

ARTICOL DE CERCETARE

Prevalența și impactul obezității în insuficiența cardiacă: riscuri și monitorizare timp de șase luni

Elena Bivol^{1*}, Livi Grib¹

¹Disciplina cardiologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 26.08.2018
Data acceptării spre publicare: 20.11.2018

Autorul corespondent:

Elena Bivol, doctorand
Departamentul de medicină internă
Disciplina cardiologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: bivol.e@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

Prevalence and impact of obesity in heart failure: risks and six months follow up

Elena Bivol^{1*}, Livi Grib¹

¹Discipline of cardiology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 26.08.2018
Accepted for publication on: 20.11.2018

Corresponding author:

Elena Bivol, PhD fellow
Department of internal medicine
Discipline of cardiology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: bivol.e@gmail.com

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

În pofida efectelor adverse ale obezității asupra funcției cardiace, numeroase studii au raportat un prognostic mai bun la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă. Cercetătorii sugerează că unii factori de confuzie ar putea avea un impact asupra prognosticului, deși „paradoxul” obezității a fost confirmat în majoritatea studiilor cardiovasculare.

Ipoteza de cercetare

De a determina prevalența, impactul prognostic și riscurile obezității la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție intermediară sau redusă.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Diabetul și sindromul cardiorenal sunt asociate cu un prognostic rezervat la pacienții cu insuficiență cardiacă. Ambele comorbidități se întâlnesc mai frecvent la pacienții obezi; totuși, prognosticul la șase luni a fost mai favorabil pentru persoanele supraponderale și obeze.

What is not known yet, about the topic

Despite the adverse effects of obesity on heart function, numerous studies reported better prognosis in obese heart failure patients. Investigators suggest that confounding factors may have an impact on prognosis, although the obesity paradox was consistent in most cardiovascular studies.

Research hypothesis

To determine the prevalence, risks and prognostic impact of obesity in hospitalized patients with mid-range or reduced ejection fraction heart failure.

Article's added novelty on the scientific topic

Diabetes and cardiovascular syndrome are associated with poor prognosis in patients with heart failure. Both comorbidities occur more frequently in obese patients; however, the prognosis at six months was more favorable for overweight and obese people.

Rezumat

Introducere. Insuficiența cardiacă este o problemă majoră de sănătate care duce la creșterea morbidității și mortalității. Prin urmare, identificarea și gestionarea factorilor de risc și a diagnosticului precoce al bolii ar trebui să fie o prioritate. În acest context, scopul studiului a fost determinarea preva-

Abstract

Introduction. Heart failure is a major health problem that leads to increased morbidity and mortality. Therefore, identification and management of risk factors and preclinical phases of the disease should be a priority. In this context the aim of the study was to determine the prevalence, risks

lenței, impactului prognostic și riscurilor obezității la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție intermediară sau redusă.

Material și metode. Au fost înrolați prospectiv 149 de pacienți. Insuficiența cardiacă a fost definită utilizând criteriile ghidului Societății Europene de Cardiologie din 2016. Au fost recrutați doar pacienți cu fracție de ejecție intermediară (40-49%) sau redusă (<40%).

Rezultate. Indicele masei corporale (IMC) crescut a fost un factor de risc pentru diabet și sindromul cardiorenal de tip 2. Comparativ cu persoanele cu greutate normală sau supraponderale (IMC de la 18,5 până la 29,9 kg/m²), pacienții obezi (IMC ≥30 kg/m²) au avut un risc relativ pentru diabet de 1,58 (95%CI 1,10 – 2,27, p<0,05). Riscul relativ pentru sindromul cardiorenal de tip 2 a fost de 1,28 (95%CI 0,94 – 1,74, p=0,12) în cazul pacienților obezi. La pacienții normoponderali, mortalitatea la șase luni a fost de 31,25%, comparativ cu 6,82%, la subiecții supraponderali și de 20,22% – la obezi; riscul relativ a fost de 1,42 (95%CI 0,69 – 2,93, p=0,34). Indicele crescut al masei corporale a fost un factor de risc pentru apariția accidentelor cardiovasculare: RR=2,02 (95%CI 0,85 – 4,79, p=0,1). Rata de re-spitalizare a fost de 66,29% la obezi, comparativ cu 43,75% la pacienții care nu sufereau de obezitate.

Concluzii. Obezitatea este prevalentă la pacienții cu insuficiență cardiacă. Deși acești pacienți au mai multe comorbidități, au rata mortalității și a re-spitalizării mai reduse decât subiecții normoponderali.

Cuvinte cheie: obezitate, insuficiență cardiacă, prognostic.

Introducere

Insuficiența cardiacă (IC) este o problemă majoră de sănătate care este asociată cu creșterea morbidității și mortalității. De aceea, diagnosticul precoce al bolii, identificarea și managementul factorilor de risc ar trebui să fie o prioritate.

În 2016, peste 650 de milioane de adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) din întreaga lume erau obezi. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății din 2016, 39% dintre adulți (39% dintre bărbați și 40% femei) cu vârsta mai mare de 18 ani erau supraponderali, iar 13% (11% bărbați și 15% femei) aveau obezitate. În mare parte, această pandemie pare a fi declanșată de factori sociali și de mediu [1, 2]. Factorii primordiali pentru supraponderabilitate și obezitate includ sedentarismul și aportul caloric în exces.

Obezitatea este asociată cu prevalența crescută (până la 50%) a sindromului metabolic; prevalența lui crește treptat, odată cu creșterea indicelui masei corporale (IMC) [3]. De asemenea, obezitatea este cea mai frecventă cauză de insulinorezistență (IR), care este asociată cu dislipidemie, complicații cardiovasculare pe termen lung, inclusiv hipertensiune, alterarea toleranței la glucoză, steatoză hepatică și diabet zaharat tip 2 [4, 5].

Obezitatea și patologii asociate, cum ar fi boala cronică renală (BCR), sunt mai frecvente în cazul adulților defavorizați din punct de vedere socio-economic [6]. Aceste diferențe au

and prognostic impact of obesity in hospitalized patients with mid-range or reduced ejection fraction heart failure.

