
Aleksandar Đenić¹

IZAZOVI TERAPIJE SRČANE INSUFICIJENCIJE KOD GOJAZNIH PACIJENATA

Sažetak: Gojaznost je jedan od najznačajnijih nezavisnih faktora rizika za razvoj srčane insuficijencije (SI) putem direktnih i indirektnih mehanizama. Prekomerna sekrecija aldosterona i aktivacija renin-angiotenzin sistema (RAAS) kod gojaznih pacijenata dovodi do retencije natrijuma i porasta ekstracelularnog volumena, što doprinosi razvoju srčane insuficijencije i povećanog kardiovaskularnog rizika. Abdominalna visceralna gojaznost je udružena ne samo sa povećanim rizikom za razvoj srčane insuficijencije sa očuvanom ejakcionom frakcijom (HFpEF), već i sa većim rizikom za razvoj dijabetesa i hipertenzije kod oba pola, ali dominantnije kod žena, sa porastom incidence sa menopauzom. Više studija i metaanaliza je potvrdilo da gojazni pacijenti sa srčanom insuficijencijom, nezavisno od ejakcione frakcije (HFpEF i HfrEF), imaju bolje preživljavanje u odnosu na one sa normalnom ili manjom telesnom težinom, fenomen poznat kao paradoks gojaznosti (“obesity paradox“). HF-ACTION studija je pokazala da i mala poboljšanja kardiorespiratornog fitnesa mogu dovesti do značajnijeg poboljšanja kardiovaskularnog ishoda, umanjujući uticaj paradoksa gojaznosti na klinički ishod srčane insuficijencije. ESC preporuke za srčanu insuficijenciju savetuju gubitak telesne težine u cilju prevencije kardiovaskularnih oboljenja kod gojaznih pacijenata i pacijenata sa prekomorenim težinom, a kod pacijenta sa srčanom insuficijencijom i BMI > 35 kg/m² trebalo bi razmotriti postepeni gubitak težine, dok se kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i BMI < 35 kg/m² gubitak težine ne preporučuje. Cilj barijatrijskih procedura je da prevenira ili odloži početak srčane insuficijencije i to ne samo redukcijom telesne težine, već i redukovanjem faktora rizika. Randomizovana DAPA-HF studija je pokazala da primena dapagliflozina dokazano redukuje kompozitni ishod od pogoršanja srčane insuficijencije ili kardiovaskularne smrti i kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom sa BMI > 30 kg/m² i kod pacijenata sa BMI < 30 kg/m². EMPEROR-preserved studija i DELIVER studija su pokazale da terapija SGLT2 inhibitorima pacijenata sa HFpEF i BMI > 30kg/m² smanjuje rizik od hospitalizacije i

¹ Aleksandar Đenić, Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor, adjenic74@gmail.com

kardiovaskularne smrti. Preporuka je da pacijenti u terminalnom stadijumu srčane insuficijencije u pretransplantacionom periodu i postavljanju na liste za transplantaciju srca postignu ciljne vrednosti BMI < 30 kg/m² u cilju postizanja boljeg kliničkog ishoda i smanjenja mortaliteta nakon transplantacije.

Ključne reči: gojaznost, srčana insuficijencija, paradoks gojaznosti, kardiorespiratorni fitnes, barijatrijska hirurgija, SGLT2 inhibitori

Gojaznost je jedan od najznačajnijih nezavisnih faktora rizika za razvoj srčane insuficijencije (SI). Različiti oblici kardiovaskularnih oboljenja i faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja su udruženi sa gojaznošću (hipertenzija, koronarno arterijsko oboljenje, atrijalna fibrilacija, metabolički sindrom, dijabetes, dislipidemija, sistemska inflamacija, opstruktivna “sleep apnea“), što doprinosi razvoju srčane insuficijencije (1). Oko 29-40% pacijenata sa srčanom insuficijencijom su sa prekomerenom težinom, a 30-49% su gojazni.

