

Az elhízás és a pitvarfibrilláció kapcsolata: patofiziológiai háttér és terápiás perspektívák

Harangi Mariann^{1,2}, Kiss Blanka¹, Vámos Máté³,
Homoródi Nóra⁴, Lengyel Szabolcs⁵



Szerzői video-összefoglaló

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

²DE, Egészségtudományi Kar, Egészségtudományi Intézet, Integratív Egészségtudományi Tanszék, Debrecen

³Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Szeged

⁴DE, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Debrecen

⁵DE, Általános Orvostudományi Kar, Nephrológiai Tanszék, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

Levelezési cím:

Prof. dr. Harangi Mariann, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen, Nagyterdei krt. 98., 4032. E-mail: harangi@belklinika.com

Az elhízást ma egy krónikus betegségnek tekintjük, amely számos szerv és szövet működésének zavarához vezet, és több száz egyéb betegség, ezen belül a szív-ér rendszeri megbetegedések kialakulásának kockázatát növeli. Jelen narratív összefoglaló célja az elhízás és a pitvarfibrilláció közötti kapcsolat patofiziológiai hátterének, valamint az elhízás gyógyszeres kezelésében alkalmazható terápiás lehetőségek klinikai jelentőségének áttekintése. Az elhízás nagymértékben emeli a pitvarfibrilláció kialakulásának esélyét, amelynek hátterében az epikardiális zsírszövet felszaporodása, a myocardium zsíros infiltrációja, a kapcsolódó szénhidrát- és lipidanyagcsere-eltérések, a fokozott oxidatív stressz, a hemodinamikai és strukturális változások, a kóros neurohormonális szabályozás, valamint a gyulladásos és fibrotikus folyamatok fokozódása áll. Az elhízás kezelése során alkalmazott gyógyszerek közül a glukagonszerű peptid-1 receptor agonista (GLP-1-RA-) alapú készítmények a testsúlycsökkenésen túl, és attól független módon is képes csökkenteni a pitvarfibrilláció kialakulásának és recidívájának kockázatát részben direkt módon, a szívizomzat vérellátásának és energetikai állapotának javításán keresztül, részben indirekt úton a szénhidrát- és lipidanyagcsere, a gyulladásos folyamatokra, az ateroszklerózisra, a plakkstabilitásra és a vérnyomásra kifejtett kedvező hatásai által. Ezért a túlsúlyos és elhízással élő betegek gyógyszeres kezelése során előnyt élveznek a GLP-1-RA-alapú terápiák, amelyek alkalmazása során nem csupán hatékony testsúlycsökkentés érhető el, hanem jelentősen csökkenthető a szív-ér rendszeri megbetegedések, ezen belül a pitvarfibrilláció kialakulásának kockázata is.

Kulcsszavak: elhízás, epikardiális zsírszövet, pitvarfibrilláció, glukagonszerű peptid-1 receptor agonista, szemaglutid

The relationship between obesity and atrial fibrillation: pathophysiological background and therapeutic perspectives

Obesity is currently regarded as a chronic disease that leads to dysfunction of multiple organs and tissues and increases the risk of developing hundreds of other conditions, including cardiovascular diseases. The aim of this narrative review is to summarize the pathophysiological links between obesity and atrial fibrillation and to highlight the clinical relevance of pharmacological treatment strategies. Obesity substantially increases the likelihood of atrial fibrillation, a process driven by the accumulation of epicardial adipose tissue, fatty infiltration of the myocardium, associated disturbances in carbohydrate and lipid metabolism, increased oxidative stress, hemodynamic and structural alterations, abnormal neurohormonal regulation, and the intensification of inflammatory and fibrotic processes. Among pharmacological therapies used in the management of obesity, glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) -based agents can reduce the risk of atrial fibrillation onset and recurrence beyond and independently of weight loss. These effects are mediated partly through direct mechanisms, including improvements in myocardial perfusion and energetic status, and partly through indirect mechanisms via favorable effects on carbohydrate and lipid metabolism, inflammatory processes, atherosclerosis, plaque stability, and blood pressure. Therefore, GLP-1 RA based agents are preferred option in the pharmacological treatment of overweight and obese patients, as its use not only achieves effective weight reduction but also significantly lowers the risk of cardiovascular diseases, including the development of atrial fibrillation.

Keywords: obesity, epicardial adipose tissue, atrial fibrillation, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, semaglutide

Az elhízás mint krónikus betegség

Az elhízást, azaz a zsírszövet kóros mértékű felszaporodását a testtömegindex (body mass index, BMI) 30 kg/m² feletti értékével ma már egy krónikus betegségnek tekintjük, amely többszervi érintettséggel, szisztémás alacsony fokú gyulladással, ektópiás zsírszövet képződéssel, szisztémás inzulinrezisztenciával, kóros immunológiai funkcióval, jelentősen redukált életminőséggel és korlátozott életkilátásokkal jár, lefolyását relapszusok jellemzik (1). A szövödmények szinte minden szervünket és szervrendszerünket érintik, több száz kórkép kialakulásában játszanak szerepet, amelyek közül a legjelentősebbek a kardiovaszkuláris kórképek, a magas vérnyomás betegség, a 2-es típusú cukorbetegség, a lipidanyagcsere eltérései, a krónikus vesebetegség, a zsírmáj betegség, a degeneratív ízületi megbetegedések, valamint számos daganatos megbetegedés (2).

