową, w celu zapobiegania rozwojowi cukrzycy typu 2 należy rozważyć leczenie metforminą [47, 48]. Dodatkowo u osób z BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> w celu zmniejszenia ryzyka progresji stanu przedcukrzycowego do cukrzycy typu 2 można zastosować GLP-1RA i GLP-1RA/GIPRA zarejestrowane do leczenia nadwagi i otyłości [49]. W badaniu SELECT wykazano, że u pacjentów po przebytych zawale serca lub udarze mózgu z nadwagą/otyłością bez cukrzycy (ale ze stanem przedcukrzycowym u większości uczestników) stosowanie semaglutydu jest związane ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju cukrzycy o 73% [50].

Postępowanie u pacjentów z cukrzycą typu 2 powinno obejmować leczenie otyłości oraz uzyskanie celów terapii hipoglikemizującej, hipotensyjnej i hipolipemizującej. W wytycznych podkreślono, że u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a zwłaszcza u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy, podstawę terapii stanowią obecnie GLP-1RA i inhibitory kotransportera glukozy-sodowego typu 2 (flozyny). Leki te powinny być stosowane niezależnie od wyjściowych wartości glikemii, uzyskanego celu terapii i innych stosowanych leków z uwagi na wykazany wpływ na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego [49, 51].

## POSTĘPOWANIE U PACJENTA Z OTYŁOŚCIĄ I PRZEBYTYM ZAWAŁEM SERCA / PRZEWLEKŁYM ZESPOŁEM WIEŃCOWYM

Otyłość jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka chorób układu krążenia, zwłaszcza schorzeń o etiologii miażdżycy — zwiększa ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej serca aż o 26%. U pacjentów z otyłością dochodzi do stymulacji produkcji związków prozapalnych (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CCL2, CCL5, CXCL5) oraz zmniejszenia metabolizmu triglicerydów i lipolizy adipocytów, wpływu adipokina na ściany naczyń wpływających na progresję zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (wpływ bezpośredni). Ponadto otyłość sprzyja rozwojowi nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii, insulinooporności, cukrzycy typu 2, które także oddziałują na progresję zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych (wpływ pośredni). Należy podkreślić, że aż ponad 80% pacjentów z chorobą niedokrwienną serca ma nieprawidłową masę ciała (nadwagę lub otyłość).

Nie dziwi więc, że **dążenie do uzyskania i utrzymania prawidłowej masy ciała jest jednym z podstawowych celów w profilaktyce chorób układu krążenia oraz ważnym elementem ich leczenia, w tym przede wszystkim u chorych z przewlekłymi zespołami wieńcowymi [52]**. Wykazano, że zamierzona utrata masy ciała (>10%) wiąże się z większą o ponad 20% redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dlatego też zalecane jest obniżenie nadmiernej lub utrzymanie prawidłowej masy ciała (BMI 20–25 kg/m<sup>2</sup>) [10, 27, 53].

Podstawowymi metodami leczenia otyłości są modyfikacja sposobu odżywiania i regularna aktywność fizyczna (niestety, skuteczność tych metod jest najczęściej niewystarczająca, zwłaszcza w obserwacji długoterminowej) [13, 27]. Natomiast u pacjentów z rozpoznaną już chorobą układu krążenia, u których w ciągu 3–6 miesięcy nie uzyskano redukcji masy ciała  $\geq 5\%$ , wskazane jest rozważenie leczenia farmakologicznego (u pacjentów z BMI >27 kg/m<sup>2</sup>) lub operacyjnego — bariatrycznego (u pacjentów z BMI >35 kg/m<sup>2</sup>). Ze względu na przeciwwskazania stosowanie leku zawierającego bupropion i nalokson oraz orlistat u pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego jest ograniczone.

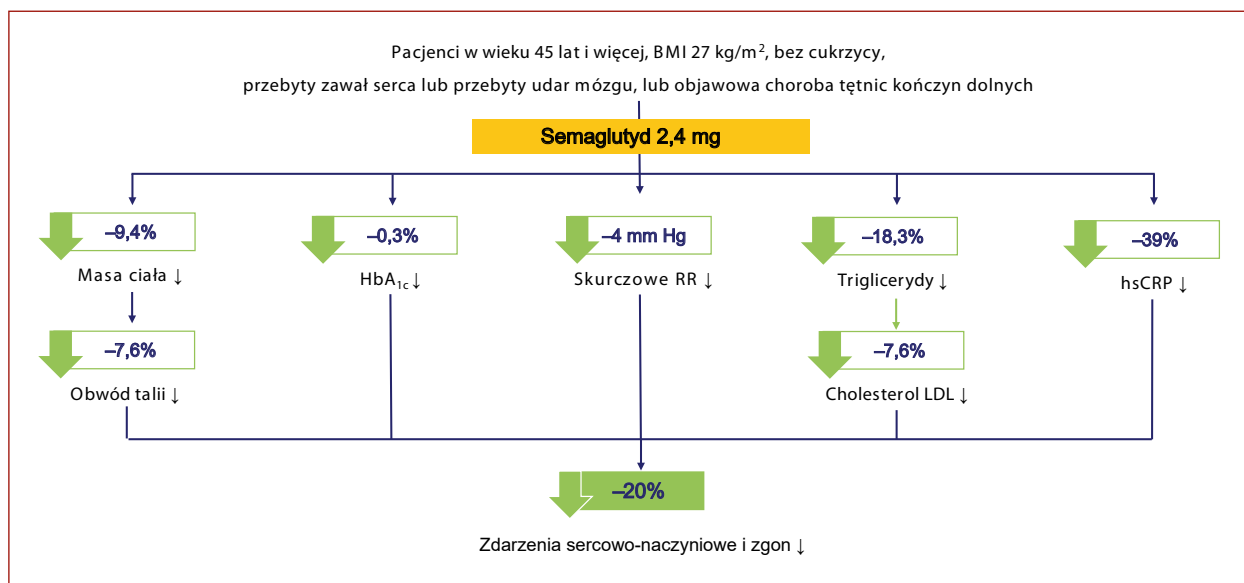
Duże nadzieje w zakresie leczenia otyłości u pacjentów z schorzeniami układu sercowo-naczyniowego wiązano z GLP-1RA. Skuteczność tych leków w zmniejszaniu masy ciała wykazano zwłaszcza u chorych na cukrzycę typu 2, czyli u pacjentów, u których zarówno otyłość, jak i nadwaga występują częściej niż u pacjentów z chorobą wieńcową. Należy podkreślić, że leki te u osób z cukrzycą nie zwiększają ryzyka sercowo-naczyniowego, a wręcz powodują redukcję niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Do GLP-1RA o udokumentowanym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z cukrzycą typu 2 należą: liraglutyd (badanie LEADER), semaglutyd (badanie SUSTAIN-6, STEP) i dulaglutyd (badanie REWIND). Wykazano, że leki te wpływają na stężenie w osoczu nie tylko glukozy,