Prekomerna težina i gojaznost su povezani sa značajno većom prevalencom srčane insuficijencije sa očuvanom ejakcionom frakcijom (HFpEF) u odnosu na srčanu insuficijenciju sa redukovanom ejakcionom frakcijom (HFrEF) i više od 80% pacijenata sa HFpEF su sa prekomernom težinom ili gojazni (2, 3). Framingamska studija (Framingham Heart Study), koja je obuhvatila 5881 pacijenta, pokazala je porast prevalencije srčane insuficijencije za 5% kod muškaraca i za 7% kod žena za svaki 1 kg/m² porasta BMI (4). Gojaznost je udružena sa značajno povećanim rizikom kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta i postoji značajna povezanost između BMI i srčane insuficijencije sa pet puta većim porastom incidence srčane insuficijencije kod morbidno gojaznih (BMI ≥ 35 kg/m²) u odnosu na one sa normalnom težinom (BMI između 18,5 kg/m² i 24,9 kg/m²). Rizik za razvoj srčane insuficijencije se progresivno smanjuje sa porastom kardiorespiratornog fitnesa (CRF) kod svih tipova gojaznosti nezavisno od BMI i postoji značajno veći uticaj kardiorespiratornog fitnesa u odnosu na BMI za razvoj srčane insuficijencije (5, 6).

Povećana količina masnog tkiva dovodi do hiperdinamske cirkulacije, sistemske vazodilatacije, povećanog volumena krvi i kardijalnog outputa, povećanog stresa zidova leve komore, koncentrične hipertrofije i remodelovanja, a kasnije i dilatacije leve komore i dilatacije desne komore. Srčana frekvencija je nepromenjena ili blago povećana, ali udarni volumen raste proporcionalno sa porastom telesne težine (7).

Prekomerna sekrecija aldosterona i aktivacija renin-angiotenzin sistema (RAAS) kod gojaznih pacijenata dovodi do retencije natrijuma i porasta ekstracelularnog volumena, što doprinosi razvoju srčane insuficijencije i povećanog kardiovaskularnog rizika. Porast aldosterona ne potiče samo od aktivacije RAAS sistema u adrenalnoj žlezdi, već i od pojačane sekrecije aldosterona iz adipocita (8). Hiperplazija i hipertrofija adipocita dovode do povećane ekspresije neprilizina na površini adipocita i povećane koncentracije solubilnog neprilizina u plazmi, što objašnjava manju kon-

centraciju natriuretskih peptida (BNP) u plazmi kod gojaznih, uključujući i one sa srčanom insuficijencijom, što otežava raniju dijagnozu srčane insuficijencije – pre razvoja dispneje i edema (9). Pojačana sekrecija leptina iz adipocita dovodi do retencije natrijuma direktnim dejstvom na renalne tubule i pojačanom aktivnošću simpatičkog nervnog sistema i drugih neurohumoralnih mehanizama na bubrege. Retencija natrijuma dovodi do povećanog volumena krvi kod gojaznih, što dovodi do razvoja hipertenzije i ventrikularne hipertrofije i dilatacije. Gojaznost dovodi i do povećanog pritiska punjenja leve komore u miru i naporu i uvećanja leve pretkomore, što dovodi do smanjene tolerancije napora (10). Visceralna gojaznost je udružena sa sistemskom inflamacijom i pojačanom sekrecijom proinflammatoryh citokina iz adipocita (TNF-alfa, IL-1, IL-6), što dovodi do fibroze kardiomiocita i poremećaja mikrovaskularne cirkulacije (11). Povećanje epikardijalnog masnog tkiva i parakrina sekrecija adipokina i citokina dovodi do prolongiranog proinflammatoryh stanja koje, udruženo sa visceralnom gojaznošću, doprinosi da manja povećanja volumena plazme dovode do značajnijeg porasta pritiska punjenja leve komore, kardijalne fibroze i razvoja HFpEF i aritmija (atrijalna fibrilacija). Visceralna gojaznost je povezana sa razvojem insulinske rezistencije, a stanje hiperinsulinemije dovodi do aktivacije RAAS i simpatičkog nervnog sistema, poremećaja miokardnog metabolizma smanjujući utilizaciju i oksidaciju glukoze, a povećana je oksidacija slobodnih masnih kiselina (FFA) koje se pojačano oslobađaju iz masnog tkiva, što dovodi do oksidativnog stresa kardiomiocita, mitohondrijalne disfunkcije, apoptoze i smanjene kontraktilnosti kardiomiocita (12, 13). Abdominalna visceralna gojaznost je udružena ne samo sa povećanim rizikom za razvoj HFpEF, već i sa većim rizikom za razvoj dijabetesa i hipertenzije kod oba pola, ali dominantnije kod žena, sa porastom incidence sa menopauzom (14).