A kórkép világszerte jelentős egészségügyi problémát jelent, hazánkban a prevalencia a legfrissebb adatok alapján összességében 32,5%, amely férfiak esetén 36,4%, nőnél pedig 28,9%, de gyermekkorban is növekvő tendenciát mutat, jelenleg az elfordulási gyakoriság 12,4% (3). Mindez azt jelenti, hogy a felnőtt lakosság esetén 7,7 millió fővel számolva 2,5 millió elhízással élő honfitársunk ellátásáról kell gondoskodnunk, és az 1,8 millió gyermekből 223 ezer szintén elhízással él (4). A kórkép súlya és jelentős prevalenciája miatt az egészségügyben dolgozók széles körű bevonása szükséges az ellátás folyamatába, hiszen az obezitológiai és endokrinológiai szakkellátás nem képes önállóan megküzdenni a feladattal (1, 2).

Jelen narratív összefoglaló célja az elhízás és a pitvarfibrilláció közötti kapcsolat patofiziológiai hátterének, valamint az elhízáskezelés kardiológiai jelentőségének áttekintése.

A zsírszövet típusának és elhelyezkedésének jelentősége

A zsírszövetet a típusát tekintve hagyományosan barna, bézs és fehér zsírszövetre szokás bontani, amelyet az újabb szakirodalom a pink zsírszövettel mint speciális formával egészített ki, amely a laktáló emlőben található, ennek megfelelő speciális funkciókkal. A barna zsírszövet felnőttkorban elsősorban a supraclavicularis, az axillaris és a nyaki régióban helyezkedik el, a barna zsírsejtek nagyszámú, kisméretű lipidcseppeket tartalmaznak, és mitokondriumokban gazdagok. Fő feladatuk a termogenezis és az energiafelhasználás. A bézs zsírszövet a supraclavicularis és a nyaki régióban található, szintén nagyszámú, kisméretű lipidcseppeket tartalmaz, de a mitokondriumok száma kevesebb, mint a barna zsírsejtek esetén. A feladata azonban hasonló: a termogenezisben és az energiafelhasználásban játszik szerepet. Ezzel szemben a fehér zsírszövet testszerte számos helyen megtalálható, a fehér zsírsejtek egyet-

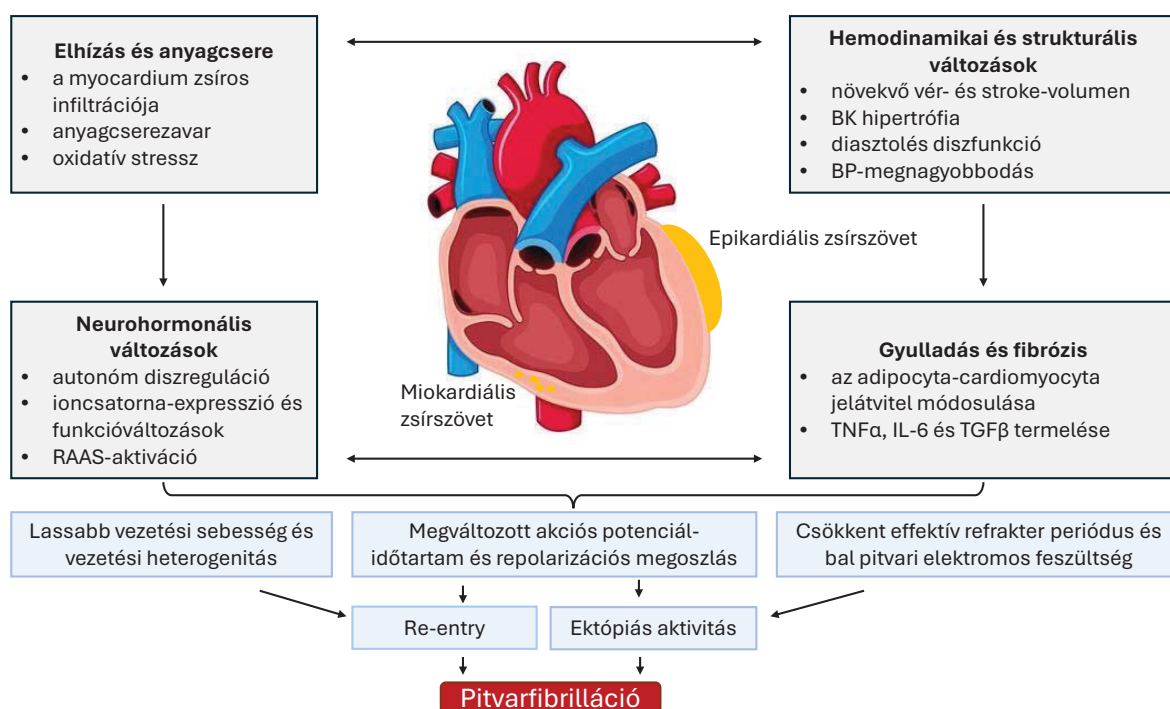
len, nagyméretű lipidcseppet tartalmaznak, és mitokondriumban szegények (5, 6). Fő feladatuk az energia tárolása, a hőszigetelés, a szervek megtámasztása és mechanikai védelme, de emellett a szervezet szerveinek és szöveteinek működését is képes befolyásolni, elsősorban az általa termelt bioaktív anyagokon (adipokineken, citokineken, hormonokon, enzimeken, zsírsavakon és peptideken) keresztül. A fehér zsírszöveten belül megkülönböztetik a szubkután, azaz a bőr alatti, valamint a visceralis, vagyis zsigeri zsírszövetet. Utóbbi a belső szerveket veszi körül, legnagyobb mennyiségben a hasürben található (intraabdominalisan), de megtalálható a vesék és az erek körül (perirenalisán és perivascularisan), a csontvelőben és az izmokban (intramuszkulárisan) is. Emellett az utóbbi időben egyre nagyobb figyelem irányul a szív körül, illetve a szív-izmon belül elhelyezkedő perikardiális, epikardiális és intramiokardiális zsírszövet működésére (7).

