مجله دیابت و لیپید ایران. دوماهنامه خرداد- تیر ۱۳۹۲؛ دوره ۱۲(شماره ۵) ۴۶۰-۴۵۱

چاقی و بیماری های قلبی – عروقی

روژین فرزانه[۱]، کیانوش حسینی[۲]*، سیامک واحدی[۳]، نیکوحمزه[٤]

چکیده

چاقی یک مشکل شایع در کودکان و بالغین بوده و به ویژه چاقی احشایی یا مرکزی با عوارض قلبی عروقی متعددی مانند فشار خون بالا، دیس لیپیدمی، مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، سندروم متالولیک، آپنه انسدادی خواب و افزایش فشار شریان ریوی، سکته مغزی، ترومبوز وریدی و آمبولی ریوی، آریتمی‌های قلبی و مرگ ناگهانی قلبی همراهی دارد. علی‌رغم اثرات منفی چاقی در ایجاد مشکلات قلبی – عروقی، در برخی مطالعات افراد چاق مبتلا به بیماری‌های قلبی– عروقی پیش آگهی بهتری نسبت به افراد لاغرتر مبتلا به همان اختلال داشته‌اند، موضوعی که به عنوان تناقض چاقی مطرح شده است و نظریه‌های متفاوتی در توجیه این یافته‌ها ارائه شده‌اند.کاهش وزن در افراد چاق با استفاده از تغییر سبک زندگی، دارو درمانی و جراحی‌های چاقی به کار رفته است و نتایج متنوعی در ارتباط با آن گزارش شده است. با وجود این تناقض‌ها، همچنان کاهش وزن برنامه ریزی شده به ویژه با تغییر سبک زندگی و افزایش میزان فعالیت بدنی به دلیل کاهش عوارض ناشی از چاقی مانند فشارخون و دیس لیپیدمی و ... مورد قبول و توصیه اغلب جوامع علمی می‌باشد.

واژگان کلیدی: چاقی، بیماری‌های قلبی، قلب

۱- دستیار تخصصی بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم سلولی- مولکولی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- دستیار فوق تخصصی بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران

٤- دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی:*** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، کد پستی: ۱۴۱۱۴۱۳۱۳۷، تلفن: ۸-۸۸۲۲۰۰۳۷، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: kianhoseini@tums.ac.ir

تاریخ دریافت:۱۳۹۲/۰۱/۳۱ تاریخ درخواست اصلاح:۱۳۹۲/۰۲/۱٦ تاریخ پذیرش:۱۳۹۲/۰۲/۲٤

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

مقدمه

اپیدمیولوژی چاقی

چاقی یک بحران سلامت عمومی در جوامع پیشرفته و بین المللی است که شیوع آن به خصوص در کشورهای صنعتی رو به افزایش می باشد. شیوع چاقی در بین مردان و زنان آمریکای شمالی در فواصل بین سال های ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۰، ۳٦٪ گزارش شده است. در حال حاضر، ۷۰٪ بزرگسالان دچار افزایش وزن یا چاقی هستند[۱]. شواهد اخیر نشان دهنده ارتباط بیشتر چاقی با مرگ و میر در مقایسه با خطر سیگاروالکل می‌باشد و در صورتی که این مسأله ادامه یابد، بزودی چاقی جای سوء مصرف سیگار را به عنوان علت اصلی مرگ قابل پیشگیری در جوامع غربی خواهد گرفت[۲،۳].

تعریف چاقی

هرچند تعاریف و طبقه بندی‌های متعددی برای چاقی وجود دارند، ولی مهمترین طبقه‌بندی قابل قبول سازمان بهداشت جهانی برای تعریف چاقی بر اساس نمایه (اندکس) توده بدنی (Body mass Index) می‌باشد.روش‌های دیگر ارزیابی چاقی که ارزش پیش آگهی قوی‌تری دارند شامل دور کمر، waist-to-hip ratio و waist-to-height ratio می‌باشند، هرچند که نسبت به BMI کمتر استفاده می‌شوند[٤] در واقع BMI برای هر فرد از تقسیم نمودن وزن شخص بر اساس کیلوگرم بر مجذور قد بر اساس متر به دست می‌آید[۵].

بر اساس عدد BMI هر فرد در یکی از گروه‌های زیر قرار خواهد گرفت:

- وزن نرمال: BMI بین۱۸/۵تا ۲٤/۹
- درجه ۱ افزایش وزن: BMI بین ۲۵ تا ۲۹/۹ kg/m^2 (که عموماً افزایش وزن یا over weight نامیده می‌شود.)
- درجه ۲ افزایش وزن: BMI بین ۳۹/۹-۳۰ (چاقی یا obesity)
- درجه ۳ افزایش وزن: BMI بیشتر یا مساوی ٤۰ (چاقی کشنده یا morbid obesity)

چاقی یا افزایش چربی بدن، اعم از چربی احشای داخل بدن و چربی subcutaneous، به دلیل عدم تعادل در دریافت و مصرف انرژی بوده که می‌تواند منشأ ژنتیک داشته و یا به علت بیماری‌های مختلف اتفاق بیفتد و در این میان عوامل مختلف از جمله میزان مصرف غذا، میزان فعالیت (از جمله ساعات تماشا کردن تلویزیون در کودکان)، هورمون‌های مختلف، سطح تحصیلات و ... در آن نقش بسزایی دارند.