Više studija i metaanaliza je potvrdilo da gojazni pacijenti sa srčanom insuficijencijom (HFpEF i HFrfEF) imaju bolje preživljanje u odnosu na one sa normalnom ili manjom telesnom težinom, fenomen poznat kao paradoks gojaznosti (“obesity paradox“). Ovaj fenomen je izraženiji kod starijih pacijenata sa gojaznošću tipa I (BMI između 30 kg/m² i 34,9 kg/m²) u odnosu na pacijente sa BMI većim od 35 kg/m², gde kardioprotektivna uloga veće telesne mase ima manji uticaj (15). Kardiovaskularni mortalitet, sveukupni mortalitet i rehospitalizacije zbog pogoršanja srčane insuficijencije (SI) su veći kod pacijenata sa nižim BMI, a rizik se smanjuje sa povećanjem BMI. Za svaki porast telesnih masti za 1% incidenca velikih kardiovaskularnih događaja se smanjuje za 13%. Studija koja je uključila 108.927 pacijenata sa dekompenzovanom SI pokazala je redukciju mortaliteta za 10% za svako povećanje BMI za 5 jedinica (16). Uznapredovala srčana slabost je katabolično stanje koje vodi ka kaheksiji i pacijenti sa većom težinom imaju veću metaboličku rezervu. Masno tkivo ima povećanu ekspresiju receptora TNF-alfa, što ima protektivnu ulogu kod gojaznih pacijenata neutrališući TNF-alfa iz cirkulacije, kao jednog od najznačajnijih proinflammatoryh citokina. Gojazni pacijenti sa srčanom insuficijencijom imaju smanjenu ekspresiju cirkulišućih natriuretskih peptida, što dovodi do ranijeg ispoljavanja simptoma SI (edemi

i dispnea) kod manje uznapredovalih stadijuma SI, što dovodi do ranijeg započinjanja kardioprotektivne terapije i bolje prognoze pacijenata sa SI. Gojaznost je uobičajeno udružena sa povećanim volumenom krvi i višim krvnim pritiskom i gojazni pacijenti sa SI imaju bolju toleranciju visokih doza kardioprotektivnih lekova. Veći BMI kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom udružen je sa većom muskularnom masom i snagom i većim kardiorespiratornim fitnessom, što značajno poboljšava prognozu srčane insuficijencije (17).

Kardiorespiratorni fitness (CRF) predstavlja maksimalnu količinu preuzimanja kiseonika koja je transportovana i utrošena od strane radnog tkiva ("peak exercise oxygen uptake" – peak VO_2) tokom kardiopulmonalnog testa vežbanja ("treadmill" test). Nizak CRF je udružen sa statistički značajnim povećanjem kardiovaskularnog mortaliteta kod oba pola i snižen CRF je značajniji prognostički faktor mortaliteta od drugih tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika. Nizak nivo fizičke aktivnosti i nizak CRF dovode do bržeg razvoja faktora rizika (hipertenzija, dijabetes, koronarna arterijska bolest), koji dovode do srčane insuficijencije, a čak i odsustvo faktora rizika uz sedentarni stil života dovodi do povećanog "stiffnes-a" leve komore i razvoja SI. Umeren ili viši nivo fizičke aktivnosti udružen je sa smanjenjem rizika za razvoj SI kod oba pola nezavisno od BMI i za svaki porast od 1 MET-a (1 MET = 3,5 ml O_2 /kg/min) rizik od razvoja SI se smanjuje za 16%. CRF značajno umanjuje uticaj BMI na prognozu SI (18). Studije su pokazale da "obesity paradox" ne perzistira kod pacijenata koji imaju relativno očuvan CRF (peak $VO_2 > 14$ ml/kg/min) i protektivni uticaj većeg BMI se gubi, a postaje značajnija uloga CRF u prognozi SI. U jednoj studiji, koja je obuhvatila 2.066 pacijenata sa sistolnom srčanom insuficijencijom (HFrEF), viši BMI ima uticaj na prognozu SI pacijenata sa niskim CRF (peak $VO_2 < 14$ ml/kg/min). Kod pacijenata sa višim CRF (peak $VO_2 > 14$ ml/kg/min) efekat BMI na preživljavanje pacijenata sa SI se gubi (19). HF-ACTION studija je pokazala da i mala poboljšanja CRF mogu dovesti do značajnijeg poboljšanja kardiovaskularnog ishoda – smanjuje se rizik sveukupnog mortaliteta i hospitalizacije. Ova studija je potvrdila ne samo sigurnost, već i značajan klinički benefit fizičkog treninga kod HFrEF i potvrdila klasu I preporuka ACC/AHA i evropskih (ESC) vodiča za lečenje srčane insuficijencije da je vežbanje i fizička aktivnost sigurna i efektivna kod pacijenata sa SI i poboljšava funkcionalni status i prognozu (20).