Material and methods. We prospectively enrolled 149 patients. Heart failure was defined using the European Society of Cardiology criteria, but only patients with mid-range (40-49%) or reduced ejection fraction (<40%) on echocardiography were recruited.

Results. Higher body mass index was a risk factor for diabetes and type 2 cardio-renal syndrome. Compared with persons who had normal weight or overweight (BMI, 18.5 to 29.9 kg/m²), the relative risk for diabetes was 1.58 (95%CI 1.10 to 2.27, p<0.05) for obese (BMI≥30 kg/m²). The relative risk for type 2 cardio-renal syndrome was 1.28 (95%CI 0.94 to 1.74, p=0.12) for obese patients. Six months mortality of lean heart failure patients was increased (31.25% vs. 6.82% and 20.22%) in overweight and obese subjects; the relative risk was 1.42 (95%CI 0.69 to 2.93, p=0.34). Higher body mass index was a risk factor for cardiovascular events occurrence: RR=2.02 (95%CI 0.85 to 4.79, p=0.1). The rehospitalization rate was 66.29% in obese vs. 43.75% in non-obese patients.

Conclusions. Obesity is common for heart failure patients. Such patients have more comorbidities but lower mortality and re-hospitalization rate comparative to lean subjects.

Key words: obesity, heart failure, prognosis

Introduction

Heart failure is a major health problem that leads to increased morbidity and mortality. Therefore, identification and management of risk factors and preclinical phases of the disease should be a priority.

In 2016, over 650 million adults (18 years and older) worldwide were obese. According to WHO (World Health Organization) data, 39% of adults (39% of men and 40% of women) aged 18 years and over were overweight in 2016, and 13% (11% of men and 15% of women) were obese. This emerging pandemic is largely thought to be triggered by sociologic and environmental factors [1, 2]. The driving forces for overweight and obesity include increasing sedentary lifestyles with physical inactivity and excess compact caloric consumption.

Obesity is associated with an increased prevalence (up to 50%) of the metabolic syndrome; the prevalence is increased on a graded scale based on increasing body mass index (BMI) [3]. Obesity is also the most common cause of insulin resistance (IR), which is associated with dyslipidemia, long-term cardiovascular complications, including hypertension, pre-diabetes (impaired glucose tolerance), fatty liver disease, and overt type 2 diabetes mellitus [4, 5].

Obesity and associated medical problems such as chronic kidney disease (CKD) are more prevalent in socioeconomically deprived adults [6]. These disparities are also evidenced

fost observate și în prevalența crescută a diabetului și a hipertensiunii [7].

Toți factorii menționați contribuie la relația mai evidentă dintre obezitate și dezvoltarea precoce a bolii renale și a diabetului [3, 8, 9] și subliniază necesitatea intervenției pentru prevenirea acestor complicații [1, 2, 10].

În acest context, a fost investigată relația obezității cu prognosticul insuficienței cardiace în comunitate. Scopul studiului a fost de a determina prevalența, impactul prognostic și riscurile obezității la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție intermediară și redusă.

Material și metode

A fost evaluată eligibilitatea a 176 de pacienți cu insuficiență cardiacă. Ulterior, 27 dintre ei au fost excluși din studiu (7 au avut patologie renală primară, 9 au refuzat participarea în studiu, iar în 11 cazuri algoritmul de examinare a fost incomplet). În consecință, 149 de pacienți cu insuficiență cardiacă, spitalizați în secțiile de Cardiologie a Spitalului Municipal „Sfânta Treime” au fost înrolați prospectiv în perioada 1 decembrie 2015 – 31 mai 2018.

Insuficiența cardiacă a fost definită în baza criteriilor Ghidului Societății Europene de Cardiologie din 2016, însă, au fost recrutați doar pacienții cu fracție de ejeție intermediară (40-49%) sau redusă (<40%). Obezitatea a fost definită conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), pentru IMC mai mare sau egal cu 30 kg/m². Concomitent, a fost măsurată circumferința abdominală (CA) și grosimea pliului cutanat în regiunea crestei iliace anterioare. Frația de ejeție a ventriculului stâng a fost apreciată prin metoda Teilholz.

De asemenea, a fost evaluat nivelul peptidului natriuretic cerebral (NT pro BNP) și insulina serică prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență ECLIA; glucoza – prin metoda spectrofotometrică; creatinina serică – prin metoda cinetică Jaffe, fără deproteinizare; cistatina C – prin metoda nefelometrică (kit standard *Roche Diagnostics*, Elveția), cu ajutorul analizatorului Cobas 6000 Hitachi (*Roche Diagnostics*, Elveția) la laboratorul Synevo. HOMA-IR (rezistența la insulină) a fost calculată în baza glicemiei și insulinei *à jeun*, după formula (1):

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulină } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucoză } (\text{mg/dL}) / 405 \quad (1)$$

Rata de filtrare glomerulară a fost calculată, utilizând ecuația CKD-EPI creatinină-cistatină C (2012).

Sindromul cardio-renal (CRS) a fost considerat la o GFR <60 ml/min/m², în conformitate cu recomandările conferinței de consens ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) [11].

Criterii de includere:

- FEVS ≤49%;
- lipsa afectării renale (BCR) sau debutul documentat al insuficienței cardiace precede debutului afectării renale;
- acordul informat al pacientului;
- vârsta de peste 18 ani.

Criteriile de excludere:

- prezența patologiei renale primare (afecțiuni renale con-

in the increased prevalence of diabetes and hypertension in these populations [7].

These factors all contribute to the increasingly recognized relationship between obesity and the early development of kidney disease and diabetes [3, 8, 9], and underscore the importance of emerging interventions to prevent the development of these chronic diseases [1, 2, 10].

In this context, the relation of obesity with the heart failure prognosis in a community-based sample was investigated. The aim of the study was to determine the prevalence, risks and prognostic impact of obesity in hospitalized patients with mid-range or reduced ejection fraction heart failure.