Az epikardiális, a perikardiális és az intramiokardiális zsírszövet jellemzői

A szív körül és a szívizomban elhelyezkedő zsírszövet epikardiális, perikardiális és intramiokardiális zsírszövetre osztható, amelyek nem csupán elhelyezkedésük, de funkciójuk szempontjából is jelentősen eltérnek (8). Az epikardiális zsírszövet (EAT) egy speciális elhelyezkedésű visceralis zsírraktár, amely közvetlenül a szívizom felszíne és a visceralis pericardium között helyezkedik el, és közös koszorúér-mikrokeringéssel rendelkezik a szívizommal, így az epikardiális zsírszövet által termelt bioaktív anyagok, köztük a gyulladáscsökkentő citokinek közvetlen hatást gyakorolnak a myocardium működésére. Az EAT a visceralis pericardium alatt található, és a szív felszínének körülbelül 80%-át borítja, különösen az atrioventricularis és interventricularis barázdákban, valamint a koszorúerek körül. Fiziológias körülmények között mechanikai védelmet biztosít, részt vesz a hőszabályozásban, valamint szabad zsírsavakat szolgáltat a szívizom metabolikus támogatásához, azonban túlzott felszaporodás esetén proinflammatorikus hatásúvá válik, ezáltal hozzájárul a koszorúér-betegség, a pitvarfibrilláció és a szívelégtelenség kialakulásához. Ismert, hogy az EAT megnövekedett térfogata (ultrahanggal mérve >5 mm vastagság) fontos kardiovaszkuláris kockázati tényező az említett kórképek szempontjából. Megjegyzendő, hogy bár az EAT mennyisége echokardiográfiával is becsülhető, a komputertomográfia és a szív-MR-vizsgálat nagyobb pontosságot és megbízhatóságot nyújt (9).

A perikardiális zsírszövet (PAT) ezzel szemben egy tágabb fogalom, amelyet gyakran az EAT szinonimájaként használnak, de szorosan véve ez a visceralis pericardiumon kívül, a parietalis pericardium külső felületén elhelyezkedő zsírraktárakat jelöli (10).

Az intramiokardiális zsírszövet (IAT) a fentiekkel ellen-



1. ÁBRA. Az elhízás szerepe a pitvarfibrilláció kialakulásában (Sha és munkatársai módosított ábrája)

BK: bal kamra; BP: bal pitvar; IL-6: interleukin 6; RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; TGF β : transzformáló növekedési faktor β ; TNF α : tumornekrózisfaktor- α

tétben a szívizmon belül jelen lévő zsírsejteket jelenti, amely gyakran aritmogén szubsztátokat termel, krónikus iszkémiás szívbetegséggel és cardiomyopathiákkal, például aritmogén jobb kamrai diszpláziával/cardiomyopathiával (ARVD) társul, ahol a normális szívizomszövetet zsíros (gyakran fibrózissal társult) szövet váltja fel, ami strukturális és funkcionális károsodáshoz vezet. Bár kis mennyiségben normális szívekben is előfordul, különösen a jobb kamrában, a túlzott mennyiségű IAT megváltoztathatja az elektromos ingerületvezetést, hozzájárulva a kamrai tachycardia és a kamrai diszfunkció kialakulásához. Az IAT jelenléte, különösen a miokardiális infarktus utáni heges területek környezetében elektrofiziológiai működészavart okoz, és kamrai tachycardiák kialakulásához vezethet. A szív-MR-vizsgálat a zsír-víz szeparációs technikák alkalmazásával nagy érzékenységgel képes az intramiokardiális zsír és a zsíros infiltráció azonosítására és jellemzésére (8, 11).

Az elhízás hatása a pitvarfibrilláció kialakulásában szerepet játszó tényezőkre

A pitvarfibrilláció a leggyakrabban előforduló tartós ritmuszavar, amely körülbelül 60 millió embert érint világszerte, növekvő tendenciát mutatva az elmúlt években (12). Az elhízás számos szempontból kedvezőtlen a pitvarfibrilláció kialakulásának folyamatában, amelyet az 1. ábra foglal össze (13). Maga az elhízás, valamint a társuló szénhidrát- és lipidanyagcsere-eltérések előse-

gítik a myocardium zsíros infiltrációját, a myocardium sejtjeinek anyagcserezavarát, és fokozzák az oxidatív stresszt. A hemodinamikai és strukturális változások közül a növekvő vér- és stroke-volumen, a bal kamrai hipertrófia és a bal pitvari tágulat, valamint a diasztolés diszfunkció emelendő ki. A fokozott gyulladás és fibrózis következtében károsodnak az adipocytacardiomyocytajelátviteli folyamatok, valamint lokálisan fokozódik számos gyulladásos citokin, köztük a tumornekrózisfaktor- α (TNF α), az interleukin 6 (IL-6) és a transzformáló növekedési faktor β (TGF β) termelése. A neurohormonális változások közül az autonóm diszreguláció, az ioncsatorna-expresszió és funkcióváltozások, valamint a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktivációjának említése fontos. Mindezen változások együttesen járulnak hozzá a lassabb vezetési sebesség és vezetési heterogenitás, a megváltozott akciós potenciál-időtartam és repolarizációs megoszlás, valamint a csökkent effektív refrakter periódus és bal pitvari elektromos feszültség kialakulásához, amelyek a re-entry körök kialakulásán és az ektópiás aktivitás fokozódásán keresztül a pitvarfibrilláció kialakulásához vezetnek (13). Az elhízás a magas vérnyomás mellett a pitvarfibrilláció kialakulásának fontos prediktora (12, 14). Az elhízás igen jelentős hatását a pitvarfibrilláció kialakulásának kockázatára számos klinikai vizsgálat igazolja. Már a Framingham Heart Study adatai is azt támasztották alá, hogy az elhízás 50%-kal emeli az újonnan kialakuló pitvarfibrilláció kockázatát, az eredmények alapján 25 kg/m² felett a BMI 1 egységgel történő emelkedése 4%-kal