توزیع چربی بدن بین احشای داخلی و چربی زیر پوستی متفاوت بوده و گسترش آن در نقاط مختلف بدن تنوع قابل ملاحظه‌ای دارد و هورمون های جنسی نقش مهمی را در این خصوص ایفا می‌کنند. در ابتدای بلوغ، مردان عضلانی‌تر شده و چربی کمتری خواهند داشت، در حالی که زنان نسبت به توده عضلانی خود، چربی بیشتری را ذخیره خواهند کرد. با افزایش سن به دلیل کاهش هورمون‌های جنسی و هورمون رشد در مردان و افزایش هورمون های مردانه در زنان پس از یائسگی، افزایش چربی بدن در زنان و مردان اتفاق می‌افتد.

اهمیت تفاوت توزیع چربی بدن در این نکته نهفته است که چربی احشایی یا مرکزی (که در واقع تجمع چربی در احشای بدن بوده و با چربی زیر پوستی متفاوت است) خطر بیشتر بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، مقاومت به انسولین، دیابت نوع دو، فشار خون، دیس لیپیدمی و ... را به دنبال دارد. این شکل توزیع چربی در بدن اصطلاحاً چاقی مردانه یا سیبی شکل(android) نامیده می‌شود[٦].

هرچند که BMI به عنوان معیار اصلی تعریف چاقی درنظر گرفته می‌شود، استثناهایی نیز وجود دارد. برای مثال در افراد عضلانی، BMI ممکن است بالا باشد در حالیکه این بالا بودن ناشی از افزایش حجم بافت عضلانی است و چربی بدن افزایش نیافته است و این فرد چاق محسوب نمی‌شود و یا برعکس، در افراد مسن یا برخی نژادهای خاص مانند ساکنین آسیای جنوب شرقی، با وجود یک BMI نرمال ممکن است فرد چاق محسوب شود زیرا درصد چربی بدن در این افراد بالا و توده عضلانی آنها کمتر می‌باشد [١٤-٧].

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

اندازه دور کمر ارتباط قوی‌تری با بیماری قلبی-عروقی داشته و برعکس، اندازه دور لگن نشان‌دهنده چربی محیطی بوده و خطر کمتری دارد. بر این اساس، نسبت دور کمر به دور لگن (waist to hip ratio) به عنوان یک معیار اندازه‌گیری خطر بیماری اترواسکلروزو قلبی-عروقی محسوب می‌شود که حتی نسبت به اندازه دور کمر معیار پیشگویی کننده بهتری نیز می‌باشد. در برخی مطالعات اندازه دور کمر، به خصوص در زنان معیار بهتری جهت تشخیص چاقی در مقایسه با BMI می‌باشد [۲۰-۱۵].

پاتوفیزیولوژی چاقی

چاقی از افزایش تعداد و به ویژه افزایش حجم سلول‌های خاصی از بدن به نام سلول‌های چربی یا آدیپوسیت ناشی می‌شود. رسوب بافت چربی به دلیل افزایش دریافت کالری، زندگی بی تحرک و کاهش فعالیت بدنی اتفاق می‌افتد. وزن گرفتن سریع در دوران کودکی و وزن پایین زمان تـولـد از جمله علل افزایش وزن در دوران بلوغ می‌باشد. استعداد ژنتیکی و وضعیت اجتماعی- اقتصادی پایین نیز منجر به بروز چاقی می‌شود.

در واقع سلول‌های چربی به عنوان یک ارگان اندوکرین عمل کرده و مواد مختلفی را به داخل خون رها می‌نمایند. از جمله اینها ماده‌ای به نام لپتین است که مصرف غذا و متابولیسم انرژی را کنترل می‌کند و ارتباط مهمی با ایجاد بیماری قلبی-عروقی دارد. سطح لپتین در چاقی افزایش و بعد از کاهش وزن پایین می‌آید. لپتین با مهار ادیپوژنز و تحریک لیپولیز نقش مهمی در کنترل چاقی خواهد داشت. برخی مطالعات نشان داده‌اند که لپتین یک فاکتور التهابی نیز هست و در مقایسه با برخی فاکتورهای التهابی دیگر مثل CRP نقش مهمتری در ایجاد مشکلات قلبی عروقی دارد. CRP نیز منجر به مقامت به لپتین شده، در نتیجه افزایش لپتین خون قادر به کاهش اشتها و افزایش متابولیسم بدن نمی‌باشد[۲۱].

افزایش وزن در چه سنی اتفاق می افتد؟

افزایش وزن در هر سنی اتفاق می‌افتد، هرچند در زمان-های خاصی این احتمال بیشتر می‌باشد که بین زنان و مردان متفاوت است.

- زمان تولد

میزان مصرف کالری مادر در دوران بارداری می‌تواند بر سایز بدن تأثیر بگذارد. سیگار کشیدن مادر و دیابت مادری خطر چاقی را در فرزندانش افزایش می‌دهد[۲۲].