ale też lipidów (redukcja stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL) oraz korzystnie modyfikują metabolizm lipidów wewnątrz ściany naczynia i w blaszce miażdżycowej. Ponadto wykazano, że agoniści GLP-1RA zmniejszają produkcję wolnych rodników tlenowych w ścianie naczynia, co zapobiega oksydacji cholesterolu LDL i ogranicza aktywację komórek zapalnych w blaszce miażdżycowej [54]. Warto też podkreślić, że GLP-1RA wpływają również na obniżenie ciśnienia tętniczego. Niewątpliwie wszystkie te elementy mają wpływ na istotną redukcję częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Warto podkreślić, że większą redukcję masy ciała wykazano u chorych stosujących semaglutyd niż u chorych stosujących liraglutyd (przy dawce 2,4 mg vs 3,0 mg, odpowiednio 15,8% vs 6,4%), co wpływa na rokowanie u tych pacjentów [55].

Nie dziwi więc, że udowadniając „korzyści sercowo-naczyniowe” u chorych z cukrzycą (czyli istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy), postanowiono ocenić działanie GLP-1RA u chorych z rozpoznaną już chorobą niedokrwienną serca, ale bez współistniejącej cukrzycy. Opublikowane w zeszłym roku wyniki badania SELECT, do którego włączano chorych po przebytych zawałach serca, po przebytych udarach mózgu oraz tych z objawową chorobą tętnic obwodowych (czyli chorych z zaawansowaną miażdżycą), jednoznacznie udowodniły korzyści ze stosowania podskórnie 2,4 mg semaglutylidu (1 raz w tygodniu) u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego i zwiększoną masą ciała (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) [29]. W badanej populacji przyjmującej semaglutyd (redukcja masy ciała o 9,39 kg, zmniejszenie obwodu talii o 7,56 cm) wykazano 20-procentowy spadek ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału serca i udaru mózgu niezakończonych zgonem (główny punkt końcowy) w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo ( $P < 0,001$ ). Warto podkreślić, że stosowanie 2,4 mg semaglutylidu związane było także z 15-procentową redukcją ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego (dodatkowy punkt końcowy) ( $P = 0,064$ ) oraz 18-procentową redukcją ryzyka wystąpienia niewydolności serca w porównaniu z placebo. Ponadto stwierdzono wpływ semaglutylidu na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (zmniejszenie ciśnienia tętniczego skurczowego o 4 mm Hg, rozkurczowego o 0,6 mm Hg, redukcja o 39% stężenia białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysokoczułą [hsCRP, *high sensitivity C-reactive protein*], o 18,3% stężenia triglicerydów, o 5,3% cholesterolu LDL, o 3% cholesterolu całkowitego, o 0,3% stężenia HbA1c oraz zwiększenie o 4% stężenia cholesterolu HDL w osoczu) w porównaniu z placebo (ryc. 4). Niestety, należy podkreślić, że pacjenci stosujący semaglutyd częściej niż pacjenci przyjmujący placebo przerywali leczenie z powodu zdarzeń niepołączonych (głównie związanych z przewodem pokarmowym) (odpowiednio 17% vs 8%,  $P < 0,001$ ).

Do stosowania klinicznego wprowadzane są kolejne leki wpływające na zmniejszenie masy ciała. Jednym





**Rycina 4.** Badanie SELECT — wpływ zastosowania analogu receptora GLP-1 na parametry metaboliczne i zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Opracowano na podstawie [29]

z nich jest tirzepatyd, który jest jednocześnie agonistą receptora glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP) oraz agonistą GLP-1 [56]. Brak jest obecnie danych dotyczących wpływu tego leku na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych.

## POSTĘPOWANIE U PACJENTA Z OTYŁOŚCIĄ I NIWYDOLNOŚCIĄ SERCA

W ostatnim roku zostały opublikowane wyniki badań, do których rekrutowano chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) i współistniejącą otyłością. Dotychczas nie było wiadomo, czy farmakoterapia ukierunkowana na otyłość może zmniejszyć nasilenie objawów niewydolności serca, wpłynąć na ograniczenie tolerancji wysiłku i poprawić jakość życia. W badaniach z randomizacją, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo, STEP-HFpEF oraz STEP-HFpEF DM [56, 57], oceniano, czy GLP-1RA — semaglutyd — w dawce 2,4 mg, który jest zarejestrowany w leczeniu nadwagi/otyłości, może oprócz redukcji masy ciała, u pacjentów z HFpEF, poprawić obraz kliniczny w zakresie objawów, tolerancji wysiłku oraz ograniczeń fizycznych. W badaniach stosowano kwestionariusz Kansas City CSS (KCCQ-CSS, *The Clinical Summary Score [CSS] of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ]*). Oba badania trwały 52 tygodnie. Do badań rekrutowano chorych objawowych w II–IV klasie według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*), z udokumentowaną niewydolnością serca z frakcją wyrzutową lewej komory co najmniej 45%, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, wynikiem KCCQ-CCS  $< 90$  punktów oraz podwyższonym stężeniem peptydów natriuretycznych, a w przypadku badania HFpEF DM dodatkowo ze współistniejącą cukrzycą

typu 2 rozpoznaną co najmniej 90 dni przed włączeniem do badania, ze stężeniem HbA<sub>1c</sub>  $\leq 10\%$  [56, 57]. Wśród kluczowych kryteriów wykluczających znalazły się stężenie HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$  i zgłaszana przez pacjenta zmiana masy ciała  $> 5$  kg w ciągu 90 dni od badania przesiewowego, cukrzyca typu 1 oraz przyjmowanie agonistów receptora GLP-1 w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym, a u pacjentów z cukrzycą — niekontrolowana retinopatia cukrzycowa.