Material and methods

Were assessed for eligibility 176 heart failure subjects; 27 of them were excluded (7 had primary renal disease, 9 subjects declined to participate and in 11 patients the examination algorithm was incomplete). Consequently, 149 patients hospitalized for heart failure (HF) at the Cardiology Departments of “Sfanta Treime” Municipal Hospital were prospectively enrolled from December 1, 2015 to May 31, 2018.

HF was defined using the European Society of Cardiology criteria, but only patients with mid-range (40-49%) or reduced ejection fraction (<40%) on echocardiography were recruited. Obesity was defined according to World Health Organization (WHO) criteria, when BMI was greater than or equal to 30 kg/m². We measured also abdominal circumference (AC) and plicometry in the region of *cristae iliaca anterior*. Left ventricle ejection fraction was measured by Teilholz method.

We assessed brain natriuretic peptide level (NT pro BNP) by electrochemiluminescence detection (ECLIA) immunochemical method, insulin – by electrochemiluminescence detection, cystatine C – by nephelometric method; creatinine – by Jaffe kinetic method without deproteinization, glucose – by spectrophotometric method (standard kit *Roche Diagnostics*, Switzerland), with the use of analyzer Cobas 6000 Hitachi (*Roche Diagnostics*, Switzerland) at Synevo Laboratory.

HOMA-IR (insulin resistance) was calculated using the fasting glucose and insulin levels according to the formula (1):

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucose } (\text{mg/dL}) / 405 \quad (1)$$

Glomerular filtration rate eGFR was estimated using CKD-EPI creatinine-cystatine C (2012) equation.

Cardio-renal syndrome (CRS) was considered at GFR <60 ml/min/m², according to the Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference recommendations [11].

Inclusion criteria were:

- LV EF ≤49%;
- lack of renal impairment or documented onset of heart failure precedes the onset of renal impairment;
- patient informed consent;
- age over 18 years.

Exclusion criteria were:

- presence of primary kidney pathology (congenital kidney disease or kidney disorder beginning before cardiac pathology);

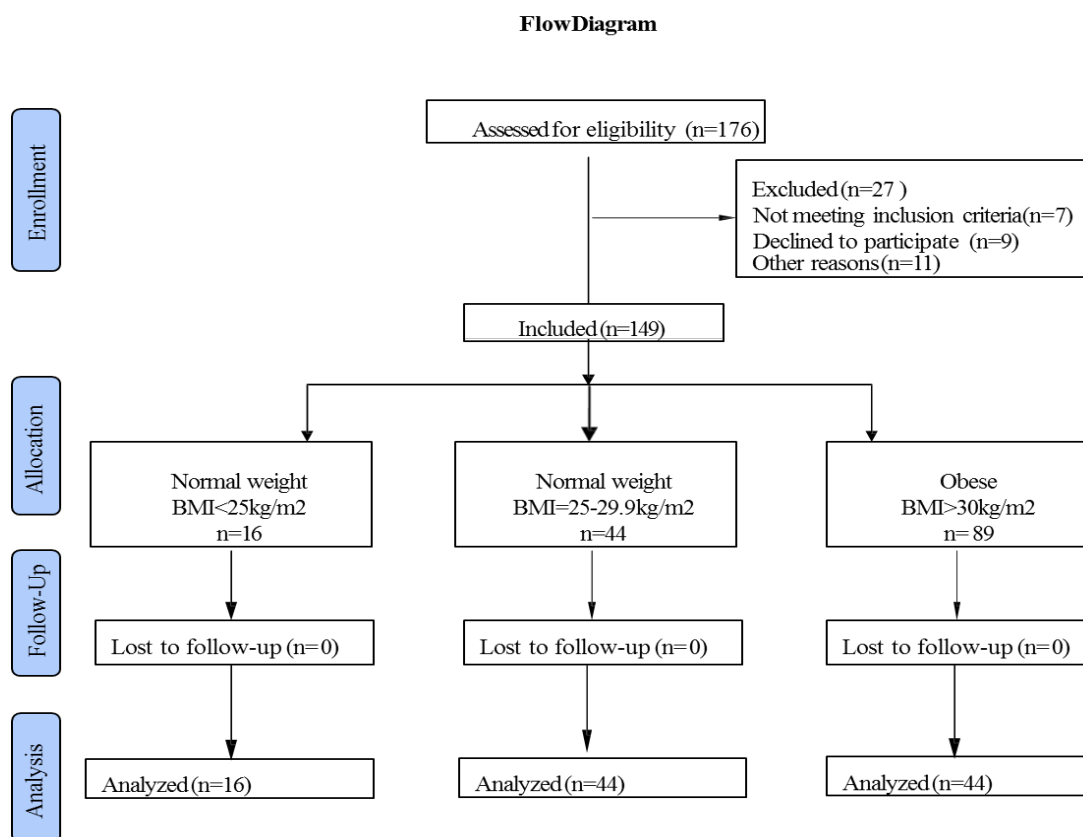


Fig. 1 Diagrama de flux a studiului.

Fig. 1 Study chart flow.

genitale sau afecțiuni renale, care au debutat înaintea patologiei cardiace);

- patologie renală inflamatorie, traumatică (care nu poate fi explicată prin prezența ICC);
- tumori maligne;
- tratament cu steroizi;
- pacienți cu evenimente cardio- sau cerebrovasculare acute;
- afecțiuni psihiatrice sau demență;
- refuzul pacientului.

Subiecții au fost monitorizați timp de 6 luni (rata mortalității, rata de re-spitalizare, durata spitalizării și rata accidentelor CV la 6 luni).

Protocolul cercetării a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 11 din 09.12.2015). Toți participanții au fost informați și a fost obținut consimțământul lor în scris, în conformitate cu Declarația de la Helsinki.

Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată utilizând softul SPSS 20. A fost calculată media aritmetică \pm eroarea standard. Pentru a testa diferența semnificativă a parametrilor studiați, a fost aplicat testul t-Student bicaudal. Pragul de semnificație: $p < 0,05$.

