



# UNIwersYTET MEDYcZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**Lek med. Hanna Szczepanik-Osadnik**

Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Klinika Kardiologii, starszy asystent

Tytuł pracy doktorskiej: **Wpływ aktywacji włóknienia i zaburzeń metabolicznych na strukturę i funkcję serca u osób z otyłością.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych zakresie medycyny

Promotor: **Prof. dr hab. n. med. Wojciech Kosmala**

**Katedra i Klinika Kardiologii UMW**

Recenzenci: Prof. dr hab.n.med. Andrzej Szyszka

Kierownik II Kliniki Kardiologii UM Poznań

Prof. dr hab.n.med. Andrzej Wysokiński

Kierownik katedry i Kliniki Kardiologii UM Lublin

Wrocław, dnia 25.10.2013

Lek. med. Hanna Szczepanik-Osadnik  
Adres: ul. K. Stefki 52/3  
52-428 Wrocław  
Telefon: 782601104, 717364200  
e-mail: hannaosadnik@wp.pl  
data i miejsce urodzenia: 11.04.1978r., Wrocław

### **Wykształcenie**

2011 – rozpoczęcie specjalizacji z kardiologii  
2012 – uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych  
2005-2011 - odbycie specjalizacji z zakresu chorób wewnętrznych w ramach rezydentury w Katedrze i Klinice Kardiologii SPSK nr 1 we Wrocławiu  
1997-2003 - Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Lekarski  
1993-1997 - Liceum Ogólnokształcące nr VII we Wrocławiu

### **Przebieg pracy zawodowej:**

Od 2011-zatrudnienie w Klinice Kardiologii ASK na stanowisku starszego asystenta  
2005-2011-zatrudnienie w Klinice Kardiologii SPSK nr 1 (rezydentura)  
2003-2005 - staż podyplomowy w Okręgowym Szpitalu Kolejowym we Wrocławiu

### **Dorobek naukowy:**

1. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Szczepanik-Osadnik H, Mysiak A, Marwick TH. Fibrosis and cardiac function in obesity: a randomised controlled trial of aldosterone blockade. Heart. 2013 Mar;99(5):320-6.

2. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Szczepanik-Osadnik H, Mysiak A, O'Moore-Sullivan T, Marwick TH. A randomized study of the beneficial effects of aldosterone antagonism on LV function, structure, and fibrosis markers in metabolic syndrome. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2011 Dec;4(12):1239-49.
3. Szczepanik-Osadnik H, Wojnałowicz A, Przewlocka-Kosmala M, Mysiak A, Kosmala W. Zaburzenia funkcji mięśnia serca u chorych ze schorzeniami metabolicznymi (otyłość, zespół metaboliczny, cukrzyca). *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2010;12(4):297-300.
4. Przewlocka-Kosmala M, Cielecka M, Szczepanik-Osadnik H, Kosmala W. Left ventricular mechanical asynchrony in diabetic patients. *Eur.J.Echocardiogr.* 2009 Vol.10 suppl; s. S27. Poz.P245. EUROECHO 2009, The Thirteenth Annual Meeting of European Association of Echocardiography. Madrid (Spain), 9-12 Dec. 2009. Abstracts.
5. Derkacz A, Nowicki P, Protasiewicz M, Reczuch K, Szczepanik-Osadnik H, Witkowska M. Wielokrotny zabieg stentowania mostka mięśniowego – opis przypadku. *Kardiologia Polska* 2007,65,6;684-687.
6. Kłósek A, Zimmer M, Sleiman N, Tomiałowicz M, Hirnle L, Żmijewski J, Szczepanik-Osadnik H, Omanwa K. Ewolucja poglądów na temat zespołu policystycznych jajników (PCOS). *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2004, 13, 5, suppl. 1,159-166.

### **Streszczenie:**

Otyłość definiujemy jako patologiczne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie, przekraczające jego fizjologiczne potrzeby i możliwości adaptacyjne. Otyłość, której częstość występowania stale wzrasta na całym świecie, stanowi istotny problem zdrowotny i społeczny, ponieważ wiąże się ze zwiększoną chorobowością, niesprawnością i śmiertelnością oraz pogorszeniem jakości życia.

Nadmierna masa ciała, niezależnie od często współistniejącej choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy, jest czynnikiem ryzyka rozwoju dysfunkcji miokardium, a w konsekwencji może prowadzić do niewydolności serca. Uszkodzenie mięśnia serca w otyłości obejmuje zaburzenia czynnościowe i strukturalne, włączając w to przerost oraz dysfunkcję skurczową i rozkurczową lewej komory. Spośród licznych nieprawidłowości, takich jak: zaburzenia metaboliczne, stan zapalny, aktywacja neurohormonalna i przeciążenie hemodynamiczne, kluczową rolę przyczynową w powstawaniu dysfunkcji mięśnia serca w otyłości odgrywa nasilone włóknienie. Patomechanizmy leżące u podstaw intensyfikacji procesów fibrotycznych w obrębie mięśnia serca nie zostały dotychczas w pełni poznane, jednak aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz mediatora tego procesu - transformującego czynnika wzrostu  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) - wydaje się mieć istotny wpływ na proliferację fibroblastów i syntezę kolagenu. Aldosteron, będąc kluczowym czynnikiem promującym niekorzystny remodeling LV, stanowi potencjalny punkt uchwytu terapii mającej na celu ograniczenie włóknienia miokardium. W dotychczasowych badaniach wykazano, że spironolakton hamuje negatywny wpływ aldosteronu na strukturę i funkcję serca. Peptydy prokolagenowe: C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PICP) i N-końcowy propeptyd prokolagenu typu III (PIIINP) są uznanymi serologicznymi markerami, odzwierciedlającymi ogólnoustrojowe nasilenie przemian kolagenu, korelującymi z zaawansowaniem włóknienia miokardium. Zastosowanie