W obu badaniach w grupie pacjentów otrzymujących semaglutyd uzyskano istotne korzyści kliniczne w zakresie podwójnego pierwszorzędowego punktu końcowego (tab. 2), który wykazał poprawę obrazu klinicznego oraz redukcję masy ciała.

W badaniach wyznaczono liczne drugorzędowe punkty końcowe: potwierdzające, pomocnicze drugorzędowe punkty końcowe oraz eksploracyjne punkty końcowe, wśród których były między innymi test 6-minutowego marszu (6MWT, *6-minute walk test*), hierarchiczny złożony punkt końcowy stratyfikowany *win ratio*, zmiany stężenia białka CRP oznaczanego metodą wysokoczułą (hsCRP) oraz stężenia N-końcowego fragmentu (pro)peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) (tab. 2) [15, 57].

Korzyści kliniczne z terapii semaglutylem uzyskano niezależnie od stopnia zaawansowania otyłości [58] oraz wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory [59]. W badaniach tych udokumentowano również bezpieczeństwo terapii semaglutylem podawanym raz w tygodniu w dawce 2,4 mg [57, 60].

Ciekawą obserwacją jest redukcja stężenia NT-proBNP podczas terapii semaglutylem, przy czym chorzy z wyższym wyjściowo stężeniem NT-proBNP odnosili większą korzyść z terapii lekiem w zakresie poprawy obrazu

**Tabela 2.** Wybrane wyniki badań STEP-HFpEF i STEP-HFpEF DM jako zmiana poszczególnych zmiennych oceniana w 52. tygodniu w porównaniu z danymi wyjściowymi [57, 60, 63]

BADANIE STEP-HFpEF				
	Semaglutyd n = 263	Placebo n = 266	ETD lub ratio 95% CI	P
Podwójny główny punkt końcowy				
KCCQ-CSS, punkty	16,6	8,7	7,8 (4,8–10,9)	<0,001
Masa ciała, %	-13,3	-2,6	-10,7 (-11,9 do -9,4)	<0,001
Potwierdzające dodatkowe punkty końcowe				
6MWT, m	21,5	1,2	20,3 (8,6–32,1)	<0,001
Hierarchiczny złożony punkt końcowy, %	-43,5	-7,3	0,61 (0,51–0,72)	<0,001
hsCRP, %	60,1	34,9	1,72 (1,37–2,55)	<0,001
BADANIE STEP-HFpEF DM				
	Semaglutyd n = 310	Placebo n = 306	ETD lub ratio 95% CI	P
Podwójny główny punkt końcowy				
KCCQ-CSS, punkty	13,7	6,4	7,3 (4,1–10,4)	<0,001
Masa ciała, %	-6,8	-3,4	-6,4 (-7,6 do -5,2)	<0,001
Potwierdzające dodatkowe punkty końcowe				
6MWT, m	12,7	-1,6	14,3 (3,7–24,9)	0,008
Hierarchiczny złożony punkt końcowy, %	58,7	36,8	1,58 (1,29–1,94)	<0,001
hsCRP ratio, %	-42,0	-12,8	0,67 (0,55–0,80)	<0,001
Analiza łączona STEP-HFpEF i STEP-HFpEF DM				
	Semaglutyd n = 573	Placebo n = 572	ETD lub ratio 95% CI	P
Podwójny główny punkt końcowy				
KCCQ-CSS, punkty	15,0 (18,0)	7,5 (18,0)	7,5 (5,3–9,8)	<0,0001
Masa ciała, %	-11,4 (7,1)	-3,0 (7,1)	-8,4 (-9,2 do -7,5)	<0,0001
Potwierdzające dodatkowe punkty końcowe				
6MWT, m	16,7	-0,3	17,1 (9,2–25,0)	<0,0001
Hierarchiczny złożony punkt końcowy, %	—	—	1,65 (1,42–1,91) <sup>a</sup>	<0,0001
hsCRP ratio, %	0,57 (0,55)	0,90 (0,86)	0,64 (0,56–0,72) <sup>a</sup>	<0,0001

<sup>a</sup>Hierarchiczny złożony punkt końcowy — zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zdarzenia związane z niewydolnością serca oraz zmiany o  $\geq 15$  punktów,  $\geq 10$  punktów i  $\geq 5$  punktów w KCCQ-CSS i o  $\geq 30$  m w 6MWT — jako stratyfikowany współczynnik wygranych

Skróty: 6MWT (6-minute walk test), test 6-minutowego marszu; 95% CI (confidence interval), 95-procentowy przedział ufności; ETD (estimated difference), szacowana różnica; hsCRP (high sensitivity C-reactive protein), białko C-reaktywne oznaczone metodą wysokoczułą; KCCQ-CSS (The Clinical Summary Score [CSS] of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ]), kwestionariusz Kansas City CSS

klinicznego HFpEF aniżeli ci z niższym stężeniem biomarkera przy podobnej redukcji masy ciała [61].

W porównaniu z innymi badaniami klinicznymi z HFpEF w badaniu STEP-HFpEF uzyskano najwyższą korzyść kliniczną w zakresie zmian KCCQ oraz poprawy dystansu w 6MWT [62].