Rezultate

Diagrama CONSORT a studiului este redată în Figura 1. Valorile parametrilor studiați, în funcție de loturi, sunt prezentate în Tabelul 1.

- inflammatory, traumatic kidney disease (which cannot be explained by the presence of HF);
- malignant tumors;
- steroid treatment;
- patients with acute cardiac and/or cerebrovascular events;
- psychiatric and/or dementia disorders;
- patient's refusal.

The groups were monitored for 6 months (mortality rate; rehospitalization rate, hospital length of stay and 6 months CV events).

All experimental protocols were approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy (minutes no. 11 from 09.12.2015). All the participants were fully informed about the study and gave their written consent in agreement with the Declaration of Helsinki.

Statistical processing was done using the SPSS 20 software. Arithmetic mean \pm standard error was calculated. To test the significant difference between the studied indices of the compared groups, two tailed unpaired t-Student statistical test was applied. Significance threshold of $p < 0.05$ were used.

Results

The CONSORT chart flow of the study is presented in Figure 1. The sample characteristics and comparison between patients with and without obesity are summarized in Table 1.

Participanții studiului au fost preponderent bărbații (51,15%), supraponderali (29,53%) sau obezi (59,73%), care au avut clasa funcțională NYHA II-IV (100%). Vârsta medie a eșantionului a fost de 65 de ani, cu un interval de la 34 până la 85 de ani. Nu au existat diferențe semnificative de vârstă între grupuri (64,88±2,59 ani la normoponderali vs. 64,60±1,52 ani la supraponderali vs. 65,18±1,04 ani la obezi, p>0,05).

Două treimi dintre bărbați și jumătate dintre femeile implicate în studiu au fost obezi. Prevalența obezității a fost mai mare la bărbați (57,3% față de 42,7%). O greutate normală (IMC <25 kg/m²) a fost apreciată în 16 (10,73%) cazuri, supraponderabilitatea (IMC de 25-29,9 kg/m²) a fost apreciată în 44 (29,53%) de cazuri, iar 89 (59,73%) dintre participanții stu-

Overall, the study participants were mainly male (51.15%), overweight (29.53%) or obese (59.73%), and had NYHA functional class of II-IV (100%). The mean age of the total sample was 65 years with a range of 34 to 85 years. There were no significance age differences between groups (64.88±2.59 y.o. vs. 64.60±1.52 y.o. vs. 65.18±1.04 y.o, p>0.05).

Two thirds of the men and half the women in our sample were obese. The prevalence of obesity was higher in men (57.3% vs. 42.7%). We evaluated the body weight according to WHO classification: normal weight (BMI <25 kg/m²) was appreciated in 16 (10.73%) cases, overweight (BMI of 25-29.9 kg/m²) was appreciated in 44 (29.53%) cases and 89 (59.73%) of the study participants were obese. The majori-

Tabelul 1. Compararea pe loturi a parametrilor studiați.

Table 1. Characteristics of parameters according to study groups.

Study parameters <i>Parametri studiați</i>	BMI<25 kg/m ² <i>IMC<25 kg/m²</i>	BMI 25-30 kg/m ² <i>IMC 25-30 kg/m²</i>	BMI≥30 kg/m ² <i>IMC≥30 kg/m²</i>	P
Patients, n (%) <i>Pacienți, n (%)</i>	16 (10,73)	44 (29,53)	89 (59,73)	NA
Age, years <i>Vârsta, ani</i>	64,88±2,59	64,60±1,52	65,18±1,04	>0,05
Male, n (%) <i>Bărbați, n (%)</i>	7 (43,75)	31 (70,45)	51 (57,3)	NA
BMI, kg/m ² <i>IMC, kg/m²</i>	22,94±0,45	27,88±0,235	35,93±0,53	<0,001
Abdominal circumference, cm <i>Circumferința abdominală, cm</i>	83,76±2,67	98,07±1,79	116,21±1,71	<0,001
Plicometry, mm <i>Plicometrie, mm</i>	26,41±2,73	32,53±1,60	48,67±1,44	<0,001
Diabetes mellitus <i>Diabet zaharat</i>	5 (31,25)	18 (40,91)	54 (60,67)	<0,01
Insuline, μU/mL <i>Insulina, μU/mL</i>	16,55±3,01	17,12±2,56	21,22±2,10	>0,05
HOMA-IR	6,92±2,53	5,94±1,04	8,47±1,30	>0,05
NT pro-BNP, pg/mL	2650,39±650,71	4039,07±802,25	4761,97±689,44	>0,05
LVEF, % <i>FEVS, %</i>	40,53±1,51	39,93±1,14	40,53±0,79	>0,05
Cystatine C, mg/dl <i>Cistatina C, mg/dl</i>	1,47±0,12	1,35±0,06	1,59±0,064	<0,01
Creatinine, mg/dl <i>Creatinina, mg/dl</i>	1,06±0,20	1,08±0,07	1,15±0,06	NA
eGFR, ml/min/m ² <i>RFGe, ml/min/m²</i>	61,65±5,77	63,49±2,95	55,64±2,19	<0,05
Cardiorenal syndrome, n (%) <i>Sindrom cardiorenal, n (%)</i>	7 (43,75)	21 (47,73)	55 (61,79)	>0,05
6 mo mortality, n (%) <i>Mortalitatea la 6 luni, n (%)</i>	5 (31,25)	3 (6,82)	18 (20,22)	>0,05
6 mo rehospitalization, n (%) <i>Rata de re-spitalizare la 6 luni, n (%)</i>	7 (43,75)	13 (29,55)	36 (40,44)	<0,01
Hospital length of stay, days <i>Durata spitalizării, zile</i>	15,35±4,65	9,43±1,69	10,80±1,22	>0,05
6 mo CV events, n (%) <i>Accidente vasculare la 6 luni, n (%)</i>	2 (12,5)	4 (9,1)	18 (20,22)	>0,05

Note: continuous data are presented as mean ± standard error. NA – statistical test not applied.