czułych metod echokardiograficznych, w tym pomiarów odkształcenia mięśnia serca i prędkości miokardialnych oraz oceny echostruktury miokardium metodą intensytmetrii ech rozproszonych umożliwia identyfikację zaburzeń struktury i funkcji serca w przebiegu otyłości.

**Cel:** Celem pracy u pacjentów z otyłością była: (1) ocena stężeń serologicznych markerów włóknienia - PICP i PIIINP oraz czynników o działaniu profibrotycznym - TGF- $\beta$ 1, angiotensyny II i aldosteronu w surowicy, (2) identyfikacja czynników determinujących nasilenie procesów fibrotycznych, (3) poszukiwanie zależności pomiędzy wskaźnikami aktywacji włóknienia i czynnikami biorącymi udział w tym procesie a zaburzeniami funkcji i struktury serca oraz (4) ocena wpływu 6-miesięcznej terapii antagonistą receptora mineralokortykosteroidowego - spironolaktonem na aktywację procesów włóknienia, wyrażoną stężeniem serologicznych markerów włóknienia oraz strukturę i funkcję serca.

**Materiał i metoda:** Badanie przeprowadzono u 87 osób w wieku  $58,6 \pm 8,6$  lat z otyłością ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) oraz cechami dysfunkcji mięśnia serca ( $e' < 7 \text{ cm/s}$ ), bez innych towarzyszących schorzeń mogących wpływać na strukturę i funkcję serca, a także na stężenie serologicznych markerów obrotu kolagenu. Pacjentów randomizowano do grupy przyjmującej spironolakton w dawce 25 mg/dobę lub placebo przez 6 miesięcy. Wyjściowo u wszystkich uczestników badania oceniano stężenia PICP, PIIINP, TGF- $\beta$ 1, angiotensyny II i aldosteronu w surowicy, wykonywano absorpcjometrię promieniowania rentgenowskiego o dwóch energiach (DXA) oraz badanie echokardiograficzne z wykorzystaniem technik konwencjonalnych oraz tkankowej echokardiografii dopplerowskiej. Ocena czynności LV obejmowała następujące parametry funkcji skurczowej: maksymalne skurczowe odkształcenie mięśnia serca (strain), maksymalne skurczowe tempo odkształcenia mięśnia serca (SRs) i maksymalną skurczową prędkość miokardialną ( $S_m$ ) oraz parametry funkcji rozkurczowej: maksymalne wczesnorozkurczowe tempo odkształcenia mięśnia serca (SRe) i maksymalną wczesnorozkurczową prędkość miokardialną ( $E_m$ ). Przy użyciu spektralnego doplera tkankowego dokonywano rejestracji maksymalnych prędkości ruchu pierścienia mitralnego w okresie wczesnej fazy rozkurczu ( $e'$ ). Wartość wskaźnika  $E/e'$ , odzwierciedlającego ciśnienie napełniania LV wyliczano na podstawie stosunku maksymalnej prędkości wczesnego napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego. W celu oszacowania zmian echostruktury miokardium przeprowadzono ocenę skalibrowanej energii ech rozproszonych (IB) w zakresie segmentu podstawnego ściany przednio-przegrodowej i ściany tylnej. Po 6 miesiącach obserwacji powtórzono badania laboratoryjne oraz echokardiografię.

**Wyniki:** Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, że pacjenci z otyłością charakteryzowali się istotnie wyższym stężeniem serologicznych markerów włóknienia w stosunku do grupy kontrolnej, co wskazuje na zwiększoną syntezę kolagenu typu I i III (stężenie PICP:  $181 \pm 86$  vs  $118 \pm 41$  mg/l,  $p=0.001$ ; stężenie PIIINP:  $4.9 \pm 1.6$  vs  $4.3 \pm 1.4$  mg/l,  $p=0.04$ ). W populacji badanej wykazano także wzrost poziomu TGF- $\beta$ 1, będącego mediatorem włóknienia ( $29.5 \pm 10.0$  vs  $26.0 \pm 8.3$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p=0.05$ ). Wyrazem dysfunkcji skurczowej LV u pacjentów z otyłością były niższe wartości strainu, SRs i  $S_m$ , natomiast dysfunkcji rozkurczowej: niższe wartości SRe, i  $E_m$  oraz wyższe  $E/e'$ . Zaburzenia echostruktury mięśnia serca u chorych z otyłością, mające prawdopodobny związek ze wzmożonym włóknieniem, wyrażały się wyższymi wartościami IB w zakresie ściany przednio-przegrodowej w porównaniu do osób zdrowych ( $-15.3 \pm 5.7$  vs  $-21.9 \pm 5.2$  dB,  $p=0.001$ ).