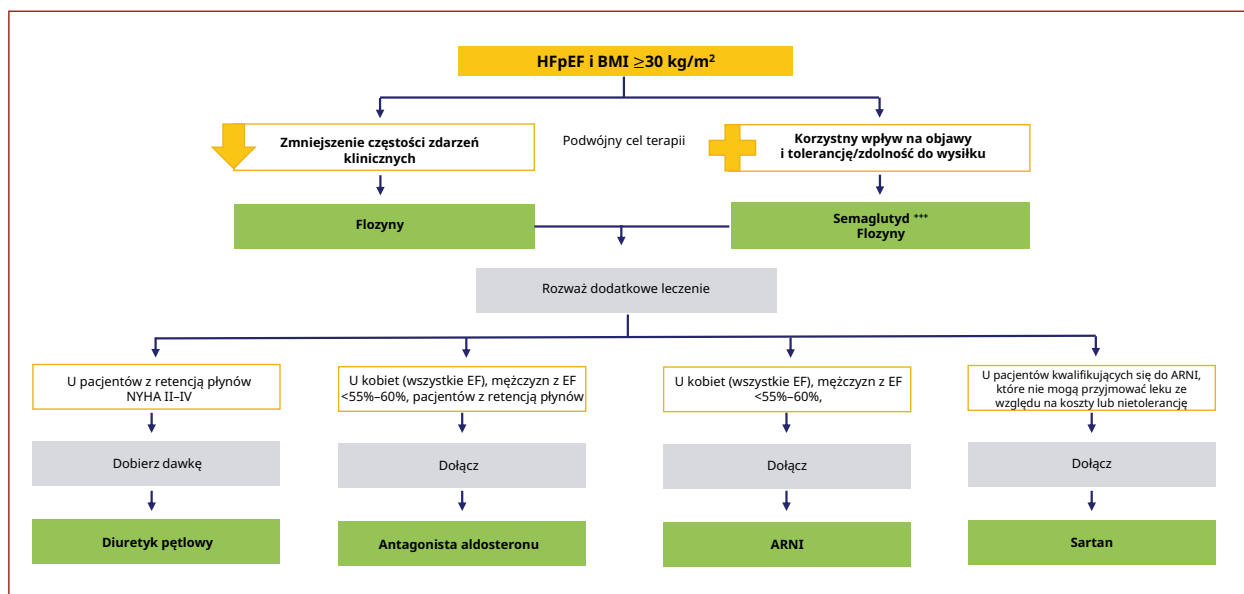
Wyniki badania STEP-HFpEF spowodowały, że Verma i wsp. zaproponowali nowy algorytm leczenia HFpEF ze współistniejącą otyłością (ryc. 5).

W badaniu STEP-HFpEF DM, o podobnej konstrukcji, zrekrutowano pacjentów z HFpEF, otyłością oraz współistniejącą cukrzycą typu 2 i podczas rocznej obserwacji udokumentowano istotne korzyści kliniczne dla semaglutylu w porównaniu z placebo (tab. 2) [62].

Wyniki analizy łączonej obu badań STEP-HFpEF i STEP-HFpEF DM (1145 chorych) wspierają zastosowanie semaglutylu w celu poprawy objawów oraz ograniczeń fizycznych u szerokiego spektrum chorych z HFpEF i otyłością, niezależnie od charakterystyki demograficznej

i klinicznej oraz współistnienia cukrzycy [63]. W analizie łączonej poza podwójnym głównym punktem końcowym oraz potwierdzającymi dodatkowymi punktami końcowymi (tab. 2) udokumentowano istotne korzyści kliniczne w zakresie:

- dodatkowych wspierających punktów końcowych, między innymi pod postacią redukcji ciśnienia tętniczego skurczowego (semaglutyd  $-4,6$  mm Hg vs placebo  $-1,7$  mm Hg; szacowana różnica [ETD, estimated difference]  $-2,9$  mm Hg;  $P = 0,0052$ ) oraz obwodu talii (semaglutyd  $-10,3$  cm vs placebo  $-2,6$  cm; ETD  $-7,6$  cm;  $P < 0,0001$ );
- eksploracyjnych punktów końcowych, między innymi zmiana stężenia NT-proBNP w 52. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi (semaglutyd  $0,78$  vs placebo  $0,95$ ; ryzyko względne [HR, hazard ratio]  $0,82$ ;  $P = 0,0002$ ) oraz wystąpienie zdarzeń niewydolności serca (zaostrenie wymagające hospitalizacji lub pilnej wizyty) liczonych na 100 pacjentolat (semaglutyd  $1,3\%$



**Rycina 5.** Algorytm terapeutyczny dla pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory i wskaźnikiem masy ciała  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  [63]

vs placebo 4,9%; HR 0,27;  $P = 0,0004$ ) oraz wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego lub zdarzenia z powodu niewydolności serca (semaglutyd 2% vs placebo 6%; HR 0,31;  $P < 0,0008$ ).

Niewątpliwie wyniki tych badań stanowią przełom w leczeniu pacjentów z HFpEF i otyłością.

Nie ma natomiast nowych danych dla pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową i otyłością, zapewne najbliższe lata przyniosą kolejne informacje.

### POSTĘPOWANIE U PACJENTA Z OTYŁOŚCIĄ I ZABURZENIAMI RYTMU SERCA

Otyłość progresywnie zwiększa ryzyko migotania przedsionków zgodnie ze wzrostem wartości wskaźnika masy ciała [64, 65]. Ryzyko zwiększa się zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio, poprzez współistniejące z nią schorzenia, takie jak nadciśnienie, cukrzyca czy niewydolność serca. Analiza populacji badania Framingham (grupa ok. 5300 osób) pokazała, że wzrost BMI o  $1 \text{ kg/m}^2$  zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn wiązał się ze wzrostem ryzyka migotania przedsionków o 4% [66]. Otyłość wpływa na zwiększenie objętości krwi krążącej, a w konsekwencji — przyczynia się do zwiększenia rzutu serca. Taki stan prowadzi do dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory, która wtórnie powoduje wzrost ciśnień oraz naprężenia ścian lewego przedsionka. Poza tym tkanka tłuszczowa jest metabolicznie aktywna, wydziela wiele adipokiny [67]. Wykazano szczególną korelację między ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków a obecnością i wielkością epikardialnej tkanki tłuszczowej [67, 68]. Sugeruje się, że cytokiny wydzielane przez tę tkankę mogą w sposób parakrynnny oddziaływać na lewy przedsionek, sprzyjając powstawaniu ognisk arytmogennych [69]. Na podstawie badań eksperymentalnych i klinicznych wykazano, że

otyłości towarzyszą 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 [70].