növelte a pitvarfibrilláció kialakulásának kockázatát (15). Egy 29 tanulmányt és 2,4 millió esetet feldolgozó metaanalízis eredményei alapján az 5 egységgel nagyobb BMI-érték 28%-kal, a 10 cm-rel nagyobb derékkörfogat 18%-kal, míg a 0,1 egységgel nagyobb derék-csípő hányados 9%-kal emeli a pitvarfibrilláció kockázatát. A BMI-értékkel való összefüggés nonlineális, a magasabb BMI-értékek esetén az összefüggés szorosabb, és nem függ az etnikai hovatartozástól (16). A posztoperatív pitvarfibrilláció esetén szintén független kockázati tényezőnek bizonyult az elhízás (17). Az elhízás emellett csökkenti a kezelés hatékonyságát is, hiszen az abláció után a pitvarfibrilláció ismételt jelentkezésének esélye a BMI minden 5 egységgel történő növekedése esetén 13%-kal nő (18). Elhízás esetén csökkenhet az antikoaguláns-kezelés hatékonysága, így a K-vitamin-antagonisták dózisának emelésére lehet szükség (19, 20). A direkt orális antikoagulánsok plazmakoncentrációja viszont nincs egyértelmű összefüggésben a testsúllyal (21), bár az apixaban plazmakoncentrációját és félétidejét jelentősen alacsonyabbnak találták súlyos elhízás esetén (22). A normál testsúlyú betegekhez képest az elhízott betegek esetén is ugyanolyan hatékonynak találták a direkt orális antikoaguláns készítményeket, és ezek mindkét betegcsoportban hatékonyabbnak bizonyultak, mint a K-vitamin-antagonisták (23). A szívfrekvencia-kontroll céljából alkalmazott lipofil béta-blokkolók esetén nem volt különbség az elhízott és a normál súlyú betegek között a farmakokinetikai paraméterek szempontjából (24). A kalciumcsatorna-blokkoló diltiazem testsúlyhoz igazított dózizását hatékonyabbnak találták elhízott betegekben (25), míg a digoxin dózisának módosítása általában nem szükséges (26). Az amiodaronkezelésre adott válasz szintén nem különbözött elhízott és normál súlyú betegek esetén (27), de a legtöbb egyéb alkalmazott szerrel kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat, ami magyarázza azt, hogy a jelenlegi irányelvekben nem térnek ki az elhízott betegek kezelésére (13).

A testsúly csökkentésének kedvező hatása a pitvarfibrilláció és a rekurrens ritmuszavar kialakulásának kockázatára

A testsúly csökkentése kedvező hatással van a strukturális és elektromos remodelling folyamatára (28, 29). A bariátriai sebészeti beavatkozás hatására kialakuló testsúlycsökkentés az ablációt követő rekurrens ritmuszavar kialakulásának csökkenti a kockázatát (30). Bár egyes tanulmányok a túlsúly és az elhízás kedvező hatását igazolták pitvarfibrilláló betegek kardiovaszkuláris és összhalálozási kockázatára (obesitasparadoxon) (31), más vizsgálatok ezt nem támasztották alá, vagy éppen ellenkező adatokról számoltak be (32, 33). Egy 9 tanulmány csaknem 50 ezer betegének adatait feldolgozó metaanalízis eredménye alapján nincs szignifi-

káns különbség az elhízott és a normál súlyú betegek halálozási adatai között (34). Mindezek alapján a testsúlycsökkentés fontos részét kell hogy képezze a túlsúlyos és az elhízott pitvarfibrilláló betegek kezelésének, amelyet az aktuális nemzetközi szakmai irányelvek is kifejezetten javasolnak (35, 36).

Az elhízás kezelésének lehetőségei

Az elhízás kezelése a változatos etiológia, a kezelés hatékonyságát befolyásoló számos tényező, valamint a kórkép krónikus és recidív jellege miatt igen nagy kihívást jelent a mindennapi orvosi gyakorlatban (37). Az érintett betegek jelentős aránya miatt a kezelés minden orvoskolléga feladata kell hogy legyen, beleértve az alapellátásban és a szakellátásban dolgozó orvosokat, így a kardiológusokat is.

A pitvarfibrilláció primer prevenciója szempontjából is javasolt a normál testsúly elérése és megtartása (20-25 kg/m²) mind az európai, mind az amerikai szakmai ajánlás szerint. A korábbi vizsgálatok eredményei alapján legalább 10%-os testsúlycsökkentés javasolt a pitvarfibrilláló túlsúlyos vagy elhízott betegek esetén a progresszió, a ritmuszavar okozta tünetek és a relapszusok kockázatának csökkentése céljából (35, 38–41).

Minden túlsúlyos és elhízással élő beteg esetén szükséges az életmódkezelés alkalmazása, amely az étrendi módosításokat és a rendszeres fizikai aktivitást foglalja magában, lehetőség szerint kiegészítve viselkedésterápiás elemekkel. 27 kg/m² feletti BMI és társbetegségek együttes fennállása esetén, ha az életmódkezelés nem megfelelő hatékonyságú, a gyógyszeres kezelés indítása javasolt. Társbetegségek hiányában 30 kg/m² BMI-érték felett javasolt a gyógyszeres kezelés indítása.