هرچند وزن زمان تولد، پیشگویی کننده ضعیف چاقی فرد در آینده می‌باشد، ولی نوزادان با وزن و دور سر کوچکتر، خطر بیشتری برای چاقی شکمی و سایر بیماری‌های مرتبط با چاقی در آینده خواهند داشت.

- شیر دهی

تغذیه با شیر مادر در مقایسه با شیر خشک، خطر کمتری برای چاقی خواهد داشت[۲۳].

- دوران کودکی

سن شروع چاقی و سابقه خانوادگی اثرات مهمی در چاقی دوران کودکی خواهد داشت. کودکان چاق زیر سه سال خطر کمتری برای چاقی در دوران بزرگسالی خواهند داشت حتی اگر یک یا هر دو والدین آنها چاق باشند. از سوی دیگر کودکان چاق بزرگتر، خطر بیشتری برای چاقی دارند.

از طرفی برای کودکان چاق و غیر چاق زیر ۱۰ سال، داشتن یک والد چاق، خطر چاقی را در بزرگسالی این کودکان بیشتر از دو برابر افزایش می‌دهد[٢٤].

- دوران بلوغ

چاقی در دوران بلوغ، با چاقی شدید در بزرگسالی ارتباط دارد[۲۵].

- زنان بالغ

اغلب زنان چاق، افزایش وزن خود را در دوران بعد از بلوغ داشته‌اند که در این میان علل مختلفی از جمله

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

بارداری، مصرف قرص‌های ضد بارداری و یائسگی نقش به سزایی دارند[۲۷، ۲٦] .

- مردان بالغ

کاهش فعالیت مردان طی دهه ٦۰ از جمله علل افزایش وزن در این سنین می‌باشد[۲۵].

اهمیت غربالگری

چاقی ارتباط واضحی با افزایش مرگ و میر داشته و خطر بیماری‌های متعددی را افزایش می‌دهد که شامل دیابت، فشار خون، دیس لیپیدمی، بیماری قلبی، سکته مغزی، اختلالات خواب و سرطان و بیماری‌های متعدد دیگر می‌باشد.

مطالعات متعدد و گسترده‌ای رابطه بین چاقی و مرگ و میر را ارزیابی کرده‌اند. BMI بالا یکی از فاکتورهای افزایش میزان مرگ و میر به علت ابتلای افراد به بیماری قلبی-عروقی می‌باشد که این مسأله به خصوص در چاقی شدید صادق خواهد بود، در ضمن افراد دارای افزایش وزن، survival کمتری نیز خواهند داشت[۲۸].

اثرات چاقی بر ساختار و عملکرد قلب و عروق

اثر چاقی بر ریسک فاکتور قلبی عروقی

۱ – هیپرتانسیون و چاقی

خطر فشار خون در افراد چاق به خصوص افراد مبتلا به چاقی شکمی و چاقی قسمت فوقانی بدن بیشتر است. این نوع توزیع چربی همانطور که اشاره شد، در اصطلاح چاقی مردانه (یا چاقی سیبی شکل یاandroid) نامیده می-شود و خطر بیشتری برای بیماری قلبی-عروقی دارد. در مقابل چاقی زنانه (یا چاقی گلابی شکل یاgynecoid) که در آن قسمت اعظم چربی فرد در لگن متمرکز است، خطر کمتری خواهد داشت.

علت بروز فشار خون در چاقی به دلیل اختلالاتی در هورمون‌های بدن است که منجر به تغییرات عروقی و همین‌طور احتباس نمک می‌شود. افزایش سدیم خون منجر به افزایش حجم خون داخل عروقی و در نتیجه بالا رفتن فشار خون می‌شود.

افزایش فشار خون در طول زمان نقش مهمی در تغییرات عروقی ایفا می‌کند. تخریب و جایگزینی الاستین در پاسخ به فشار خون منجر به رسوب بیشتر کلاژن و کلسیم و در نتیجه سفتی عروق می‌شود. سیتوکین های التهابی و متابولیت‌های اکسیداتیوتولید شده در چاقی باعث اختلال عملکرد اندوتلیوم شده که در پاتوفیزیولوژی گفته شده مشارکت می‌کند.

این تغییرات عروقی آسیب‌های جدی به قلب وارد می‌کنند. در افراد جوان، چاقی و فشار خون به دلیل افزایش حجم عروقی، هیپرتروفی بطنی eccentric ایجاد می‌کند[۲۹]. به تدریج این تغییرات عروقی که شامل افزایش مقاومت عروقی نیز می‌باشد باعث هیپرتروفی concentric بطن چپ می‌شود. این نوع هیپرتروفی با ریسک قلبی-عروقی در بالغین همراه می‌باشد[۳۰].

در واقع افراد چاق برون ده قلبی بالاتری دارند. همچنین به دلیل افزایش فعالیت سمپاتیک تعداد ضربان قلب نیز بالا می‌رود.

طبق مدارک موجود، به ازای هر ۵ واحد افزایش BMI خطر فشار خون، ۱۰٪ افزایش می‌یابد[۳۱].

۲ – چاقی و دیس لیپیدمی

چاقی با تغییرات متنوعی در متابولیسم چربی‌های خون همراه است. اثرات سوء چاقی بر چربی‌ها شامل افزایش غلظت کلسترول، افزایش LDL، افزایش تری گلیسرید وکاهش HDL است. کاهش HDL، جزو فاکتورهای خطر برای بیماری قلبی-عروقی محسوب می‌شود[۳۳، ۳۲].