Notă: datele de tip continuu sunt prezentate drept medie ± eroare standard. NA – test statistic neaplicat.

diului au fost obezi. Majoritatea pacienților obezi, 51 (34,2%), au avut un IMC de 30,0-34,9 kg/m². În 20 (13,4%) de cazuri, IMC a fost de 35,0-39,9 kg/m², în timp ce obezitatea morbidă (IMC >40 kg/m²) a fost prezentă la 18 (12,08%) subiecți. Valoarea medie a IMC a fost de 22,94±0,45 kg/m² în lotul cu greutate normală, de 27,88±0,23 kg/m² – în grupul cu supraponderabilitate și de 35,93±0,53 kg/m² – la subiecții obezi.

Pacienții din studiu au fost chestionați în privința modificărilor ponderale din ultimul an, unde 42 (28,18%) dintre pacienții obezi vs. 24 (16,1%) dintre cei fără obezitate nu au raportat modificări ale greutății; 35 (23,49%) dintre pacienții obezi vs. 34 (22,81%) dintre pacienții fără obezitate au raportat o scădere ponderală și doar 14 (9,38%) față de 2 (1,34%) subiecți au raportat o creștere în greutate. Media modificărilor ponderale neintenționate a fost de 7,29 kg la pacienții obezi, comparativ cu 6,04 kg la cei fără obezitate.

Circumferința taliei a fost majorată în ambele grupuri de studiu, dar mai semnificativ la pacienții obezi (116,21±1,71 cm față de 94,02±1,69 cm, p<0,001). Pliul cutanat din regiunea crestei iliace anterioare a fost de 48,67±1,44 mm la cei obezi și de 30,80±1,42 mm la subiecții fără obezitate.

Din totalul de 149 de pacienți, 87 (58,4%) au avut concomitent și diabet. Prevalența diabetului zaharat a crescut odată cu creșterea indicelui de masă corporală: 54 (60,67%) – în grupul de pacienți obezi, comparativ cu 18 (40,91%) – la pacienții supraponderali și 5 (31,25%) – la pacienții cu greutate normală. Valoarea crescută a IMC a fost un factor de risc pentru diabetul zaharat la pacienții cu IC, comparativ cu persoanele cu greutate normală sau supraponderală (IMC de la 18,5 până la 29,9 kg/m²), riscul relativ pentru diabet la persoanele obeze (IMC ≥30 kg/m²) a fost de 1,58 (95%CI 1,10 – 2,27, p<0,05).

Cum era de așteptat, parametrii metabolici, de asemenea, au avut valori crescute în lotul cu obezitate. Nivelul insulinei a fost de 16,55±3,01 μU/ml în grupul cu greutate normală, de 17,12±2,56 μU/ml – în supraponderabilitate, comparativ cu 21,22±2,10 μU/ml – la subiecții obezi (p>0,05). HOMA-IR a fost de 6,92±2,53 la normoponderali, comparativ cu 5,94±1,04 și 8,47±1,30, respectiv, în restul cazurilor (p>0,05).

Trebuie să remarcăm că, în pofida greutății normale sau a supraponderabilității, pacienții cu insuficiență cardiacă implicați în studiu nu au fost sănătoși din punct de vedere metabolic. Circumferința abdominală a fost de 83,76±2,67 cm pentru un IMC mai mic de 25 kg/m² și de 98,07±1,79 cm, pentru un IMC între 25 și 30 kg/m² (p<0,001). Diabetul a fost observat la 5 (29,41%) pacienți cu greutate normală și la 18 (41,86%) pacienți supraponderali. Rezistența la insulină, de asemenea, a fost frecventă la pacienții cu insuficiență cardiacă fără obezitate; HOMA-IR a avut valori de 6,92±2,53 la normoponderali și de 5,94±1,04 la pacienții supraponderali.

Toți participanții studiului au avut anamnezic de patologie cardiovasculară. Vârsta de debut a patologiei CV a fost de 49,04 ani în obezitate și de 50,16 ani la pacienții non-obezi, cu o durată medie a bolii de 16,13 vs 14,76 ani. Prevalența hipertensiunii a fost de 75 (82,3%) cazuri în rândul pacienților obezi și de 42 (70%) – la cei fără obezitate.

Analizând parametrii insuficienței cardiace, s-a constatat că subiecții normo- și supraponderali au fost stratificați, pre-

ty of the obese patients 51 (34.2%) had a BMI of 30-34.9 kg/m², in 20 (13.4%) cases the BMI was 35-39.9 kg/m², while morbid obesity (BMI >40 kg/m²) was present in 18 (12.08%) subjects. The mean BMI was about 22.94±0.45 kg/m² in normal weight group; 27.88±0.23 kg/m² in overweight group and 35.93±0.53 kg/m² in obese subjects. We questioned the study patients about the weight changes during the last year, 42 (28.18%) of the obese patients vs. 24 (16.1%) of the non-obese reported no weight changes, 35 (23.49%) of the obese patients vs. 34 (22.81%) of the non-obese reported weight loss, and only 14 (9.38%) vs. 2 (1.34%) subjects reported weight gain. The average of the non-intentional weight changes was of 7.29 kg in obese vs. 6.04 kg in non-obese.

The abdominal circumference was high in both groups, but more significant in obese patients (116.21±1.71 cm vs. 94.02±1.69 cm, p<0.001). The skin fold in the iliac anterior region was 48.67±1.44 mm in obese and 30.80±1.42 mm in non-obese subjects.

Of a total of 149 patients, 87 (58.4%) concomitantly had diabetes. The prevalence of diabetes mellitus increased with increasing body-mass index, 54 (60.67%) in obese group, 18 (40.91%) in overweight patients and 5 (31.25%) in normal weight patients. Higher BMI was a risk factor for diabetes in HF patients, compared with persons who had normal weight or overweight (BMI, 18.5 to 29.9 kg/m²), the relative risk for diabetes was 1.58 (95%CI 1.10 to 2.27, p<0.05) for obese (BMI ≥30 kg/m²).