Planirani gubitak telesne težine kod gojaznih pacijenata može poboljšati hemodinamiku, redukovati količinu cirkulišuće tečnosti i udarni volumen i smanjiti preload i afterload, što redukuje incidencu SI. Postoje jasni dokazi da nenamerni gubitak telesne težine ima štetan uticaj kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom (21). Gubitak više od 5% telesne mase kod pacijenata sa SI bez edema dovodi do lošije prognoze. Najnovije metaanalize 8 studija, koje su uključile 226.506 pacijenata sa hroničnom SI, pokazale su da je gubitak telesne težine $> 5\%$ udružen sa 74% većim rizikom za mortalitet u odnosu na pacijente sa stabilnom telesnom težinom. Kontrolisana redukcija telesne težine i povećanje CRF kod gojaznih pacijenata

poboljšavaju simptome i funkcionalni kapacitet pacijenata sa SI. Kod pacijenata sa hroničnom stabilnom SI postepeno dobijanje na telesnoj težini do 5% udruženo je sa boljom prognozom, a mortalitet umereno raste sa ekscesivnim gubitkom telesne težine više od 5% (22). ESC preporuke za srčanu insuficijenciju savetuju gubitak telesne težine u cilju prevencije kardiovaskularnih oboljenja kod gojaznih pacijenata i pacijenata sa prekomernom težinom, a kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i BMI > 35 kg/m² trebalo bi razmotriti postepeni gubitak težine, dok se kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i BMI < 35 kg/m² gubitak težine ne preporučuje (21, 22). Kod planiranja dijete pacijenata sa SI savetuje se restrikcija unosa do 400 kcal/dan sa planom ishrane koja uključuje voće i povrće i polinezasićene masne kiseline i uz planiranu aerobnu aktivnost dovodi do potencijalnog poboljšanja CRF i boljeg ishoda pacijenata sa HFpEF (23, 24, 25, 26).

Barijatrijske procedure kao hirurška terapija gojaznosti preporučuju se u cilju smanjenja incidence srčane insuficijencije i redukcije kardiovaskularnog mortaliteta kod pacijenata sa BMI ≥ 40 kg/m² ili kod BMI ≥ 35 kg/m² i 1 ili više komorbideta koji su povezani sa gojaznošću. Cilj barijatrijskih procedura je da prevenira ili odloži početak srčane insuficijencije i to ne samo redukcijom telesne težine, već i redukovanjem faktora rizika za razvoj SI, kao što je hipertenzija, dijabetes i dislipidemija i smanji incidencu kardiovaskularnih događaja. Redukovanjem hemodinamskog opterećenja dolazi do regresije hipertrofije leve komore i poboljšanja dijasolne disfunkcije, smanjenja incidence atrijalne fibrilacije i “sleep apnea“ sindroma i poboljšanja kardiorespiratornog fitnesa (27). SOS (Swedish Obese Subjects) kohortna studija je pratila efekat barijatrijskih procedura kod muškaraca sa BMI > 34 kg/m² i kod žena sa BMI > 38 kg/m². Ova studija je pokazala da gubitak telesne težine postignute barijatrijskim procedurama redukuje kardiovaskularni morbiditet i mortalitet kod gojaznih pacijenata i smanjenje rizika za razvoj SI za 35% u odnosu na kontrolnu grupu bez barijatrijske procedure (28). Višegodišnje praćenje pacijenata (tokom 15–20 godina) pokazalo je značajno manji broj hospitalizacija i upotrebe medikamenata nakon barijatrijskih procedura. Retrospektivna studija, koja je obuhvatila 21 pacijenta sa srčanom insuficijencijom koji su podvrgnuti barijatrijskim procedurama tokom 12 meseci praćenja, pokazala je signifikantan gubitak telesne težine – prosečno 26 kg i signifikantno poboljšanje ejekcione frakcije (EF) leve komore (10 +/- 1,9 %) i značajno smanjenje NYHA klase – poboljšanje simptoma srčane insuficijencije (29).