A hazánkban jelenleg elérhető lehetőségek közül a glükagonszerű peptid-1 (GLP-1-) receptor agonista (GLP-1-RA-) alapú gyógyszeres kezelések jelentik a leghatékonyabb megoldást. Ezen belül a napi, 3 mg liraglutidot tartalmazó szubkután injekció (sc. inj.), a heti 2,4 mg semaglutid sc. inj. és a GLP-1/glükózfüggő inzulinotróp polipeptid (GIP) kettős agonista tirzepatid heti 15 mg sc. inj. van patikai forgalomban. A semaglutid GLP-1-RA készítmény, amely 2,4 mg-os heti dózisban 15,4%-os testsúlycsökkentő hatékonyságú. A heti 7,2 mg semaglutidnak ennél is nagyobb, 20,7%-os testsúlycsökkentő hatása van (42). A GLP-1/GIP kettős agonista tirzepatid heti 15 mg adásával 21,6%-os testsúlycsökkenés érhető el (43). A gyakorlati alkalmazás szempontjából érdemes megjegyezni, hogy a liraglutid napi, míg a semaglutid és a tirzepatid jóval kényelmesebb, heti adagolású, ami kedvezőbb a beteg-együttműködés szempontjából. Mind a három készítmény esetén előfordulhatnak döntően enyhe mellékhatások, amelyek közül az emésztőrendszert érintő tünetek, el-

1. TÁBLÁZAT. A túlsúly és az elhízás kezelésének lehetőségei a testtömegindex és a társbetegségek fennállása függvényében (1)

 BMI-kategória (kg/m²)	 Életmód-kezelés	 Gyógyszeres kezelés	 Bariátriai sebészeti kezelés
25–26,9	+		
27–29,9	+	Társbetegség fennállása	
30–34,9	+	+	
35–39,9	+	+	Társbetegség fennállása
≥40	+	+	+

sősorban az émelygés és a hányinger megjelenése a leggyakoribb. Azonban mindhárom szer alkalmazása esetén javasolt az alkalmazási előiratokban is részletezett egyénre szabott, fokozatos dózisemelés, valamint az étrendre vonatkozó részletes tanácsadás, ezen belül a zsíros, fűszeres ételek, valamint a nagy mennyiségű ételadagok fogyasztásának kerülése. Ezen szabályok betartásával a betegek többsége jól tolerálja a GLP-1-RA-alapú terápiákat (44). Bár a tapasztalatok korlátozottak, az eddigi eredmények alapján a GLP-1-RA készítmények esetén a tartós alkalmazás mellett remélhető az elért testsúly megtartása, hiszen az elhagyás után a testsúly gyarapodása várható (45). Ugyanakkor egyénre szabott fenntartó dózis és az életmód-kezelés mellett az elért jelentős testsúlycsökkenés a mindennapi tapasztalatok alapján megőrizhető.

A központi idegrendszerre ható naltrexon/bupropion, valamint a vékonybélben a zsírfelszívódást csökkentő enterális lipázgátló orlistat hatékonysága e két szerhez képest jelentősen elmarad, ugyanakkor tolerálhatósága kedvezőtlenebb. Az igen hatékony, hosszú távú megoldást jelentő bariátriai sebészeti beavatkozások társbetegségek jelenléte esetén 35 kg/m², azok hiányában 40 kg/m² feletti BMI-értékek esetén ajánlottak, de jelenleg a finanszírozási korlátozások miatt támogatással csak kevés beteg számára elérhetőek (1) (1. táblázat).

A GLP-1-RA-kezelés pitvarfibrillációra gyakorolt specifikus hatásai: patofiziológiai mechanizmusok és klinikai jelentőség