چاقی مرکزی نیز نقش مهمی در ابنورمالیتی‌های چربی سرم بازی می‌کند. اندازه دور کمر به تنهایی در مقایسه با waist-to-hip ratio همراهی بیشتری با افزایش تری گلیسیرید و کاهش HDL دارد[۱۱، ۳٤].

۳ – چاقی و دیابت نوع دو

دیابت نوع ۲ شدیداً با چاقی در همه نژاد ها ارتباط دارد. بیشتر از ۸۰٪ افراد دیابتی مبتلا به چاقی می‌باشند. افزایش وزن بعد از ۱۸ سالگی در خانم ها و بعد از ۲۰ سالگی در

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

آقایان با افزایش خطر دیابت نوع ۲ در ارتباط می‌باشد. ضمن اینکه چاقی زمان ظهور دیابت را در فرد تسریع می کند.

اثر چاقی برعروق کرونرقلب

چاقی منجر به ایجاد رگه‌های چربی در عروق قلب و اترواسکلروز می‌شود که این امر منجر به درگیری عروق کرونر قلب و خطر مرگ و میر می‌گردد. همانگونه که در مطالب قبلی اشاره شد، چاقی با افزایش میزان بروز و شیوع فشار خون بالا، دیس لیپیدمی و دیابت ارتباط دارد که خود اینها از عوامل خطر ابتلا به بیماری عروقی قلب می‌باشند[۲۸، ۳۲]. برخی مطالعات نشان داده‌اند که چاقی به طور مستقل از عوامل خطر فوق الذکر نیز بر ابتلا به بیماری عروق کرونر تاثیر می‌گذارد. هرچند که خطر بیماری قلبی-عروقی به وضوح با چاقی ارتباط دارد، افزایش وزن در افرادی که وزنشان در محدوده نـرمال می‌باشد نیز، با خطر بیماری‌های قلبی مرتبط می‌باشد.

اثر برعضله قلب و ایجاد نارسایی قلبی

افزایش توده چربی بدن منجر به افزایش برون ده قلبی و حجم ضربه‌ای می‌شود. از طرفی مقاومت عروقی در افراد چاق با فشار خون نرمال پایین و در افراد هیپرتانسیو چاق نرمال تا بالا می‌باشد، هرچند که مقاومت نسبت به افراد با وزن نرمال پایین تر است[۳۳، ۳۵].

از جمله اثرات مهم چاقی در بیماری قلبی-عروقی تجمع چربی در عضله قلب (cardiac steatosis or adoposis cordis) می‌باشد که این امر منجر به بزرگی عضله قلب و کاردیومیوپاتی می‌شود. در واقع مطالعات نشان داده‌اند که میزان تجمع چربی در قلب با افزایش BMI، ارتباط مستقیم داشته است.

قلب جهت مقابله با این تغییرات remodeling می‌یابد که این مسأله موجب وخامت بیشتر اوضاع می‌شود.

چاقی اثرات سوء متعددی بر ساختار و عملکرد قلب و عروق دارد. کار قلبی در افراد چاق نسبت به افراد لاغر اندام بیشتر بوده که این امر به دلیل افزایش برون ده قلبی و افزایش تعداد ضربان قلب می‌باشد که نهایتاً بار بیشتری بر قلب وارد می‌کند. از طرفی فشار خون در افراد چاق، بالاتر بوده که بر خطر اترواسکلروز افزوده می‌شود و لذا فرد در معرض نارسایی قلبی قرار می‌گیرد[۳۳، ۳٦] .

بروز نارسایی قلبی که خود را به صورت تنگی نفس و ادم اندام ها نشان می‌دهد، در افراد چاق بیشتر خواهد بود. در مطالعات دیده شده که به ازای هر یک واحد افزایش در BMI، خطر نارسایی قلبی در مردان ۵٪ و در زنان ۷٪ افزایش می‌یابد[۳٦].

چاقی و مرگ ناگهانی قلبی

هرچند نارسایی قلبی علت شایع مرگ در بیماران چاق مبتلا به ناراحتی قلبی می‌باشد، مرگ ناگهانی قلبی نیز در افراد چاق به ظاهر سالم گزارش شده است [۵].

علت این مسأله می‌توانند به دلیل آریتمی قلبی یا همان اختلال عملکرد الکتریکی قلب در غیاب اختلال ساختمانی یا وجود علائم بالینی نارسایی قلبی باشد. در واقع مطالعات نشان داده‌اند که تحریک پذیری قلبی در افراد چاق بیشتر می‌باشد. در مطالعه فرامینگهام خطر مرگ ناگهانی قلبی ٤۰ برابر شایعتر از افراد لاغر می‌باشد[۳۷، ۳٦] .

رابطه مستقیم بین corrected QT و چاقی حتی در افراد به ظاهر سالم دیده شده است به طوری که چاقی با افزایش این فاصله و میزان مرگ ناگهانی ارتباط داشته است هرچند این رابطه فقط در چاقی شدید بررسی شده است. همچنین افزایش زمان پتانسیل عمل سلول‌های عضله قلب باافزایش مرگ و میرارتباط داشته است. افزایش پتانسیل عمل به علت تغییرات پاتولوژیک موجود در کاردیومیوپاتی ناشی از چاقی شامل هیپرتروفی سلولی، فیبروز، انفیلتراسیون سلولی و انفیلتراسیون چربی است [۳۸-٤۰].