W analizie wieloczynnikowej wyższe stężenia PICP i PIIINP wiązały się z większym depozytem tłuszczu wisceralnego (wyższy współczynnik talia/biodra, WHR oraz stosunek zawartość tkanki tłuszczowej brzusznej do depozytu gynoidalnego). Oba peptydy prokolagenowe były niezależnymi czynnikami predykcyjnymi zaburzeń skurczowej i

rozkurczowej funkcji LV wyrażonych za pomocą parametrów odkształcenia mięśnia serca, prędkości miokardialnych oraz wskaźnika E/e'.

W grupie otrzymującej spironolakton obserwowano istotną poprawę funkcji skurczowej (wzrost wartości odkształcenia, SRs i Sm) i rozkurczowej lewej komory (wzrost SRe, Em oraz spadek E/e') oraz spadek echogeniczności miokardium z równoległym obniżeniem stężenia parametrów związanych z włóknieniem (PICP, PIIINP i TGF- $\beta$ 1). W grupie placebo nie odnotowano analogicznych zmian.

W analizie wieloczynnikowej poprawa funkcji skurczowej wyrażona wzrostem odkształcenia miokardium była niezależnie związana z wyjściową wartością tego parametru ( $\beta=-0.36$ ,  $p<0.001$ ), zmianą IB w zakresie ściany tylnej w trakcie leczenia ( $\beta=0.14$ ,  $p=0.03$ ), wyjściowym stężeniem PICP ( $\beta=0.13$ ,  $p=0.04$ ) oraz leczeniem spironolaktonem ( $\beta=0.63$ ,  $p<0.001$ ). Niezależnymi determinantami funkcji rozkurczowej dla wzrostu Em były: wyjściowa wartość Em ( $\beta=-0.35$ ,  $p<0.001$ ), zmiana IB w zakresie ściany tylnej w trakcie leczenia ( $\beta=0.17$ ,  $p=0.05$ ), wyjściowe stężenie PICP ( $\beta=0.34$ ,  $p<0.001$ ) oraz terapia spironolaktonem ( $\beta=0.29$ ,  $p<0.001$ ), a dla obniżenia E/e' - wyjściowy E/e' ( $\beta=-0.52$ ,  $p<0.001$ ), wyjściowe stężenie PICP ( $\beta=-0.19$ ,  $p=0.03$ ) oraz leczenie spironolaktonem ( $\beta=-0.15$ ,  $p=0.05$ ).

**Wnioski:** U pacjentów z otyłością, bez innych współistniejących chorób wykazano: (1) podwyższone jest stężenie markerów włóknienia - PICP i PIIINP, wskazujące na wzmożoną syntezę kolagenu typu I i III, oraz czynnika stymulującego włóknienie – TGF- $\beta$ 1, (2) czynnikiem determinującym nasilenie procesów fibrotycznych jest wisceralny typ otyłości, wyrażający się zwiększeniem depozytu androidalnego i wyższym stosunkiem depozytu androidalnego do gynoidalnego oraz podwyższonym współczynnikiem talia-biodra, (3) większa aktywacja włóknienia w postaci wyższego stężenia PICP, wyższy wskaźnik masy ciała oraz zwiększona ilość brzusznej tkanki tłuszczowej wiążą się z większym zaawansowaniem zaburzeń czynnościowych lewej komory, (4) 6-miesięczna terapia antagonistą receptora mineralokortykosteroidowego - spironolaktonem prowadzi do poprawy funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory, regresji przerostu mięśnia serca i korzystnych zmian jego echostruktury z towarzyszącym obniżeniem stężenia serologicznych markerów włóknienia, przy czym efekt ten jest najsilniej wyrażony u chorych z bardziej zaawansowaną dysfunkcją lewej komory oraz wyższymi stężeniami PICP oraz PIIINP w badaniu wyjściowym.

**Wnioski ogólne:**

Otyłość - niezależnie od często współistniejącej choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy - prowadzi do dysfunkcji LV, a w konsekwencji zwiększa ryzyko objawowej niewydolności serca. Kluczowym mechanizmem uczestniczącym w tym procesie jest włóknienie miokardium indukowane przez zwiększone obciążenie hemodynamiczne serca oraz towarzyszące zaburzenia metaboliczne i hormonalne. Poza leczeniem nefarmakologicznym nadmiernej masy ciała, które niestety często nie jest zadowalające, konieczne mogą okazać się także interwencje farmakologiczne. Ważny element strategii terapeutycznej u otyłych z towarzyszącą dysfunkcją LV i zwiększoną syntezą kolagenu wydają się stanowić antagoniści aldosteronu.