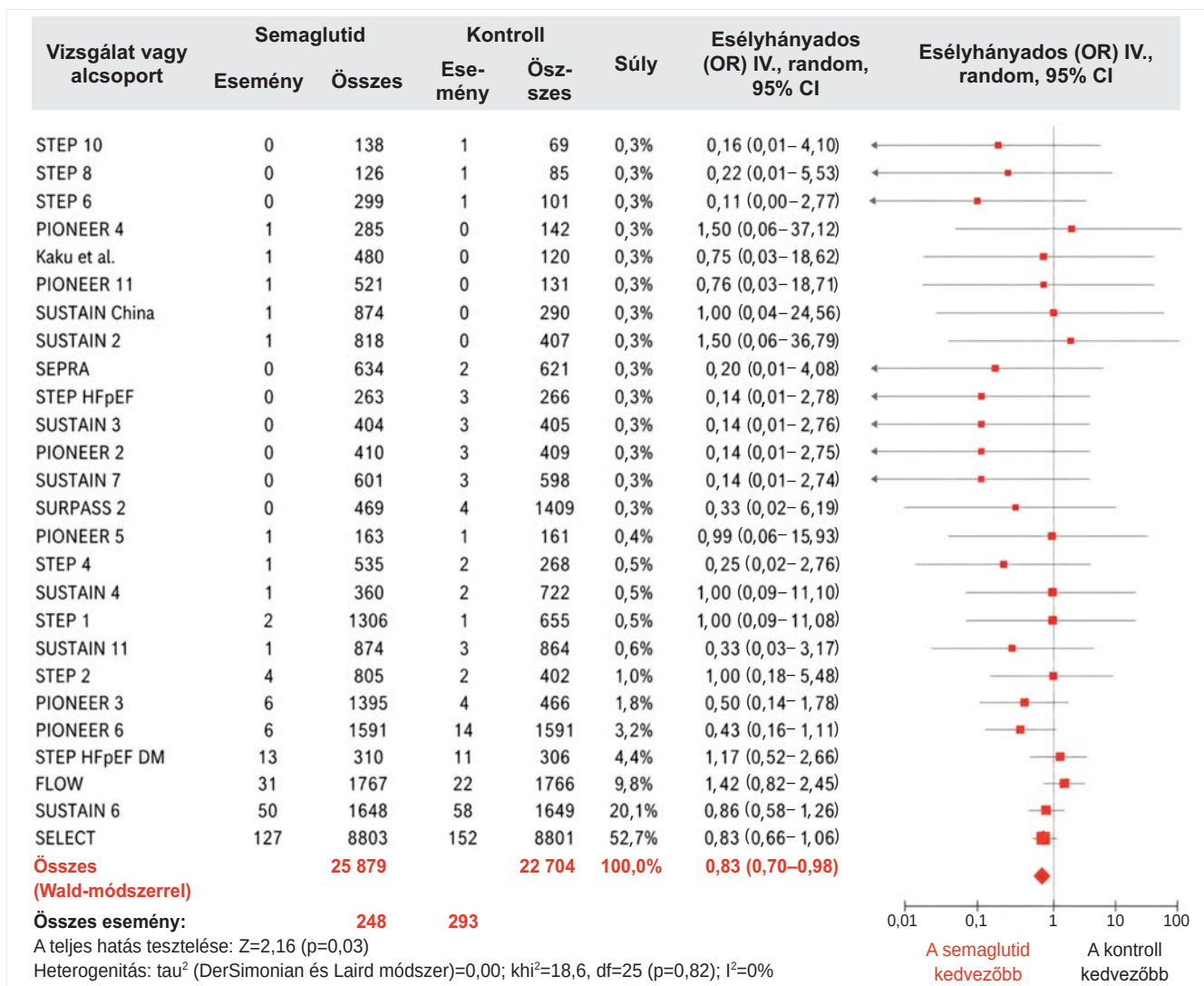
A GLP-1 receptorait a szív-ér rendszer csaknem minden sejtje expresszálja. Legnagyobb mennyiségben a pitvar és a kamra szövetében mutatható ki, részben az endothelsejtek, részben a myocyták felszínén igazolták a receptorok jelenlétét. Emellett az érrendszer teljes szakaszán igazoltan expresszálják az érfali endothelsejtek (46–49). A GLP-1 fiziológias feladata az, hogy az étkezés után a keringésbe kerülő, nagy mennyi-

ségű glükóz felszívódását elősegítendő vazodilatációt hozzon létre a glükózfelvételért felelős szervekben és szövetekben. A szívizomra hatva a miokardiális artériák vazodilatációja javítja a szívizomsejtek energetikai állapotát és életképességét, elősegíti azok glükózfelvételét, a mikrocirkuláció javításán keresztül a szívizom oxigénellátását (50). Emellett a gyulladásos sejtek felszínén kifejeződő GLP-1-receptorokon keresztül a GLP-1-nek jelentős szisztémás gyulladáscsökkentő hatékonysága van, amely a C-reaktív protein és egyéb gyulladásos citokinek szérumszintcsökkenésében is megnyilvánul (51). A már kialakult érelmeszesedés esetén csökkenti az ateroszklerózis progresszióját, valamint plakkstabilizáló hatással rendelkezik, például a metalloproteázok termelésének gátlásán keresztül. Indirekt módon a javuló szénhidrát- és lipidanyagcsere, valamint a testsúlycsökkenés is kedvező hatást gyakorol a szív-ér rendszer működésére. A vazodilatáció hatására a szisztémás vérnyomás csökkenése figyelhető meg, amelyet egy klinikai szempontból nem jelentős mértékű szívfrekvencia-emelkedés kísér (52).

Mindezen mechanizmusoknak köszönhetően a 24 órás hatást kifejtő GLP-1-RA készítmények számtalan úton képesek kedvező hatást kifejteni a szív-ér rendszer működésére. A pitvarfibrilláció szempontjából protektív hatásúak.

Egérmodellen a liraglutid csökkentette a pitvarfibrilláció kialakulásának kockázatát és a pitvari remodelinget (53). A legtöbb klinikai adat a semaglutidkezeléssel kapcsolatban áll rendelkezésre, amely már bizonyította kardiovaszkuláris hatékonyságát (54). Egy korábban publikált, 21 tanulmány és több mint 25 ezer beteg adatait elemző metaanalízis azt igazolta, hogy a semaglutid a teljes vizsgálati populációban szignifikáns mértékben csökkentette a pitvarfibrilláció kialakulásának kockázatát. A hatás kifejezettebb volt cukorbetegség esetén, ezen belül egyéb antidiabetikumokat szedőkkel szemben, illetve az orális semaglutidot alkalmazó betegek esetén, ugyanakkor túlsúlyos és elhízott betegek esetén a tendencia kedvezőnek bizonyult, de nem érte el a szignifikáns mértéket (55). Egy másik, nemrég közölt metaanalízis tíz randomizált kontrollált vizsgálat eredményeit összegezve megállapította, hogy a semaglutidkezelés szignifikánsan csökkenti a pitvarfibrilláció kockázatát túlsúlyos és elhízott betegek esetén (56). Egy további, 26 vizsgálat adatait feldolgozó metaanalízis szintén szignifikáns mértékű, 17%-os kockázatsökkentő hatást igazolt az újonnan kialakuló pitvarfibrillációs események tekintetében (57) (2. ábra). Több vizsgálat is bizonyítja, hogy a katéterabláción átesett, elhízott betegeknél alkalmazott semaglutidkezelés szignifikáns mértékben csökkentette a rekurrens ritmuszavar kialakulásának kockázatát (58, 59). Több mint 11 ezer 2-es típusú diabéteszes beteg vizsgálata során a tirzepatid is csökkentette a pitvarfibrilláció kialakulásának kockázatát (60).