Beta blokatori, renin-angiotenzin sistem (RAS) antagonisti – ACI inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) i mineralokortikoidni receptorni antagonisti (MRA) predstavljaju osnovu terapije srčane insuficijencije sa redukovanom ejekcionom frakcijom (HFrEF). Pokazano je da RAS antagonisti i beta blokatori preveniraju gubitak telesne težine i/ili dovode do povećanja težine (30, 31). U COPERNICUS studiji, koja je obuhvatila 2,289 pacijenata sa uznapredovalom HFrEF, pokazano je da karvedilol prevenira gubitak telesne težine kod pacijenata sa višim BMI, a utiče na povećanje težine kod pacijenata sa manjim BMI. Beta blokatori smanjuju aktivaciju

simpatičkog nervnog sistema koji ima važnu ulogu u razvoju srčane kaheksije kod uznapredovale srčane insuficijencije (32). SOLVD i Val-HeFT II studije su pokazale približno 20% manji rizik od značajnijeg gubitka telesne težine (> 6%) kod pacijenata koji su tretirani RAS antagonistima (31). Efikasan terapijski pristup SI dovodi do poboljšanja hemodinamike i kardijalne funkcije, što olakšava fizičku aktivnost i dovodi do povećanja težine i mišićne mase i povećava kardiorespiratorni fitness. Mineralokortikoidni receptor antagonisti imaju neutralni efekat na telesnu težinu (33). Retrospektivna opservaciona studija koja je pratila efekte sacubitril/valsartana (ARNI) kod pacijenata sa HFrEF pokazala je da nema uticaja leka na telesnu težinu tokom praćenja od 12 meseci (34). SGLT2 inhibitori (dapagliflozin i empagliflozin) imaju umeren uticaj na gubitak telesne težine (prosečno 1–3 kg) u randomizovanim studijama koji su pratili pacijente sa DM ili srčanom insuficijencijom (35). Ovi lekovi povećavaju glikozuriju i utiču na gubitak 50–100g glukoze dnevno, što dovodi do dnevnog kalorijskog deficita i time se objašnjava efekat SGLT2 inhibitora na redukciju telesne težine. Randomizovana DAPA-HF studija je pokazala da primena dapagliflozina dokazano redukuje kompozitni ishod od pogoršanja srčane insuficijencije ili kardiovaskularne smrti i kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom sa BMI > 30 kg/m² i kod pacijenata sa BMI < 30 kg/m². Tokom 8 meseci praćenja pacijenata u DAPA-HF studiji prosečan gubitak telesne težine je bio oko 1kg i ovaj gubitak telesne težine smatra se sigurnim kod pacijenata sa HFrEF (36). SGLT2 inhibitori poboljšavaju kardiorespiratorni fitness (CRF) koji je snažan faktor rizika za klinički ishod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (37). Za sada nema jasnih dokaza kako utiču na telesnu težinu lekovi nove klase u terapiji HFrEF – vericiguat (stimulator guanilat ciklaze) i omecantiv mecarbil (miozin aktivator).