As expected, other metabolic parameters were also higher in the obese group, insulin level was 16.55±3.01 μU/mL in normal weight group, 17.12±2.56 μU/mL in overweight vs. 21.22±2.10 μU/mL in obese subjects (p>0.05) and HOMA-IR was 6.92±2.53 in normal weight vs. 5.94±1.04 and 8.47±1.30 in the rest (p>0.05).

We have to notice that despite to normal or over-weight the heart failure patients involved in the study were no metabolically healthy, the abdominal circumference was 83.76±2.67 cm for a BMI of less than 25 kg/m² and 98.07±1.79 cm for a BMI between 25 and 30 kg/m² (p<0.001). Diabetes was observed in 5 (29.41%) normal weight and 18 (41.86%) overweight patients. Insulin resistance was also very common in non-obese heart failure patients; HOMA-IR was 6.92±2.53 in normal-weight and 5.94±1.04 in over weight patients.

All of the involved subjects had previous cardiovascular disease. The age of CVD onset was 49.04 y.o. in obese and 50.16 y.o. in non-obese group, with mean disease duration of 16.13 vs. 14.76 years. The hypertension prevalence was 75 (82.3%) among obese patients and 42 (70%) in non-obese.

Investigating heart failure parameters we observed that normal-weight an overweight patients were more likely to be classified as NYHA II/III while obese patients were classified mainly as NYHA III/IV. There was no difference in left ventricle ejection fraction between groups 40.53±1.51% vs. 39.93±1.14% and 40.53±0.79% respectively (p>0.05). NT pro-BNP level was higher in obese group 4761.97±689.44 pg/mL vs. 2650.39±650.71 pg/mL in normal weight and 4039.07±802.25 pg/mL, respectively (p<0.05).

ponderent, conform clasei funcționale NYHA II/III, în timp ce pacienții obezi au fost clasificați, preponderent, NYHA III/IV. Nu au existat diferențe a fracției de ejeție a ventriculului stâng între grupuri: $40,53 \pm 1,51\%$, comparativ cu $39,93 \pm 1,14\%$ și, respectiv, $40,53 \pm 0,79\%$ ($p > 0,05$). Nivelul NT pro-BNP a fost mai mare în grupul cu obezitate ($4761,97 \pm 689,44$ pg/ml), comparativ cu pacienții normoponderali ($2650,39 \pm 650,71$ pg/ml) și ($4039,07 \pm 802,25$ pg/ml) la supraponderali ($p < 0,05$).

Prevalența comorbidităților cardiace și renale a fost în continuă creștere. Afectarea renală a fost una dintre cele mai frecvente patologii în IC. Pe de altă parte, mortalitatea cardiovasculară (CV) la pacienții cu boală cronică renală (BCR) poate atinge 40% [11]. Afectarea cardiorenală (disfuncția concomitentă, cardiacă și renală), în orice context, este asociată cu creșterea mortalității și morbidității. Sindromul cardiorenal (CRS), în absența unei definiții general acceptate, a fost, anterior, considerat drept disfuncție renală, secundară disfuncției cardiace cronice (de exemplu, IC). Această definiție nu a explicat multitudinea de situații, în care disfuncțiile cardiace și renale coexistă. În 2008, Ronco *et al.*, a propus divizarea sindromului în cinci tipuri, clasificare recomandată în raportul Conferinței de Consens ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) (2009) [11], pentru a sublinia diferența mecanismelor patogenice ale SCR și pentru a defini disfuncția de organ primară sau secundară.

A fost evaluată funcția renală pentru a determina prevalența sindromului cardiorenal de tip 2 la pacienții cu insuficiență cardiacă. Nivelul mediu al cistatinei C a fost de $1,59 \pm 0,064$ mg/l la obezi și de $1,38 \pm 0,05$ mg/l la subiecții fără obezitate. Nivelul creatininei a fost de $1,15 \pm 0,06$ mg/dl vs. $1,08 \pm 0,07$ mg/dL ($p < 0,01$).

Rata filtrării glomerulare, estimată prin ecuația CKD-EPI, în baza creatininei serice și cistatinei C (2012), a fost mai mică în grupul cu obezitate ($55,64 \pm 2,19$ ml/min/m²), comparativ cu ($62,97 \pm 2,65$ ml/min/m²) restul eșantionului ($p < 0,05$). Valoarea crescută a IMC a fost un factor de risc pentru sindromul cardiorenal de tip 2. Sindromul cardiorenal a fost mai prevalent la obezi (55; 61,79%), comparativ cu 21 (47,73%), la supraponderali și cu 7 (43,75%) cazuri – în lotul cu IMC mai mic de 25 kg/m². Riscul relativ pentru sindromul cardiorenal de tip 2 a fost de 1,28 (95%CI 0,94 – 1,74, $p = 0,12$) pentru pacienții obezi.

Pacienții au fost monitorizați timp de 6 luni. Pe parcursul monitorizării, au survenit 26 de decese (cauză cardiovasculară – 26 de cazuri, cauză non-cardiovasculară – 0). Dintre acestea, 18 decese au survenit la pacienții obezi, 3 – la pacienții supraponderali și 5 – la pacienții cu greutate normală. Rata mortalității la șase luni a pacienților cu IC a fost de 5 (31,25%) pentru IMC < 25 kg/m² față de 18 (20,22%), pentru IMC > 30 kg/m². Cea mai mică rată a mortalității, de 3 (6,82%) cazuri, a fost observată la subiecții supraponderali, riscul relativ fiind de 1,42 (95%CI 0,69 – 2,93, $p = 0,34$). Valoarea crescută a IMC a fost un factor de risc pentru apariția accidentelor CV; 2 (12,5%) pacienți cu greutate normală față de 4 (9,1%) pacienți supraponderali și 18 (20,22%), respectiv, au suportat accidente CV până la 6 luni, RR=2,02 (95%CI 0,85 – 4,79, $p = 0,1$). Rata de re-spitalizare a fost de 40,44% în cazul pacienților obezi,

The prevalence of cardiac and renal comorbidity is steadily increasing. Renal impairment is one of the most common comorbidity in HF. On the other hand, cardiovascular mortality (CV) in patients with chronic kidney disease (CKD) reaches 40% [11]. In any context, cardio-renal impairment (combined heart and renal dysfunction) has high mortality and morbidity. Cardio-renal syndrome (CRS), in the absence of a generally accepted definition, was previously seen as renal dysfunction secondary to chronic cardiac dysfunction (e.g., HF). This definition failed to explain the multitude of situations where cardiac and renal dysfunctions coexist. In 2008, Ronco *et al.* proposed dividing the syndrome into five types, classification recommended in the report of the 2009 Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Conference [11], in order to emphasize the different pathogenic pathways of CRS and to define primary or secondary organic dysfunction.