Sama nadwaga lub otyłość nie wpływają więc na decyzję o przewlekłej antykoagulacji. U pacjentów z chorobą otyłościową, jeżeli są prawidłowo leczeni przeciwkrzepliwie, ryzyko udaru mózgu jest wręcz zmniejszone, co wykazano w analizach populacji z dużych randomizowanych badań klinicznych ROCKET-AF [71, 72].

W hiszpańskim rejestrze REVERSE dowiedziono, że otyłość zmniejszała prawdopodobieństwo sukcesu kardiowersji farmakologicznej u chorych z migotaniem przedsionków [73]. Ponadto w przypadku chorych z otyłością wykonanie kardiowersji elektrycznej wiązało się z koniecznością stosowania wyższych energii wyładowania [74]. Wartość współczynnika BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  była skorelowana z istotnie mniejszą skutecznością zabiegu ablacji [75]. U pacjentów z otyłością III stopnia, kwalifikujących się do operacji bariatrycznej, istotnie mniejszy odsetek nawrotu arytmii notowano u pacjentów poddanych operacji bariatrycznej przed zabiegiem ablacji [76].

Otyłość często współistnieje z obturacyjnym bezdechem sennym, a związane z nim różne zaburzenia rytmu w trakcie snu występują nawet u połowy pacjentów. Mogą to być bradyarytmie lub epizody migotania przedsionków, rzadziej ektopia komorowa i epizody nieutralonego częstoskurczu komorowego. Ryzyko arytmii istotnie wzrasta między innymi wraz z przyrostem wartości BMI. Leczenie z zastosowaniem urządzeń utrzymujących dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych redukuje liczbę zaburzeń rytmu w tej grupie pacjentów [77].

Otyłość jest także niezależnie powiązana ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia ekstopowej arytmii komorowej podczas wysiłku fizycznego. U osób z otyłością ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu podczas ćwiczeń było o 33% większe w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała [70].

U osób z otyłością olbrzymią często obserwuje się liczne nieprawidłowości w zapisie elektrokardiograficznym, na przykład odchylenie w lewo osi załamków P i zespołów QRS, zmniejszenie amplitudy zespołów QRS w odprowadzeniach przedsercowych oraz zaburzenia repolaryzacji, ekstrasytolię nad- i komorową, napady migotania przedsionków i inne tachyarytmie. Leczenie może powodować regresję nieprawidłowości elektrokardiograficznych [78].

Podsumowując: istniejące dowody sugerują, że otyłość jest niezależnym proarytmicznym czynnikiem ryzyka. Redukcja masy ciała może skutkować regresją przerostu lewej komory, zmniejszeniem wielkości lewego przedsionka oraz zmniejszeniem obciążenia i nasilenia AF, co może stanowić interwencję łagodzącą i zapobiegawczą w celu zmniejszenia częstości występowania arytmii [65, 79].

## PODSUMOWANIE

Otyłość staje się coraz ważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju i progresji chorób układu krążenia, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność serca i zaburzenia rytmu. Zwiększenie masy ciała prowadzi także do wielu zaburzeń metabolicznych, w tym insulinooporności, upośledzenia tolerancji glikemii, dyslipidemii i stanu zapalnego, które przyspieszają proces miażdżycowy i zwiększają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar mózgu.

Nawet niewielka redukcja masy ciała może znacząco obniżyć ciśnienie krwi, poprawić profil lipidowy i kontrolę glikemii, co bezpośrednio przekłada się na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Kompleksowe postępowanie u pacjentów z otyłością i chorobami sercowo-naczyniowymi obejmuje modyfikację stylu życia, farmakoterapię oraz — w niektórych przypadkach — chirurgię bariatryczną.

Wprowadzenie agonistów GLP-1 do praktyki klinicznej jest nie tylko przełomowym uzupełnieniem dotychczasowego arsenału metod leczenia otyłości, ale także otwiera nowe możliwości protekcji sercowo-naczyniowej. Oprócz redukcji masy ciała leki te poprawiają kontrolę glikemii, obniżając stężenie HbA1c u pacjentów z cukrzycą typu 2. Dodatkowo, poprawiają profil lipidowy, obniżając stężenie triglicerydów i cholesterolu LDL, oraz zmniejszają ciśnienie krwi. Takie kompleksowe działanie czyni je niezwykle wartościowym narzędziem w leczeniu pacjentów z otyłością i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Omówione w niniejszym stanowisku wyniki randomizowanych badań klinicznych z liraglutylem i semaglutylem jednoznacznie wskazują, że ta grupa leków nie powinna być postrzegana wyłącznie jako „preparaty na otyłość”,

ale staje się równoprawnym narzędziem walki z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym także u chorych z jawnymi chorobami układu krążenia.

Niezuważanie i nieleczenie otyłości u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego prowadzi do pogorszenia ich stanu zdrowia, zwiększenia liczby powikłań oraz wyższej śmiertelności. Dlatego lekarze powinni aktywnie identyfikować i leczyć otyłość, co może się przyczynić do poprawy nie tylko stanu zdrowia, ale także jakości życia. Musimy promować modyfikację stylu życia, ale jednocześnie powinniśmy być świadomi dostępności i korzyści płynących z zastosowania agonistów GLP-1 w leczeniu choroby otyłościowej u pacjentów z chorobami układu krążenia.