Gojaznost paradoksalno štiti pacijente sa srčanom insuficijencijom sa očuvanom ejekcinom frakcijom (HFpEF) od lošeg kardiovaskularnog ishoda, iako je prekomerna težina značajan faktor rizika za ispoljavanje HFpEF. Rizik za razvoj HFpEF se povećava za 34% za svaki porast BMI od 1 standardne devijacije i gubitak težine može smanjiti rizik za pojavu HFpEF. Savetuje se gubitak težine promenom životnog stila koja uključuje dijetu, vežbanje, farmakoterapiju i barijatrijsku hirurgiju. Mediteranska – nisko ugljeno-hidratna dijeta i aerobni trening značajno smanjuju visceralne i epikardijalne depoe masti, što dovodi do smanjenja mase leve komore i inflamatornih citokina, povećava kardiorespiratorni fitness i poboljšava kvalitet života gojaznih pacijenata sa HFpEF i smanjuje rizik za pojavu HFpEF (38). Mineralokortikoidno receptorni antagonisti (MRA) mogli bi imati značajan benefit kod gojaznih pacijenata sa HFpEF. Međutim, u TOPCAT studiji tretman sa spironolaktonom nije pokazao signifikantan efekat na smanjenje hospitalizacije, kardiovaskularne smrti i iznenadne srčane smrti kod pacijenata sa EF > 50% i BMI ≥ 31 kg/m². Post hoc analiza ove studije je pokazala da pacijenti sa nižim nivoom NTproBNP u cirkulaciji, što korelira sa količinom visceralnog masnog tkiva, mogli bi imati značajniji benefit terapije MRA (39, 40). U PARAGON-HF studiji terapija HFpEF sa angiotenzin

receptor antagonistom /neprilizin inhibitorom (sacubitril valsartan) je pokazala da postoji trend smanjenja hospitalizacija i kardiovaskularne smrti kod pacijenata sa EF > 45%, ali razlika nije statistički značajna u odnosu na terapiju valsartanom (41). Statini smanjuju sistemsku inflamaciju koja je snažno povezana sa patogenezom HFpEF kod gojaznih pacijenata, ali u randomizovanim kliničkim studijama nije potvrđen njihov klinički benefit u terapiji HFpEF(42). EMPEROR-preserved studija i DELIVER studija su pokazale da terapija SGLT2 inhibitorima pacijenata sa HFpEF i BM I > 30kg/m² smanjuje rizik od hospitalizacije i kardiovaskularne smrti. SGLT2 inhibitori hemodinamskim i metaboličkim putevima moduliraju dva značajna patofiziološka mehanizma nastanka HFpEF kod gojaznih pacijenata – retencija natrijuma i sistemski inflamacija. Natriureza postignuta primenom SGLT2 inhibitora dovodi do smanjenja volumena plazme (redukcija oko 7%) i sniženja krvnog pritiska (prosečno oko 4/2 mm Hg sistolno/dijastolne vrednosti), što dovodi do smanjenja preloada i afterloada (43). SGLT2 inhibitori indukuju glikozuriju koja je udružena sa negativnim kalorijskim balansom i ekskrecijom 200–250 kcal/dan putem urina i redukuje telesnu težinu (prosečno 2–3 kg) koja je udružena sa redukcijom telesnih masti i ekstracelularne tečnosti, bez uticaja na mišićnu masu, što dovodi do povećanja kardiorespiratornog fitnesa (CRF) i bolje prognoze pacijenata sa HFpEF(44).

Gojaznost je udružena sa povećanim mortalitetom nakon transplantacije srca i pacijenti sa BMI >35 kg/m² u periodu pre transplantacije srca imaju lošiji kardiovaskularni ishod nakon transplantacije. Gojazni pacijenti nakon transplantacije srca imaju visok stepen akutnog odbacivanja organa i veći petogodišnji mortalitet u odnosu na pacijente sa normalnom težinom ili prekomerno uhranjene (BMI < 30 kg/m²). Preporuka je da pacijenti u terminalnom stadijumu srčane insuficijencije u pretransplantacionom periodu i postavljaju na liste za transplantaciju postignu ciljne vrednosti BMI < 30 kg/m² (45). Teška gojaznost (klasa III gojaznosti) sa BMI ≥ 40 kg/m² je kontraindikacija za transplantaciju srca i preporuka je da se postignu ciljne vrednosti BMI < 30 kg/m² uz dijetu, fizičku aktivnost i barijatrijske procedure da bi se postigao optimalni ishod nakon transplantacije srca (46).