چاقی و آریتمی قلب

فیبریلاسیون دهلیزی که ناشی از به هم خوردن نظم فعالیت الکتریکی دهلیز قلب می‌باشد در چاقی افزایش می‌یابد. این افزایش شیوع می‌تواند ناشی از بالاتر بودن میزان فشار خون، نارسایی قلبی، بیماری عروق قلب و افزایش اندازه و اختلال عملکرد دهلیزهای قلب در افراد

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

چاق باشد. در یک مطالعه بزرگ خطر ابتلا به فیبریلاسیون دهلیزی در افراد چاق پنجاه درصد بالاتر از افراد عادی بود [٤١].

چاقی و استروک

در اکثر مطالعات انجام شده خطر سکته مغزی با BMI بالا و افزایش وزن بعد از ١٨ سالگی در ارتباط می‌باشد[٤٢]. به ازای هر یک واحد افزایش در میزان MI ، خطر ابتلا به سکته مغزی حدود پنج درصد زیاد می‌شود. علت این امر ناشی از بالاتر بودن شیوع فشار خون بالا، افزایش خاصیت انعقاد پذیری خون و افزایش احتمال فیبریلاسیون دهلیزی می‌باشد.

در واقع چاقی خطرهم استروک ایسکمیک وهم استروک هموراژیک را افزایش می‌دهد[٤٤، ٤٣].

چاقی و DVT

در مطالعات انجام شده خطر DVT و آمبولی ریوی در افراد چاق مشاهده شده است. این خطر در صورت همراهی چاقی با مصرف سیگار، مسافرت هوایی طولانی مدت و مصرف قرص‌های ضد بارداری افزایش می‌یابد[٤٧-٤٥].

افزایش حجم داخل عروقی و overload لنفاتیک و کاهش فعالیت بدنی، منجر به نارسایی عروقی و ادم به موازات افزایش وزن می‌شود[٤٨].

چاقی و اختلالات تنفسی

بسیاری از افراد چاق دچار سندرم هیپوونتیلاسیون ناشی از چاقی می‌باشند، هر چند که اکثر این افراد آپنه انسدادی خواب نیز دارند. بسیاری از این افراد علائم و نشانه‌های هیپرتانسیون ریوی همراه نارسایی قلب راست را دارا هستند. بر اساس مطالعات موجود افراد دچار اختلال تهویه (هیپوونتیلاسیون) نسبت به افراد با تهویه طبیعی ریوی خطر عوارض بیشتری مانند فشار خون، نارسایی قلبی، آنژین و مقاومت به انسولین دارند.

افتراق سندرم هیپوونتیلاسیون از آپنه انسدادی خواب مشکل می‌باشد ، ولی تنگی نفس فعالیتی در آپنه انسدادی خواب کمتر دیده می‌شود[٥١-٤٩]. این اختلال خطر فشار خون، به هم خوردن تعادل چربی خون، نارسایی قلبی و سکته قلبی و به طور کلی مرگ و میر را افزایش خواهد داد[٥٢].

پارادوکس(تناقض) چاقی

همانگونه که در پیشتر گفته شد، چاقی و افزایش وزن با افزایش ابتلا به انواع بیماری‌های قلبی عروقی ارتباط داشته است. از طرف دیگر برخی مطالعات نشان داده‌اند که در میان افراد با بیماری اثبات شده قلبی عروقی، آنان که BMI در حد افزایش وزن یا چاقی داشته‌اند نسبت به افراد با BMI پایین پیش آگهی بهتر و مرگ و میر کمتری داشته-اند[٥٢]. از آنجا که تعداد این مطالعات و شرکت کنندگان در آنها در حد قابل اعتنایی بوده‌اند، این موضوع در منابع تحت عنوان پارادوکس چاقی مطرح شده و مطالعه در مورد چرایی آن همچنان ادامه دارد. پارادوکس چاقی در بیماران مبتلا به فشار خون بالا[٥٥-٥٣]، نارسایی قلبی[٥٧، ٥٦، ٢]، بیماری عروق کرونر[٦٠-٥٨]، بیماری عروق محیطی و افرادی که تحت رواسکولاریزاسیون کرونر به روش Percutaneous یا جراحی باز قرار گرفته‌اند مطالعه شده است. علت اصلی این موضوع به طور دقیق هنوز مشخص نشده است و لی برخی تئوری‌ها برای توضیح آن مطرح شده‌اند. برخی محققین وجود سوگرایی انتخاب (selection bias) و برخی ویژگی‌های جمعیت‌های مورد مطالعه را علت آن می‌دانند[٣١]. به طوری که می‌دانیم افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن و پیشرفته و مراحل انتهایی قلبی عروقی دچار حالتی به نام کاشکسی قلبی می‌شوند که این افراد کاهش وزن شدید پیدا می‌کنند و مرگ و میر آنها نیز خیلی بالا می‌باشد. قرار گرفتن این افراد در جمعیت با BMI پایین‌تر در مجموع ممکن است مرگ و میر این گروه را از نظر آماری بالاتر نشان دهد. از سوی دیگر پژوهشگران نوعی اثر محافظت کننده را برای بافت چربی پیشنهاد نموده‌اند. می‌دانیم که نارسایی قلبی یک حالت کاتابولیک در بدن ایجاد می‌کند و افراد چاق ذخیره متابولیک بالاتری دارند. سیتوکین‌ها و مواد نورواندوکرین در افراد چاق نیز ممکن است اثر محافظت کننده داشته باشند . بافت چربی