## Informacje o artykule

**Finansowanie:** Brak.

**Konflikt interesów:** Nie zgłoszono.

## Piśmiennictwo

- GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990-2021: A systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Lancet*. 2024; 403(10440): 2162–2203, doi: [10.1016/S0140-6736\(24\)00933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00933-4), indexed in Pubmed: 38762324.
- Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: Systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016; 353: i2156, doi: [10.1136/bmj.i2156](https://doi.org/10.1136/bmj.i2156), indexed in Pubmed: 27146380.
- Kim MS, Kim WJ, Khera AV, et al. Association between adiposity and cardiovascular outcomes: An umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3388–3403, doi: [10.1093/eurheartj/ehab454](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab454), indexed in Pubmed: 34333589.
- Jayedi A, Khan T, Aune D, et al. Body fat and risk of all-cause mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Obes (Lond)*. 2022; 46(9): 1573–1581, doi: [10.1038/s41366-022-01165-5](https://doi.org/10.1038/s41366-022-01165-5), indexed in Pubmed: 35717418.
- Marcks N, Aimo A, Januzzi JL, et al. Re-appraisal of the obesity paradox in heart failure: A meta-analysis of individual data. *Clin Res Cardiol*. 2021; 110(8): 1280–1291, doi: [10.1007/s00392-021-01822-1](https://doi.org/10.1007/s00392-021-01822-1), indexed in Pubmed: 33704552.
- Blumenthal JA, Hinderliter AL, Smith PJ, et al. Effects of lifestyle modification on patients with resistant hypertension: Results of the TRIUMPH randomized clinical trial. *Circulation*. 2021; 144(15): 1212–1226, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055329](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055329), indexed in Pubmed: 34565172.
- Glover BM, Hong KL, Dagues N, et al. Impact of body mass index on the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart*. 2019; 105(3): 244–250, doi: [10.1136/heartjnl-2018-313490](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313490), indexed in Pubmed: 30279268.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: A pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024; 403(10431): 1027–1050, doi: [10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2), indexed in Pubmed: 38432237.
- Placzkiewicz-Jankowska E, Czupryniak L, Gajos G, et al. Management of obesity in the times of climate change and COVID-19: An interdisciplinary expert consensus report. *Pol Arch Intern Med*. 2022; 132(3), doi: [10.20452/pamw.16216](https://doi.org/10.20452/pamw.16216), indexed in Pubmed: 35147382.
- Stepaniak U, Micek A, Waśkiewicz A, et al. Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland. Results of the WOBASZ II study (2013–2014) and comparison with the WOBASZ study (2003–2005). *Pol Arch Med Wewn*. 2016; 126(9): 662–671, doi: [10.20452/pamw.3499](https://doi.org/10.20452/pamw.3499), indexed in Pubmed: 27535012.

11. Kozieł P, Jankowski P, Mirek-Bryniarska E, et al. Obesity in patients with established coronary artery disease over a 20-year period (1997–2017). *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131(1): 26–32, doi: [10.20452/pamw.15742](https://doi.org/10.20452/pamw.15742), indexed in Pubmed: [33522218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33522218/).
12. Jankowski P, Kozieł P, Pająk A. Body mass index and waist circumference in patients with established coronary artery disease over a 20-year period. *Cardiol J.* 2023; 30(1): 150–152, doi: [10.5603/CJ.a2023.0001](https://doi.org/10.5603/CJ.a2023.0001), indexed in Pubmed: [36651571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36651571/).
13. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42(34): 3227–3337, doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484), indexed in Pubmed: [34458905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458905/).
14. Suthahar N, Meems LMG, Withaar C, et al. Relative fat mass, a new index of adiposity, is strongly associated with incident heart failure: Data from PREVEND. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 147, doi: [10.1038/s41598-021-02409-6](https://doi.org/10.1038/s41598-021-02409-6), indexed in Pubmed: [34996898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34996898/).
15. Benn M, Marott SCW, Tybjaerg-Hansen A, et al. Obesity increases heart failure incidence and mortality: Observational and Mendelian randomization studies totalling over 1 million individuals. *Cardiovasc Res.* 2023; 118(18): 3576–3585, doi: [10.1093/cvr/cvab368](https://doi.org/10.1093/cvr/cvab368), indexed in Pubmed: [34954789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34954789/).
16. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *Endocr Pract.* 2017; 23(3): 372–378, doi: [10.4158/EP161688.PS](https://doi.org/10.4158/EP161688.PS), indexed in Pubmed: [27967229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27967229/).
17. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: The emerging roles of myokines. *Endocr Rev.* 2020; 41(4): 594–609, doi: [10.1210/endo/bnaa016](https://doi.org/10.1210/endo/bnaa016), indexed in Pubmed: [32393961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32393961/).
18. Lopez-Jimenez F, Almahmeed W, Bays H, et al. Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29(17): 2218–2237, doi: [10.1093/eurjpc/zwac187](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac187), indexed in Pubmed: [36007112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36007112/).
19. Busebee B, Ghush W, Cifuentes L, et al. Obesity: A review of pathophysiology and classification. *Mayo Clin Proc.* 2023; 98(12): 1842–1857, doi: [10.1016/j.mayocp.2023.05.026](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.05.026), indexed in Pubmed: [37831039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37831039/).
20. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, et al. Metabolic syndrome — a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, „Club 30” Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Arch Med Sci.* 2022; 18(5): 1133–1156, doi: [10.5114/aoms/152921](https://doi.org/10.5114/aoms/152921), indexed in Pubmed: [36160355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36160355/).
21. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: Mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol.* 2016; 229(2): R67–R81, doi: [10.1530/JOE-15-0533](https://doi.org/10.1530/JOE-15-0533), indexed in Pubmed: [26931135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26931135/).
22. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2023; 148(20): 1606–1635, doi: [10.1161/CIR.0000000000001184](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184), indexed in Pubmed: [37807924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37807924/).
23. Ordulj I, Šarić F, Tandara M, et al. Visceral and ectopic abdominal fat effect on the calcification of the abdominal aorta and its branches—an MSCT study. *Life (Basel).* 2023; 14(1), doi: [10.3390/life14010002](https://doi.org/10.3390/life14010002), indexed in Pubmed: [38276251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38276251/).
24. Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: An observational multi-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10(4): 253–263, doi: [10.1016/S2213-8587\(22\)00033-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00033-X), indexed in Pubmed: [35248171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35248171/).
25. Yofoglu LK, Karachalias F, Georgakis MK, et al. Association of pressure wave reflections with left ventricular mass: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2023; 80(3): e29–e42, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19980](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19980), indexed in Pubmed: [36583390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36583390/).
26. Fong S, Pabis K, Latumalea D, et al. Principal component-based clinical aging clocks identify signatures of healthy aging and targets for clinical intervention. *Nat Aging.* 2024; 4(8): 1137–1152, doi: [10.1038/s43587-024-00646-8](https://doi.org/10.1038/s43587-024-00646-8), indexed in Pubmed: [38898237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38898237/).
27. Bąk-Sosnowska M, Białkowska M, Bogdański P, et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2022 — stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. *Med Prakt wyd. specj. maj* 2022: 1–87.
28. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: A clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020; 192(31): E875–E891, doi: [10.1503/cmaj.191707](https://doi.org/10.1503/cmaj.191707), indexed in Pubmed: [32753461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32753461/).
29. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med.* 2023; 389(24): 2221–2232, doi: [10.1056/NEJMoa2307563](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563), indexed in Pubmed: [37952131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37952131/).
30. Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, et al. Selection of antiobesity medications based on phenotypes enhances weight loss: A pragmatic trial in an obesity clinic. *Obesity (Silver Spring).* 2021; 29(4): 662–671, doi: [10.1002/oby.23120](https://doi.org/10.1002/oby.23120), indexed in Pubmed: [33759389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33759389/).
31. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts.* 2015; 8(6): 402–424, doi: [10.1159/000442721](https://doi.org/10.1159/000442721), indexed in Pubmed: [26641646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26641646/).
32. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: Results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med.* 2001; 134(1): 1–11, doi: [10.7326/0003-4819-134-1-200101020-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-1-200101020-00007), indexed in Pubmed: [11187414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11187414/).
33. Morris E, Jebb SA, Oke J, et al. Effect of weight loss on cardiometabolic risk: Observational analysis of two randomised controlled trials of community weight-loss programmes. *Br J Gen Pract.* 2021; 71(705): e312–e319, doi: [10.3399/bjgp20X714113](https://doi.org/10.3399/bjgp20X714113), indexed in Pubmed: [33685923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685923/).
34. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344(18): 1343–1350, doi: [10.1056/nejm200105033441801](https://doi.org/10.1056/nejm200105033441801), indexed in Pubmed: [11333990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11333990/).
35. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: A post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(11): 913–921, doi: [10.1016/S2213-8587\(16\)30162-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30162-0), indexed in Pubmed: [27595918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595918/).
36. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med.* 2024 [Epub ahead of print], doi: [10.1056/NEJMoa2404881](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404881), indexed in Pubmed: [38912654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38912654/).
37. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): An open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018; 391(10120): 541–551, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1), indexed in Pubmed: [29221645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221645/).
38. Näslund E, Stenberg E, Hofmann R, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with previous myocardial infarction and severe obesity: A nationwide cohort study. *Circulation.* 2021; 143(15): 1458–1467, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048585](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048585), indexed in Pubmed: [33103469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33103469/).
39. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J.* 2013; 41(3): 523–538, doi: [10.1183/09031936.00226711](https://doi.org/10.1183/09031936.00226711), indexed in Pubmed: [23397300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23397300/).
40. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: The SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond).* 2016; 40(8): 1310–1319, doi: [10.1038/ijo.2016.52](https://doi.org/10.1038/ijo.2016.52), indexed in Pubmed: [27005405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27005405/).
41. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023; 41(12): 1874–2071, doi: [10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480), indexed in Pubmed: [37345492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37345492/).
42. Hall ME, Mace HP, Hall JE. Bariatric surgery for obesity hypertension: a gateway for durable blood pressure control. *J Am Coll Cardiol.* 2024; 83(6): 649–651, doi: [10.1016/j.jacc.2023.11.033](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.033), indexed in Pubmed: [38325989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38325989/).
43. Banach M, Burchardt P, Chlebuz K, et al. PoLA/CFPIP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland

2021. Arch Med Sci. 2021; 17(6): 1447–1547, doi: [10.5114/aoms/141941](https://doi.org/10.5114/aoms/141941), indexed in Pubmed: [34900032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34900032/).
44. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015; 373(1): 11–22, doi: [10.1056/NEJMoa1411892](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892), indexed in Pubmed: [26132939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26132939/).
  45. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021; 384(11): 989–1002, doi: [10.1056/NEJMoa2032183](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183), indexed in Pubmed: [33567185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567185/).
  46. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(11): 866–875, doi: [10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0), indexed in Pubmed: [26377054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26377054/).
  47. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 17. Diabetes advocacy: Standards of medical care in diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(Suppl 1): S254–S255, doi: [10.2337/dc22-S017](https://doi.org/10.2337/dc22-S017), indexed in Pubmed: [34964878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964878/).
  48. 2022 guidelines on the management of patients with diabetes. A position of diabetes poland. *Curr Top Diabetes*. 2022; 2(1): 1–130.
  49. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S, et al. 2023 Guidelines on the management of patients with diabetes — a position of Diabetes Poland. *Curr Top Diabetes*. 2023; 3(1): 1–133, doi: [10.5114/ctd/160061](https://doi.org/10.5114/ctd/160061).
  50. Kahn SE, Deanfield JE, Jeppesen OK, et al. Effect of semaglutide on regression and progression of glycemia in people with overweight or obesity but without diabetes in the SELECT trial. *Diabetes Care*. 2024; 47(8): 1350–1359, doi: [10.2337/dc24-0491](https://doi.org/10.2337/dc24-0491), indexed in Pubmed: [38907683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38907683/).
  51. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023; 44(39): 4043–4140, doi: [10.1093/eurheartj/ehad192](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192), indexed in Pubmed: [37622663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622663/).
  52. Schwartz MW, Seelye RJ, Zeltser LM, et al. Obesity pathogenesis: An Endocrine Society Scientific statement. *Endocr Rev*. 2017; 38(4): 267–296, doi: [10.1210/er.2017-00111](https://doi.org/10.1210/er.2017-00111), indexed in Pubmed: [28898979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898979/).
  53. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(4): 280–287, doi: [10.1001/jamacardio.2018.0022](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0022), indexed in Pubmed: [29490333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490333/).
  54. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes — state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021; 46: 101102, doi: [10.1016/j.molmet.2020.101102](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102), indexed in Pubmed: [33068776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068776/).
  55. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: The STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022; 327(2): 138–150, doi: [10.1001/jama.2021.23619](https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619), indexed in Pubmed: [35015037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35015037/).
  56. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022; 387(3): 205–216, doi: [10.1056/NEJMoa2206038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038), indexed in Pubmed: [35658024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658024/).
  57. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2024; 390(15): 1394–1407, doi: [10.1056/NEJMoa2313917](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313917), indexed in Pubmed: [38587233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38587233/).
  58. Borlaug BA, Kitzman DW, Davies MJ, et al. Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: A prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. *Nat Med*. 2023; 29(9): 2358–2365, doi: [10.1038/s41591-023-02526-x](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02526-x), indexed in Pubmed: [37635157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37635157/).
  59. Butler J, Abildstrøm S, Borlaug B, et al. Semaglutide in patients with obesity and heart failure across mildly reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 82(22): 2087–2096, doi: [10.1016/j.jacc.2023.09.811](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.811).
  60. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med*. 2023; 389(12): 1069–1084, doi: [10.1056/NEJMoa2306963](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306963), indexed in Pubmed: [37622681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622681/).
  61. Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, et al. Semaglutide and NT-proBNP in obesity-related HFpEF: Insights from the STEP-HFpEF program. *J Am Coll Cardiol*. 2024; 84(1): 27–40, doi: [10.1016/j.jacc.2024.04.022](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.022), indexed in Pubmed: [38819334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38819334/).
  62. Verma S, Borlaug BA, Butler J, et al. A big STEP for treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Cell Metab*. 2023; 35(10): 1681–1687, doi: [10.1016/j.cmet.2023.08.003](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.08.003), indexed in Pubmed: [37643614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37643614/).
  63. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: A pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024; 403(10437): 1635–1648, doi: [10.1016/S0140-6736\(24\)00469-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00469-0), indexed in Pubmed: [38599221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38599221/).
  64. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373–498, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa612](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612), indexed in Pubmed: [32860505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860505/).
  65. Patel KHK, Reddy RK, Sau A, et al. Obesity as a risk factor for cardiac arrhythmias. *BMJ Med*. 2022; 1(1): e000308, doi: [10.1136/bmjmed-2022-000308](https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000308), indexed in Pubmed: [36936556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36936556/).
  66. Morin DP, Bernard ML, Madias C, et al. The state of the art: Atrial fibrillation epidemiology, prevention, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91(12): 1778–1810, doi: [10.1016/j.mayocp.2016.08.022](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.08.022), indexed in Pubmed: [27825618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825618/).
  67. Feng T, Vegard M, Strand L, et al. Metabolically healthy obesity and risk for atrial fibrillation: The HUNT study. *Obesity*. 2019; 27(2): 332–338, doi: [10.1002/oby.22377](https://doi.org/10.1002/oby.22377).
  68. Hatem SN, Redheuil A, Gandjbakhch E. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation: The perils of adiposity. *Cardiovasc Res*. 2016; 109(4): 502–509, doi: [10.1093/cvr/cvw001](https://doi.org/10.1093/cvr/cvw001), indexed in Pubmed: [26790475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26790475/).
  69. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J*. 2015; 36(13): 795–805a, doi: [10.1093/eurheartj/ehu099](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu099), indexed in Pubmed: [23525094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23525094/).
  70. Sabbag A, Sidi Y, Kivity S, et al. Obesity and exercise-induced ectopic ventricular arrhythmias in apparently healthy middle aged adults. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23(5): 511–517, doi: [10.1177/2047487315591442](https://doi.org/10.1177/2047487315591442), indexed in Pubmed: [26069245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26069245/).
  71. Balla SR, Cyr DD, Lokhnygina Y, et al. Relation of risk of stroke in patients with atrial fibrillation to body mass index (from patients treated with rivaroxaban and warfarin in the rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation trial). *Am J Cardiol*. 2017; 119(12): 1989–1996, doi: [10.1016/j.amjcard.2017.03.028](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.028), indexed in Pubmed: [28477860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28477860/).
  72. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, et al. Relationship between body mass index and outcomes in patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J*. 2019; 40(19): 1541–1550, doi: [10.1093/eurheartj/ehy861](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy861), indexed in Pubmed: [30624719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30624719/).
  73. Viñolas X, Freire F, Romero-Menor C, et al. Predictors of reversion to sinus rhythm previous to electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation treated with anti-arrhythmic drugs [article in Spanish]. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140(8): 351–355, doi: [10.1016/j.medcli.2012.02.026](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.02.026), indexed in Pubmed: [22982132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22982132/).
  74. Packer M. Disease-treatment interactions in the management of patients with obesity and diabetes who have atrial fibrillation: The potential mediating influence of epicardial adipose tissue. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18(1): 121, doi: [10.1186/s12933-019-0927-9](https://doi.org/10.1186/s12933-019-0927-9), indexed in Pubmed: [31551089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31551089/).
  75. Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al. Impact of obesity on atrial fibrillation ablation: Patient characteristics, long-term outcomes, and complications. *Heart Rhythm*. 2017; 14(6): 819–827, doi: [10.1016/j.hrthm.2017.02.023](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.02.023), indexed in Pubmed: [28232261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232261/).
  76. Donnellan E, Wazni O, Kanj M, et al. Outcomes of atrial fibrillation ablation in morbidly obese patients following bariatric surgery compared with a nonobese cohort. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019; 12(10): e007598, doi: [10.1161/CIRCEP.119.007598](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007598), indexed in Pubmed: [31610693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31610693/).
  77. Łoboda D, Simionescu K, Szajerska-Kurasiewicz A, et al. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the obstructive

- sleep apnea syndrome. In a good rhythm. 2018; 2(47): 10–15, doi: [10.5604/01.3001.0012.0392](https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.0392).
78. Rymarczyk Z, Bienias P, Domienik-Karłowicz J, et al. Zmiany elektrokardiograficzne oraz zaburzenia rytmu i funkcji układu autonomicznego serca w przebiegu otyłości. *Choroby Serca i Naczyń*. 2015; 12(2): 96–107.
79. Pathak RK, Mahajan R, Lau DH, et al. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *Can J Cardiol*. 2015; 31(2): 203–210, doi: [10.1016/j.cjca.2014.10.027](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.10.027), indexed in Pubmed: 25661555.