Zaključci

Gojaznost je udružena sa pojavom srčane insuficijencije putem direktnih i indirektnih mehanizama, a gubitak telesne težine je povezan sa smanjenjem incidence srčane insuficijencije. Kod gojaznih pacijenata sa srčanom insuficijencijom dokazano je bolje preživljavanje i postoji značajan benefit veće telesne težine kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i BMI < 35kg/m² kod oba pola i kod akutne i hronične srčane insuficijencije nezavisno od ejeckione frakcije (HFpEF i HFrEF). Modifikacija životnog stila – dijeta i aerobna fizička aktivnost uz umeren gubitak telesne težine dovode do smanjenja kardiovaskularnog rizika i sveukupnog mortaliteta. I manja

povećanja kardiorespiratornog fitnesa (CRF) dovode do značajnijeg poboljšanja kardiovaskularnog ishoda, umanjujući uticaj paradoksa gojaznosti na klinički ishod srčane insuficijencije. Barijatrijska hirurgija dovodi do značajnije redukcije telesne težine, redukovanja faktora rizika koji utiču na razvoj srčane insuficijencije i poboljšanja simptoma srčane insuficijencije. Veći gubitak telesne težine (više od 5%) utiče na lošiju prognozu pacijenata sa srčanom insuficijencijom, a gubitak težine tokom terapije SGLT2 inhibitorima i kod HFrEF i HFpEF je siguran i dovodi do smanjenja rizika od hospitalizacije i kardiovaskularne smrti. Transplantacija srca kod pacijenata sa BMI > 40 kg/m² je kontraindikovana i savetuje se redukcija telesne težine sa ciljnim vrednostima BMI < 30 kg/m² u cilju postizanja boljeg kliničkog ishoda i smanjenja mortaliteta nakon transplantacije.

Ne postoji sukob interesa.

Literatura

1. Bozkurt B., Aguilar D., Deswal A. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 134: e535–e578. doi: 10.1161/CIR.0000000000000450
2. Carbone S., Lavie C.J., Elagizi A., Arena R., Ventura H.O. The impact of obesity in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2020; 16(1): 71–80. doi: 10.1016/j.hfc.2019.08.008
3. Baena-Díez JM, Byram AO, Grau M, et al. Obesity is an independent risk factor for heart failure: Zona Franca Cohort study. *Clin Cardiol*. 2010; 33(12): 760–764.
4. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1991; **266**: 231–236.
5. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res*. 2014; 164(4): 345–356.
6. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347(5): 305–313. doi: 10.1056/NEJMoa020245
7. Vasan RS. Cardiac Function and Obesity. *Heart*. 2003;89(10):1127–9.
8. Frigolet ME, Torres N, Tovar AR. The renin–angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *J Nutr Biochem*. 2013; 24: 2003–2015.
9. Mehra M.R., Uber P.A., Park M.H. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(9): 1590–1595. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.066
10. Xie D, Bollag WB. Obesity, hypertension and aldosterone: is leptin the link? *J Endocrinol*. 2016; 230: F7–F11.
11. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans*. 2005; 33(Pt 5): 1078–81.