Mivel nagy betegszámú, randomizált vizsgálatok még



2. ÁBRA. A semaglutidkezelés hatása az újonnan kialakuló pitvarfibrilláció kockázatára 26 tanulmány adatainak metaanalízise alapján (Cesaro és munkatársai módosított ábrája)

nem bizonyították a GLP-1-RA-alapú terápiák széles körében a hatékonyságot, a csoportthatás, vagy egyes szerek kiemelkedő hatékonysága egyértelműen nem állapítható meg (61).

Limitációk

A közlemény elsősorban a szerzők szakértői összefoglalására épül (nem strukturált irodalomkeresésen alapuló szisztematikus áttekintés), ennek ismert módszertani korlátaival együtt.

Következtetések

A mindennapi kardiológiai szakellátás során fontos feladat az elhízás és a túlsúly, valamint ezek szövődményeinek felismerése. A diagnózis felállítása esetén a megfelelő kezelés minél hamarabb történő indítása szükséges, amely nem csupán a testsúlycsökkentést célozza, hanem jelentős hatást gyakorol a szövődmények kialakulásának

kockázatára, ezáltal a beteg hosszú távú életminőségére és életkilátásaira is. A gyógyszeres kezelés során előnyben kell részesíteni a GLP-1-RA készítményeket, mivel ezek a szerek nem csupán a testsúlycsökkentésben hatékonyak, de jelentős lipidcsökkentő, gyulladáscsökkentő, antiateroszklerotikus és antiaritmiás hatást is képesek kifejteni, méghozzá a súlycsökkenéstől független módon. E hatások csökkentik a pitvarfibrilláció kialakulásának a kockázatát és a rekurrencia esélyét a kezelés során. Természetesen a társszakkal történő együttműködés ezen a területen is kiemelten fontos.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Bedros RJ, Simonyi G. A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori elhízás diagnosztikájáról és kezeléséről. *Egészségügyi Közlöny* 2023; 73(21): 1929–70.
2. Ibrahim M, Ba-Essa EM, Alvarez JA, et al. Obesity and its management in primary care setting. *J Diabetes Complications* 2025; 39(7): 109045. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2025.109045>
3. Obesity Atlas 2025 (internet). 2025.
4. KSH. A népesség megoszlása tápláltság szerint a testtömeg-index (BMI) alapján (%) www.ksh.hu/stadat_files/egye/hu/egye0039.html2019
5. Kwok KH, Lam KS, Xu A. Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications. *Exp Mol Med* 2016; 48(3): e215. <https://doi.org/10.1038/emmm.2016.5>
6. Cheng L, Wang J, Dai H, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte* 2021; 10(1): 48–65. <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1870060>
7. Schleinitz D, Krause K, Wohland T, et al. Identification of distinct transcriptome signatures of human adipose tissue from fifteen depots. *Eur J Hum Genet.* 2020; 28(12): 1714–25. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0681-1>
8. Lu Z, Jiang Z, Tang J, et al. Functions and origins of cardiac fat. *FEBS J.* 2023; 290(7): 1705–18. <https://doi.org/10.1111/febs.16388>
9. Iacobellis G. Epicardial fat links obesity to cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 2023; 78: 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.04.006>
10. Ding Y, Lin F, Liu Z, et al. Targeting Epicardial/Pericardial Adipose Tissue in Cardiovascular Diseases: A Novel Therapeutic Strategy. *Rev Cardiovasc Med* 2025; 26(3): 26128. <https://doi.org/10.31083/RCM26128>
11. Iozzo P. Myocardial, perivascular, and epicardial fat. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 2(Suppl 2): S371–9. <https://doi.org/10.2337/dc11-s250>
12. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114(2): 119–25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140>
13. Sha R, Baines O, Hayes A, et al. Impact of Obesity on Atrial Fibrillation Pathogenesis and Treatment Options. *J Am Heart Assoc* 2024; 13(1): e032277. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.032277>
14. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123(14): 1501–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009035>
15. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292(20): 2471–7. <https://doi.org/10.1001/jama.292.20.2471>
16. Aune D, Sen A, Schlesinger S, et al. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2017; 32(3): 181–92. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0232-4>
17. Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, et al. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007; 116(11 Suppl): I213–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681304>
18. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1(3): 139–52. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.004>
19. Kamali F, Khan TI, King BP, et al. Contribution of age, body size, and CYP2C9 genotype to anticoagulant response to warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75(3): 204–12. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2003.10.001>
20. Self TH, Wallace JL, Sakaan S, Sands CW. Effect of Body Weight on Dose of Vitamin K Antagonists. *South Med J* 2015; 108(10): 637–43. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000356>
21. Russo V, Cattaneo D, Giannetti L, et al. Pharmacokinetics of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Extreme Obesity. *Clin Ther* 2021; 43(9): e255–e63. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.07.003>
22. Wasan SM, Feland N, Grant R, Aston CE. Validation of apixaban anti-factor Xa assay and impact of body weight. *Thromb Res* 2019; 182: 51–5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.08.014>
23. Barakat AF, Jain S, Masri A, et al. Outcomes of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients Across Different Body Mass Index Categories. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7(5): 649–58. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.02.002>
24. Cheymol G, Poirier JM, Carrupt PA, et al. Pharmacokinetics of beta-adrenoceptor blockers in obese and normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43(6): 563–70. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1997.00609.x>
25. Ward SM, Radke J, Calhoun C, et al. Weight-based versus non-weight-based diltiazem dosing in the setting of atrial fibrillation with rapid ventricular response. *Am J Emerg Med* 2020; 38(11): 2271–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.09.020>
26. Ewy GA, Groves BM, Ball MF, et al. Digoxin metabolism in obesity. *Circulation* 1971; 44(5): 810–4. <https://doi.org/10.1161/01.cir.44.5.810>
27. Ornelas-Loredo A, Kany S, Abraham V, et al. Association Between Obesity-Mediated Atrial Fibrillation and Therapy With Sodium Channel Blocker Antiarrhythmic Drugs. *JAMA Cardiol* 2020; 5(1): 57–64. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4513>
28. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, et al. PREVENTion and regReSSive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. *Europace* 2018; 20(12): 1929–35. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eyy117>
29. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Atrial Fibrillation and Obesity: Reverse Remodeling of Atrial Substrate With Weight Reduction. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7(5): 630–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.11.015>
30. Donnellan E, Wazni OM, Kanj M, et al. Association between pre-ablation bariatric surgery and atrial fibrillation recurrence in morbidly obese patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Europace* 2019; 21(10): 1476–83. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euiz183>
31. Badheka AO, Rathod A, Kizilbash MA, et al. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox. *Am J Med* 2010; 123(7): 646–51. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.11.026>
32. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjth F, et al. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med* 2013; 126(7): 640.e9-17. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.11.024>
33. 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 EN-GAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2019; 40(19): 1541–50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy861>
34. Zhu W, Wan R, Liu F, et al. Relation of Body Mass Index With Adverse Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(9). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004006>
35. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2024; 45(36): 3314–414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
36. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniadou C, et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur Heart J* 2024; 45(38): 4063–98. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae508>
37. Smith BL, May A, Lalani F, et al. Challenges in the management of obesity. *J Clin Lipidol* 2026; 20(1S): 126–34. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2025.09.023>
38. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEG-ACY). *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(20): 2159–69. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.002>
39. Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J* 2008; 29(18): 2227–33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn324>
40. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(19): 2050–60. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280521>
41. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024; 149(1): e1–e156. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193>
42. Wharton S, Freitas P, Hjelmæsæth J, et al. Once-weekly semaglutide 7.2 mg in adults with obesity (STEP UP): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; 13(11): 949–63. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(25\)00226-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(25)00226-8)
43. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, et al. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2025; 393(1): 26–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2416394>
44. Gudzone KA, Kushner RF. Medications for Obesity: A Review. *JAMA* 2024; 332(7): 571–84. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.10816>
45. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(8): 1553–64. <https://doi.org/10.1111/dom.14725>
46. Helmstädter J, Keppeler K, Küster L, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and their cardiovascular benefits-The role of the GLP-1 receptor. *Br J Pharmacol* 2022; 179(4): 659–76. <https://doi.org/10.1111/bph.15462>
47. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008; 117(18): 2340–50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739938>
48. Almutairi M, Al Batran R, Ussher JR. Glucagon-like peptide-1 receptor action in the vasculature. *Peptides* 2019; 111: 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.09.002>
49. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 2019; 30: 72–130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>
50. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20 Suppl 1: 5–21. <https://doi.org/10.1111/dom.13129>
51. Masson W, Lobo M, Nogueira JP, et al. Anti-inflammatory effect of semaglutide: updated systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2024; 11: 1379189. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1379189>
52. Kang YM, Jung CH. Effects of Incretin-Based Therapies on Diabetic Microvascular Complications. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2017; 32(3): 316–25. <https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.3.316>
53. Bohne LJ, Jansen HJ, Dorey TW, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Protects Against Atrial Fibrillation and Atrial Remodeling in Type 2 Diabetic Mice. *JACC Basic Transl Sci* 2023; 8(8): 922–36. <https://doi.org/10.1016/j.jacbst.2023.01.005>
54. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(24): 2221–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>
55. Zhang HD, Ding L, Liu K, et al. Semaglutide for the prevention of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2024; 18(6): 103067. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2024.103067>
56. Wu R, Xing B, Zhou Z, et al. Effect of semaglutide on arrhythmic, major cardiovascular, and renal outcomes in patients with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 2025; 30(1): 835. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03124-y>
57. Cesaro A, Pastori D, Acerbo V, et al. Reduction of New Onset of Atrial Fibrillation in Patients Treated with Semaglutide: An updated systematic review and meta regression analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2025. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf257>
58. Guo J, Song Z, Wang S, et al. Effect of Semaglutide on Atrial Arrhythmias Recurrence Following Ablation for Atrial Fibrillation: A Prospective Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2025; 18(11): e014069. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.125.014069>
59. Ciconte G, Salerno R, Fuga A, et al. Semaglutide as adjunctive therapy to catheter ablation in obesity-related paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2026; 28(2). <https://doi.org/10.1093/eurpace/eaug018>
60. Wu JY, Tseng KJ, Kao CL, et al. Clinical effectiveness of tirzepatide for patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2025; 225: 112279. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112279>
61. Keller N, Viola R, Várkonyi T, et al. A liraglutid szerepe az obezitással társult pitvarfibrilláció kezelésében. *Diabetol Hung* 2025; 33(2): 117–27. <https://doi.org/10.24121/dh.2025.15>