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

حاوی گیـرنده‌هـای فاکـتور نکروز دهنده آلفا ($TNF-\alpha$) می‌باشد و یک نظریه این است که این گیرنده‌ها با باند شدن به این فاکتور از اثرات مضر آن جلوگیری می‌نمایند[٦١]. به علاوه افراد چاق مبتلا به نارسایی قلبی حاد یا مزمن سطوح خونی پایین‌تری از فاکتور ناتریورتیک دهلیزی (ANP) دارند[٦٢]. فعالیت سیستم سمپاتیک و رنین – آنژیوتانسین نیز ممکن است در افراد چاق پایین‌تر باشد که فعالیت بالای این سیستم‌ها در افراد چاق با مرگ و میر بالاتر ارتباط داشته است[٦٣]. از آنجا که افراد چاق عموماً فشار خون بالاتری دارند، تجویز داروهای کاردیوپروتکتیومثل بتابلوکرها ، مهارکننده‌های سیستم رنین – آنژیوتانسین و مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین با دوز بالاتر و موثرتر در این افراد امکان پذیرتر می‌باشد. سطوح بالاتر لیپوپروتیین‌های خون در افراد چاق ممکنست به لیپوپلی ساکاریدها باند شوند و از تحریک سیتوکین‌های التهابی توسط آنها جلوگیری کنند و بدین‌گونه نقش محافظتی و سم زدایی در نارسایی قلبی ایفا نمایند.

با توجه به شواهد تناقض چاقی، انجمن‌های مختلف نارسایی قلبی نیز پیشنهادهای مختلفی برای کاهش وزن در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی دارند. به عنوان مثال AHA (انجمن قلب آمریکا)، کاهش وزن را فقط در BMI بالای ٤٠ توصیه می‌کند، در حالی که انجمن قلبی نارسایی آمریکا BMI بالای ۳۵ و انجمن قلب اروپا و انجمن کاردیووسکولار کانادا BMI بالای ۳۰ را معیاری جهت کاهش وزن در نظر می‌گیرند. به علاوه هیچ‌یک از انجمن‌های اصلی، کاهش وزن را در افراد نارسایی قلبی و overweight توصیه نمی‌نماید[٦٥].

برخی مطالعات نشان داده‌اند کاهش وزن در بیماران مبتلا به بیماری کاردیووسکولار با خطراتی همراه بوده است[٦٨-٦٦]. از طرفی مطالعاتی وجود دارد که نشان می‌دهد کاهش وزن هدفمند، بگونه‌ای که منجر به کاهش چربی بدن ونه وزن خشک بدن شود [٦٩، ٦٧] با کاهش مرگ و میر همراه بوده است. به علاوه کاهش وزن در صورتی که با محرومیت شدید غذا و با رژیم‌های بسیار کم کالری یا رژیم‌های پروتینی مایع همراه باشد و یا برخی جراحی‌های درمان چاقی، همراه با افزایش فاصله QT و ریسک آریتمی خطرناک در ارتباط می‌باشند. برخی داروهای ضدچاقی نیز عوارض قابل توجهی همراه دارند[٧٢-٧٠].

مداخلات در سبک زندگی شامل ورزش و کاهش وزن خفیف منجر به کاهش دیابت به میزان ٦٠ درصدی شده که از متفورمین نیز موثرتر بوده است[٧٤،٧٣] و در مطالعه دیگر کاهش ۳۷ درصدی در سندروم متابولیک دیده شد.

کاهش وزن خفیف با بهبود وضعیت لیپیدهای پلاسما، سطح CRP[٧٥]، بهبود ریسک فاکتورهای قلبی و عروقی، مرگ و میر قلبی و عروقی و حوادث قلبی وعروقی همراهی داشته است. در بیماران مبتلا به فشار خون، کاهش وزن منجر به کاهش قابل توجهی در فشار خون شده است. در نهایت نقش جراحی‌های کاهش دهنده حجم معده در بهبود پیش آگهی بیماران قلبی عروقی نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