12. Smith CCT, Yellon DM. Adipocytokines, cardiovascular pathophysiology and myocardial protection. *Pharmacol Ther.* 2011; 129(2): 206–19.
13. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E et al. Novel Metabolic Risk Factors for Incident Heart Failure and Their Relationship With Obesity. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(18): 1775–83.
14. Carbone S., Lavie C.J., Elagizi A., Arena R., Ventura H.O. The impact of obesity in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2020; 16(1): 71–80. doi: 10.1016/j.hfc.2019.08.008
15. Horwich T.B., Fonarow G.C., Clark A.L. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018; 61(2): 151–156. doi: 10.1016/j.pcad.2018.05.005.
16. Mandviwala T.M., Basra S.S., Khalid U. Obesity and the paradox of mortality and heart failure hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Obes.* 2020. doi: 10.1038/s41366-020-0563-1
17. Lavie C.J., Sharma A., Alpert M.A. Update on obesity and obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016; 58(4): 393–400. doi: 10.1016/j.pcad.2015.12.003.
18. Oktay A.A., Lavie C.J., Kokkinos P.F., Parto P., Pandey A., Ventura H.O. The interaction of cardiorespiratory fitness with obesity and the obesity paradox in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017; 60(1): 30–44. doi: 10.1016/j.pcad.2017.05.005
19. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease. Risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(21): 1925–1932. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.068.
20. O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301(14): 1439–1450. doi: 10.1001/jama.2009.454.
21. Billingsley H.E., Hummel S.L., Carbone S. The role of diet and nutrition in heart failure: A state-of-the-art narrative review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Online ahead of print.
22. Okuhara Y., Asakura M., Orihara Y. Effects of weight loss in outpatients with mild chronic heart failure: Findings from the J-MELODIC study. *J Card Fail.* 2019; 25(1): 44–50. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.11.003
23. Billingsley H., Rodriguez-Miguel P., Del Buono M.G., Abbate A., Lavie C.J., Carbone S. Lifestyle interventions with a focus on nutritional strategies to increase cardiorespiratory fitness in chronic obstructive pulmonary disease, heart failure, obesity, sarcopenia, and frailty. *Nutrients.* 2019; 11(12): 2849. doi: 10.3390/nu11122849.
24. Allen K.E., Billingsley H.E., Carbone S. Nutrition, heart failure, and quality of life: Beyond dietary sodium. *JACC Heart Fail.* 2020; 8(9): 765–769. doi: 10.1016/j.jchf.2020.04.006
25. Carbone S., Billingsley H.E., Canada J.M. Unsaturated fatty acids to improve cardiorespiratory fitness in patients with obesity and HFpEF: The UFA-preserved pilot study. *JACC Basic to Transl Sci.* 2019; 4(4): 563–565.
26. Carbone S., Canada J.M., Buckley L.F. Dietary fat, sugar consumption, and cardiorespiratory fitness in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Basic to Transl Sci.* 2017; 2(5): 513–525.
27. Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, Jacobsen P, Karason K. Surgical obesity treatment and the risk of heart failure. *Eur Heart J.* 2019; 40: 2131–2138.

28. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013; 273: 219–234.
29. Moussa O., Ardissino M., Heaton T. Effect of bariatric surgery on long-term cardiovascular outcomes: A nationwide nested cohort study. *Eur Heart J.* 2020; 41(28): 2660–2667. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa069.
30. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017; 136(6): e137–61.
31. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet.* 2003; 361(9363): 1077–83.
32. Clark AL, Coats AJS, Krum H, Katus HA, Mohacsi P, Salekin D, et al. Effect of beta-adrenergic blockade with carvedilol on cachexia in severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017; 8(4): 549–56.
33. Olivier A, Pitt B, Girerd N, Lamiral Z, Machu JL, McMurray JJV, et al. Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: potential effect modification by abdominal obesity. Insight from the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(9): 1186–97.
34. Ryu R, Tran H, Bahjri K. Association of sacubitril/valsartan with metabolic parameters in patients with reduced ejection fraction heart failure at a multidisciplinary clinic. *Metab Syndr Relat Disord.* 2021; 19(2): 115–8.
35. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 1995–2008.
36. Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. *Obes Rev.* 2018; 19(12): 1630–41.
37. Carbone S, daSilva-deAbreu A, Lavie CJ. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin improves prognosis in systolic heart failure independent of the obesity paradox. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(10): 1673–6.
38. Tsujimoto T, Kajio H. Abdominal obesity is associated with an increased risk of all-cause mortality in patients with HFpEF. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 2739–2749.
39. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1383–1392.
40. Anand IS, Claggett B, Liu J, Shah AM, Rector TS, Shah SJ et al. Interaction between spironolactone and natriuretic peptides in patients with heart failure and preserved ejection fraction: from the TOPCAT trial. *JACC Heart Fail.* 2017; 5: 241–252.
41. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1609–1620.

42. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation*.2005; 112: 357–363.
43. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah S, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med*.2021; 27: 1954–1960.
44. Lavie C.J., Mehra M.R., Ventura H.O. Body composition and advanced heart failure therapy: Weighing the options and outcomes. *JACC Hear Fail*. 2016; 4(10): 769–771. doi: 10.1016/j.jchf.2016.07.007
45. Jalowiec A., Grady K.L., White-Williams C. Clinical outcomes in overweight heart transplant recipients. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2016; 45(4): 298–304. doi: 10.1016/j.hrtlng.2016.03.005.
46. Alyaydin E., Welp H., Reinecke H., Tuleta I. Predisposing factors for late mortality in heart transplant patients. *Cardiol J*. 2020. doi: 10.5603/cj.a2020.0011. Online ahead of print.