We assessed renal function in order to determine the prevalence of type 2 cardio-renal syndrome in heart failure patients. The mean cystatine C level was 1.59 ± 0.64 mg/l in obese and 1.38 ± 0.05 mg/l in non-obese group, the creatinine level was 1.15 ± 0.06 mg/dl vs. 1.08 ± 0.07 mg/dl ($p < 0.01$).

The glomerular filtration rate estimated using CKD-EPI creatinine-cystatin C (2012) equation was lower in obese group 55.64 ± 2.19 ml/min/m² vs. 62.97 ± 2.65 ml/min/m² ($p < 0.05$). Higher BMI was a risk factor for type 2 cardio-renal syndrome. The cardio-renal syndrome was more prevalent 55 (61.79%) in obese vs. 21 (47.73%) in overweight and 7 (43.75%) for a BMI less than 25 kg/m². The relative risk for type 2 cardio-renal syndrome was 1.28 (95%CI 0.94 to 1.74, $p = 0.12$) for obese patients.

We monitored our patients for 6 months. A total of 26 deaths occurred during the mean follow-up (cardiac death – 26 cases, noncardiac – 0 cases); 18 deaths occurred in obese patients, 3 – in overweight and 5 – in normal weight patients. Six months mortality of HF patients was increased 5 (31.25%) for BMI < 25 kg/m² vs. 18 (20.22%) for BMI > 30 kg/m². The lowest mortality rate 3 (6.82%) was noticed for overweight subjects, the relative risk was 1.42 (95%CI 0.69 to 2.93, $p = 0.34$). Higher BMI was a risk factor for CV events occurrence RR=2.02 (95%CI 0.85 to 4.79, $p = 0.1$). Two (12.5%) normal weight patients vs. 4 (9.1%) overweight patients and 18 (20.22%) patients, respectively, had an acute CV event at 6 months. The re-hospitalization rate was 40.44% in obese vs. 43.75% in normal and 29.55% in overweight patients. As well, the length of stay was shorter for overweight 9.43 ± 1.69 days and obese group 10.80 ± 1.22 days, comparative to 15.35 ± 4.65 days in normal weight subjects ($p > 0.05$).

Discussion

A gradual decline in mortality from heart failure over the last decades is largely attributable to screening programs, early diagnosis and individualized approach.

In our study, the obesity prevalence was quite high (59.73%). Obesity was a predictor of better survival in patients with midrange or reduced ejection fraction heart failure.

față de 43,75% – în cazul pacienților normoponderali și de 29,55% – la cei supraponderali. De asemenea, durata medie a spitalizării a fost mai mică în cazul subiecților supraponderali ($9,43 \pm 1,69$ zile), comparativ cu $10,80 \pm 1,22$ zile în grupul cu obezitate și cu $15,35 \pm 4,65$ zile – la subiecții cu greutate normală ($p > 0,05$).

Discuții

În ultimele decenii, se observă o scădere graduală a mortalității în insuficiența cardiacă, fapt ce se datorează, în mare parte, programelor de screening, diagnostic precoce și management individualizat.

În studiul nostru, prevalența obezității a fost destul de ridicată (59,73%). Obezitatea a fost un predictor favorabil pentru supraviețuirea pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de eiecție intermediară sau redusă.

Studiile epidemiologice au arătat o relație strânsă între obezitate și prevalența insuficienței cardiace. Rezultatele studiului *Framingham Heart* (5881 de participanți) au demonstrat că, pentru fiecare creștere a indicelui masei corporale cu 1 kg/m^2 , riscul de IC a crescut cu 5% la bărbați și cu 7% la femei pe parcursul a 14 ani de monitorizare [12]. În pofida efectelor negative ale obezității asupra funcției cardiace, numeroase studii au observat că pacienții obezi cu IC, au un prognostic mai bun decât pacienții normoponderali [13].

Rezultatele studiului nostru au fost similare celor obținute de Horwich, care a descris, pentru prima dată, „paradoxul obezității” în insuficiența cardiacă [14]. El a demonstrat că pacienții cu IC și deficit ponderal au avut cel mai rezervat prognostic, urmat, îndeaproape, de pacienții cu IMC normal, în timp ce la pacienții supraponderali a fost înregistrat cel mai favorabil prognostic, urmat de pacienții obezi. Într-un studiu pe 209 de subiecți cu IC avansată, Lavie a demonstrat că, pentru fiecare creștere a masei grase corporale cu 1%, rata accidentelor CV a scăzut cu 13% [15, 16]. Un studiu recent a demonstrat că atât creșterea IMC, cât și a circumferinței taliei la pacienți cu IC, au fost asociate cu supraviețuirea mai bună, lipsită de accidente CV [16].

Cercetătorii sugerează că ar putea exista unii factori de confuzie, cu un impact asupra prognosticului, deși „paradoxul” obezității a fost prezent în majoritatea studiilor CV. În studiul nostru, vârsta mai înaintată, sexul feminin, clasa funcțională NYHA III/IV (comparativ cu clasa II), nivelele mai ridicate ale NT proBNP și cistatina C, precum și prezența sindromului cardiorenal, au fost asociate cu creșterea mortalității la 6 luni. A fost analizată influența a două dintre cele mai importante comorbidități, asociate cu prognostic nefavorabil la pacienții cardiaci: diabetul zaharat și sindromul cardiorenal. Deși ambele patologii au fost mai rar întâlnite la subiecții slabi (31,25% față de 60,67% pentru diabet și 43,75% față de 61,79% pentru sindromul cardiorenal), prognosticul a fost mai rezervat în acest grup, ceea ce confirmă, încă o dată, rolul protector al supraponderabilității și obezității.