نتیجه گیری

شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد چاقی به طور مستقیم و غیر مستقیم خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی – عروقی را افزایش می‌دهد. چاقی، به ویژه از نوع مرکزی یا شکمی با افزایش احتمال بروز فشار خون بالا، بهم خوردن تعادل چربی‌های خون و دیابت همراهی دارد. افراد چاق نسبت به افراد عادی جامعه با احتمال بیشتری دچار اترواسکلروز می‌شوند. شیوع نارسایی قلبی نیز در افراد چاق بیشتر می‌باشد. همچنین چاقی با خطر بی نظمی ضربان قلب و مرگ ناگهانی قلبی مرتبط می‌باشد. سکته مغزی نیز در افرادچاق از شیوع بالاتری برخوردار است. با توجه به موارد فوق حفظ وزن بدن در محدوده طبیعی و BMIپایین‌تر از ۲۵ با رعایت تحرک بدنی و رژیم غذایی سالم و پرهیز از رفتارهای غذایی پرخطر نقش مهمی در پیشگیری از ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی خواهد داشت. اگرچه تناقض چاقی به گونه‌ای که پیشتر گفته شد وجود دارد، کاهش وزن برنامه ریزی شده به ویژه به روش اصلاح سبک زندگی و زیر نظر متخصصین امر به ویژه در افراد مبتلا به چاقی شدید و کشنده مورد حمایت مجامع علمی می‌باشد.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

ماخذ

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2002; 288(14):1723-7.
2. Lavie CJ, Milani RV. Obesity and cardiovascular disease: the hippocrates paradox?*. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42(4):677-9.
3. Sturm R, Wells KB. Does obesity contribute as much to morbidity as poverty or smoking? *Public Health.* 2001; 115(3):229-35.
4. Manson JE, Bassuk SS. Obesity in the United States. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2003; 289(2):229-30.
5. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006; 26(5):968-76.
6. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet* 2005; 365(9468):1415-28.
7. Canoy D, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Day N, et al. Serum lipid concentration in relation to anthropometric indices of central and peripheral fat distribution in 20,021 British men and women: results from the EPIC-Norfolk population-based cohort study. *Atherosclerosis* 2006; 189(2):420-7.
8. Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham N ,Day N, et al. Fat distribution, body mass index and blood pressure in 22 090 men and women in the Norfolk cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk) study. *Journal of hypertension* 2004; 22(11):2067-74.
9. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(3):379-84.
10. Cameron AJ, Zimmet PZ. Expanding evidence for the multiple dangers of epidemic abdominal obesity. *Circulation*. 2008;117(13):1624-6.
11. Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444(7121):881-7.
12. Raphael S, Shuaib M, Darren K, Amit K, Mahesh J, Jason B. The Association of Differing Measures of Overweight and Obesity with Prevalent Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(8).752-759.
13. Tankó LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Central and peripheral fat mass have contrasting effect on the progression of aortic calcification in postmenopausal women. *European heart journal* 2003;24(16):1531-7.
14. Dalton M, Cameron A, Zimmet P, Shaw J, Jolley D, Dunstan D, et al. Waist circumference, waist–hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *Journal of internal medicine* 2003; 254(6):555-63.
15. Heitmann BL, Frederiksen P, Lissner L. Hip circumference and cardiovascular morbidity and mortality in men and women. *Obesity research* 2004;12(3):482-487.
16. Lissner L, Björkelund C, Heitmann BL, Seidell JC, Bengtsson C. Larger hip circumference independently predicts health and longevity in a Swedish female cohort. *Obesity research*. 2001;9(10):644-6.
17. Seidell JC, Pérusse L, Després J-P, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *The American journal of clinical nutrition.* 2001; 74(3):315-21.
18. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong C-P, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Archives of Internal Medicine*. 2000; 160(14):2117.2128.
19. Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *British medical journal (Clinical Research ed).* 1984; 288(6428):1401-4.
20. Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *The American journal of clinical nutrition* 2006; 84(2):449-60.
21. Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Cowley MA. Leptin resistance and obesity. *Obesity*. 2006; 14(S8):254S-8S.
22. Toschke AM, Ehlin AG, von Kries R, Ekbom A, Montgomery SM. Maternal smoking during pregnancy and appetite control in offspring. *Journal of perinatal medicine* 2003; 31(3):251-6.
23. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, Ruan WJ. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2001; 285(19):2453-60.
24. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *New England Journal of Medicine* 1997; 337(13):869-73.
25. 25.Suchindran C, North KE, Popkin BM, Gordon-Larsen P. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2010; 304(18):2042-7.
26. Wing RR. Changing diet and exercise behaviors in individuals at risk for weight gain. *Obesity research* 1995; 3(S2):277s-82s.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