Concluzii

Obezitatea și supraponderabilitatea sunt foarte răspândite la pacienții cu insuficiență cardiacă. Supraponderabilitatea

Overall epidemiological studies showed a strong relationship between obesity and heart failure prevalence, the results of the Framingham Heart Study (5,881 participants) demonstrated that for every 1 kg/m^2 increase in BMI, the risk of HF during a 14-year follow-up increased by 5% in men and 7% in women [12]. Despite the well-established adverse effects of obesity on heart function, numerous studies have suggested that obese patients with HF have a better prognosis than normal BMI patients [13].

The results of our study were similar to those obtained by Horwich, who described for the first time the “obesity paradox” in heart failure [14]. He demonstrated that the worst prognosis occurred in underweight HF patients, followed closely by patients with “normal” BMI, while the best HF prognosis occurred in overweight patients, followed by obese patients. In a study of 209 advanced HF subjects, Lavie demonstrated that for every 1% increase in body fat, there was a 13% independent reduction in major CV events [15, 16]. A recent study demonstrated that both higher BMI and higher waist circumference were associated with better event-free survival in HF [16].

Investigators suggest that confounding factors may have an impact on prognosis, although the obesity paradox was consistent in most CV studies. In our study older age, female gender, NYHA functional class III/IV (vs. class II), higher NT proBNP and cystatine C levels, and the presence of the cardio-renal syndrome were associated with an increase in risk for 6 months mortality. We analyzed the influence of the two most important comorbidities that are associated with poor outcome in CV patients: diabetes and cardio-renal syndrome. Both were less prevalent in lean subjects (31.25% vs. 60.67% for diabetes and 43.75% vs. 61.79% for cardio-renal syndrome), this confirms once again the protective role of overweight and obesity.

Conclusions

Obesity and overweight were very prevalent in heart failure patients. Overweight is associated with better outcome, lower 6 months mortality, lower 6 months re-hospitalization rate and lower 6 months CV events rate, followed by obese patients. The poorest outcome was observed in lean patients. The majority of the heart failure patients, even those with normal BMI, have metabolic disorders. Despite of the higher prevalence of all investigated comorbidities (hypertension, diabetes and cardio-renal syndrome) in obese patients, the best HF prognosis occurred in overweight patients, followed by obese patients, and the worst prognosis occurred in patients with “normal” BMI.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

The concept and design of the study: EB, LG; data acquisition: EB, LG; analysis and data interpretation: EB, LG; manuscript elaboration: EB; significant review of the manuscript, with important intellectual involvement: EB, LG. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

este asociată cu un prognostic mai bun, mortalitate scăzută la 6 luni, scăderea ratei de re-spitalizare la 6 luni și scăderea ratei de accidente CV timp de 6 luni. Efectul benefic este prezent și la obezi, însă mai puțin evident. Pacienții normoponderali au avut un prognostic mai rezervat. Majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă, inclusiv cei cu un IMC normal, au avut parametri metabolici modificați. În pofida prevalenței crescute a comorbidităților studiate (hipertensiune, diabet zaharat și sindrom cardio-renal) la pacienții obezi, cel mai bun prognostic a fost înregistrat la pacienții supraponderali, urmat de pacienții obezi, iar cel mai nefavorabil prognostic l-au avut pacienții normoponderali.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Conceptul și designul studiului: EB, LG; achiziția de date: EB, LG; analiza și interpretarea datelor: EB, LG; elaborarea manuscrisului: EB; revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală importantă: EB, LG. Toți autori au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.

Referințe / references

1. Csaba P., Kovacs C., Furth S., Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Kidney International*, 2017; 91 (2): 260-262.
2. Dagenais G., Yi Q., Mann J., Bosch J., Pogue J., Yusuf S. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am. Heart J.*, 2005; 149: 54-60.
3. Bakris G., Vassalotti J., Ritz E. *et al.* CKD Consensus Working Group. National Kidney Foundation consensus conference on cardiovascular and kidney diseases and diabetes risk. *Kidney Int.*, 2010; 78: 726-736.
4. Fabbrini E., deHase D., Deivanayagam S., Mohammed B., Vitola B., Klein S. Alterations in fatty acid kinetics in obese adolescents with increased intrahepatic triglyceride content. *Obesity*, 2008; 17: 25-29.
5. Coppen A., Risser J., Vash P. Metabolic syndrome resolution in children and adolescents after 10 weeks of weight loss. *J. Cardio-metab. Syndr.*, 2008; 3: 205-210.
6. Cruz M., Weigensberg M., Huang T., Ball G., Shaibi G., Goran M. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 108-113.
7. Cossrow N., Falkner B. Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2590-2594.
8. Ghandehari H., Le V., Kamal-Bahl S., Bassin S., Wong N. Abdominal obesity and the spectrum of global cardiometabolic risks in US adults. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2009; 239-248.
9. Sowers J. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am. J. Med.*, 2003; 115 (suppl 8A): 37S-41S.
10. Coresh J., Selvin E., Stevens L. *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, 2007; 298: 2038-2047.
11. Ronco C. *et al.* Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *European Heart Journal*, 2010; 31: 703-711.
12. Kenchaiah S., Evans J., Levy D. *et al.* Obesity and the risk of heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347: 305-313.
13. Lavie C., Milani R., Ventura H. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009; 53: 1925-1932.
14. Horwich T., Fonarow G., Hamilton M. *et al.* The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 38: 789-795.
15. Lavie C., Osman A., Milani R., Mehra M. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am. J. Cardiol.*, 2003; 91: 891-894.
16. Lavie C., Alpert M., Arena R., Mehra M., Milani R. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC: Heart Failure*, 2013; 1 (2): 93-102.