27. Williamson DF, Madans J, Pamuk E, Flegal KM, Kendrick JS, Serdula MK. A prospective study of childbearing and 10-year weight gain in US white women 25 to 45 years of age. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 1994; 18(8):561-69.
28. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity: impact on cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 98(14):1472-6.
29. 29.Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation*.1998; 97(19):1907-11.
30. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, Liu K, Olson J, Burke GL, et al. The Relationship of Left Ventricular Mass and Geometry to Incident Cardiovascular EventsThe MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(25):2148-55.
31. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M. An obesity paradox in acute heart failure: Analysis of body mass index and inhospital mortality for 108927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *American heart journal* 2007; 153(1):74-81.
32. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105(23):2712-8.
33. Messerli FH, Ventura HO, Reisin E, Dreslinski GR, Dunn FG, MacPhee AA, et al. Borderline hypertension and obesity: two prehypertensive states with elevated cardiac output. *Circulation*. 1982;66(1):55-60.
34. Pouliot M-C, Després J-P, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *The American journal of cardiology* 1994; 73(7):460-8.
35. Alpert MA. Obesity Cardiomyopathy:: Pathophysiology and Evolution of the Clinical Syndrome. *The American journal of the medical sciences* 2001; 321(4):225-36.
36. Messerli FH, Nunez BD, Ventura HO, Snyder DW. Overweight and sudden death: increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Archives of Internal Medicine* 1987; 147(10):1725-1728.
37. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *New England Journal of Medicine* 2002; 347(5):305-13.
38. El-Gamal A, Gallagher D, Nawras A, Gandhi P, Gomez J, Allison DB, et al. Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *The American journal of cardiology* 1995; 75(14):956-9.
39. RASMUSSEN LH, ANDERSEN T. The relationship between QTc changes and nutrition during weight loss after gastroplasty. *Acta Medica Scandinavica* 1985; 217(3):271-275.
40. Lalani AP, Kanna B, John J, Ferrick KJ, Huber MS, Shapiro LE. Abnormal Signal-Averaged Electrocardiogram (SAECG) in Obesity. *Obesity research* 2000; 8(1):20-8.
41. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *American heart journal* 2008; 155(2):310-5.
42. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 1997; 277(19):1539-45.
43. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162(22):2557-62.
44. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P. Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Archives of Internal Medicine* 2007; 167(13):1420-1427.
45. Christiansen S, Lijfering W, Naess I, HAMMERSTROeM J, van HYLCKAMA VLIEG A, Rosendaal F, et al. The relationship between body mass index, activated protein C resistance and risk of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10(9):1761-7.
46. Severinsen MT, Overvad K, Johnsen SP, Dethlefsen C, Madsen PH, Tjønneland A, et al. Genetic susceptibility, smoking, obesity and risk of venous thromboembolism. *British journal of haematology* 2010; 149(2):273-9.
47. Samama M-M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160(22):3415-3420.
48. Sugerman HJ, Sugerman EL, Wolfe L, Kellum Jr JM, Schweitzer MA, DeMaria EJ. Risks and benefits of gastric bypass in morbidly obese patients with severe venous stasis disease. *Annals of surgery* 2001; 234(1):41-46.
49. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *The American journal of medicine* 2004; 116(1):1-7.
50. de Llano LAP, Golpe R, Piquer MO, Racamonde AV, Caruncho MV, Muinelos OC, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *CHEST Journal* 2005; 128(2):587-94.
51. Sidney Burwell C, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with al-

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

veolar hypoventilation—a Pickwickian syndrome. *The American journal of medicine* 1956; 21(5):811-8.
52. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *CHEST Journal* 1988; 94(6):1200-4.
53. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and Cardiovascular DiseaseRisk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. Journal *of the American College of Cardiology* 2009; 53(21):1925-32.
54. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, Champion A, Cooper-DeHoff RM, Zhou Q, et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *The American journal of medicine* 2007; 120(10):863-70.
55. Wassertheil-Smoller S, Fann C, Allman RM, Black HR, Camel GH, Davis B, et al. Relation of low body mass to death and stroke in the systolic hypertension in the elderly program. Archives of Internal Medicine 2000; 160(4):494-500.
56. Stamler R, Ford CE, Stamler J. Why do lean hypertensives have higher mortality rates than other hypertensives? Findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension* 1991; 17(4):553-64.
57. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 38(3):789-95.
58. Clark AL, Chyu J, Horwich TB. The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure. *The American journal of cardiology* 2012; 110(1):77-82.
59. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67(5):968-77.
60. Lavie CJ, Milani RV. Cardiac rehabilitation and exercise training programs in metabolic syndrome and diabetes. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 2005; 25(2):59-66.
61. Gelber RP, Gaziano JM, Orav EJ, Manson JE, Buring JE, Kurth T. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(8):605-15.
62. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppack SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 1999; 277(6):E971-E5 .63.
63. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43(9):1590-5.
64. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *American heart journal* 2008; 156(1):13-22.
65. Ramani GV, McCloskey C, Ramanathan RC, Mathier MA. Safety and efficacy of bariatric surgery in morbidly obese patients with severe systolic heart failure. *Clin Cardiol* 2008; 31:516–20.
66. Fonarow GC, Horwich TB, Hamilton MA, et al. Obesity, weight reduction and survival in heart failure: reply. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1563–4.
67. Allison DB, Zannolli R, Faith MS, et al. Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rates: results from two independent cohort studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23:603–11.
68. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, et al. Prognostic importance of weight loss in patients with coronary heart disease regardless of initial body mass index. *Eur Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15:336–40.
69. Sorensen TI. Weight loss causes increased mortality: pros. *Obes Rev* 2003; 4:3–7.
70. Connolly HM, Crary JL, McGroom MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337: 581–8.
71. Albenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International primary pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med* 1996; 335:609–16.
72. Zannad F, Gille B, Grentzinger A, et al. Effects of sibutramine on ventricular dimensions and heart valves in obese patients during weight reduction. *Am Heart J* 2002;144:508 –15.
73. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393– 403.
74. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343–50.
75. Lavie CJ, Morshedi-Meibodi A, Milani RV. Impact of cardiac rehabilitation on coronary risk factors, inflammation, and the metabolic syndrome in obese coronary patients. *J Cardiometab Syndr* 2008; 3:136–40.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]