

# Nadwaga i otyłość a zapadalność na udar mózgu. Metaanaliza badań prospektywnych z udziałem dwóch milionów osób

Pasquale Strazzullo, MD,<sup>1</sup> Lanfranco D'Elia, MD,<sup>1</sup> Giulia Cairella, MD,<sup>2</sup> Francesca Garbagnati, PhD,<sup>2</sup> Francesco P. Cappuccio, MD, FRCP,<sup>3</sup> Luca Scalfi, MD<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, „Federico II” University of Naples, Naples, Włochy  
<sup>2</sup>CeSAR-IRCCS S. Lucia Foundation, Rzym, Włochy

<sup>3</sup>University of Warwick, Warwick Medical School, Clinical Sciences Research Institute, Coventry, Wielka Brytania

<sup>4</sup>Department of Food Science, „Federico II” University of Naples, Naples, Włochy

Adres do korespondencji:  
Pasquale Strazzullo,  
Department of Clinical and Experimental Medicine,  
ESH Excellence Center for Hypertension, „Federico II” University Medical School,  
via S. Pansini, 5, 80131 Naples, Italy

e-mail: strazzul@unina.it

Stroke 2010; 41: e418-e426

Neurologia po Dyplomie 2010; 5 (5): 25-35

**CEL:** Dotąd nie przeprowadzono przeglądu systematycznego badań prospektywnych dotyczących związku nadwagi i otyłości z występowaniem głównych podtypów udaru mózgu. W prezentowanej metaanalizie przeprowadzonych dotychczas badań kohortowych autorzy dokonali oceny zależności między nadwagą i otyłością a zapadalnością na udar niedokrwienny i krwotoczny mózgu.

**METODY:** Autorzy przeszukali internetową bazę danych oraz prace poglądowe związane z tematem. Kryteria włączenia obejmowały doniesienia w języku angielskim, badania prospektywne z okresem obserwacji  $\geq 4$  lat, w których podano liczbę badanych oraz liczbę zdarzeń w poszczególnych zakresach wskaźnika masy ciała (body mass index, BMI). Nieskorygowane ryzyko względne i 95% przedział ufności (95% PU) zostały w przypadku każdego badania obliczone dla nadwagi lub otyłości w porównaniu z prawidłową masą ciała. W celu obliczenia sumarycznego ryzyka względnego stosowano wartości transformowane logarymicznie i odchylenia standardowe przy użyciu modeli efektów losowych. Oceniano również stronniczość wynikającą z wyboru publikacji w zależności od wyniku. Przeprowadzono również dodatkowe analizy z wykorzystaniem oszacowań ryzyka uzyskanych w poszczególnych badaniach na podstawie modeli wielu zmiennych.

**WYNIKI:** Analiza objęła 25 badań, w których wzięło udział łącznie 2 274 961 badanych i w których doszło do 30 757 zdarzeń. Ryzyko względne wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu wynosiło 1,22 (95% PU 1,05-1,41) u osób z nadwagą i 1,64 (95% PU 1,36-1,99) u otyłych, podczas gdy dla udaru krwotocznego wynosiło ono odpowiednio 1,01 (95% PU, 0,88-1,17) i 1,24 (95% PU 0,99-1,54). Przy zastosowaniu metody analizy podgrup i analizy metaregresyjnej wykluczono płeć, średni wiek badanej populacji, wskaźnik BMI, ciśnienie krwi, rok włączenia do badania, rok publikacji i długość okresu obserwacji jako istotne czynniki wpływające na heterogeniczność wyników. Dodatkowe analizy, opierające się na publikowanych oszacowaniach ryzyka uzyskanych na podstawie modeli wielu zmiennych, dostarczyły jakościowo podobne wyniki.

**PODSUMOWANIE:** Nadwaga i otyłość progresywnie zwiększają ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu, przy czym związek ten jest przynajmniej po części niezależny od wieku, trybu życia i innych czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej.

**SŁOWA KLUCZOWE:** wskaźnik masy ciała, choroba naczyniowa mózgu, nadwaga, metaanaliza, udar mózgu

Udar mózgu jest główną przyczyną zgonu w krajach rozwiniętych. Szacuje się, że z uwagi na starzenie się populacji chorobowość i ryzyko inwalidztwa związanego z tą chorobą będą w przyszłości rosły.<sup>1</sup> Poza wiekiem, do czynników ryzyka wystąpienia udaru należą: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, cukrzyca, przerost lewej komory serca i migotanie przedsionków.<sup>2</sup> Otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego i cukrzycy oraz ich powikłań, które odgrywają istotną pośrednią rolę w epidemiologii udaru. Co więcej, stan ten wiąże z aktywnością silnych cytokin, wpływających na czynność współczulnego układu nerwowego, osi renina-angiotensyna, funkcjonowanie śródbłonna i mikrokrążenie.<sup>3</sup>

Brakuje randomizowanych kontrolowanych badań dotyczących wpływu leczenia otyłości na ryzyko wystąpienia udaru mózgu. Przeprowadzone ostatnio duże badanie z udziałem ok. 900 000 osób, głównie z krajów zachodnich, dostarczyło prospektywnych wyników na temat związku między otyłością a śmiertelnością z powodu udaru, ale nie przyniosło danych dotyczących zapadalności, która lepiej obrazuje obciążenie społeczeństwa chorobą, jaką jest udar mózgu.<sup>4</sup> Wyniki przeprowadzonej ostatnio metaanalizy dostarczyły informacji na temat częstości występowania udaru (i innych chorób współistniejących), ale obejmowała ona tylko 7 badań, w których udział wzięło łącznie 150 000 badanych, przy czym wszyscy uczestnicy pochodzili z krajów zachodnich.<sup>5</sup> Trzy inne przeprowadzone wcześniej metaanalizy obejmowały tylko populacje z krajów wschodnich, a badacze skupili się w nich głównie na problemie krwawienia podjęczynówkowego.<sup>6-8</sup>

Niniejszy artykuł stanowi przegląd systematyczny i metaanalizę badań prospektywnych publikowanych do maja 2009 roku, zajmujących się zależnością między nadwagą a występowaniem udaru mózgu w łącznej populacji obejmującej około 2 miliony osób pochodzących zarówno z krajów zachodnich, jak i wschodnich. Autorzy chcieli oszacować, czy istnieje stopniowana zależność między nadwagą a występowaniem udaru mózgu i czy zależność ta jest różna dla udaru niedokrwiennego i krwotocznego. Wzięto pod uwagę różnice epidemiologiczne i patogenetyczne dwóch głównych podtypów udaru, oceniono również czy korygowanie w modelach wielu zmiennych o różne potencjalne czynniki zakłócające wpływa na siłę tej zależności.

## Materiały i metody

### ŹRÓDŁA DANYCH I KRYTERIA SELEKCJI

Przeszukiwanie piśmiennictwa w elektronicznej bazie danych (PUBMED, EMBASE, HTA) opublikowanego od stycznia 1966 roku do maja 2009 roku prowadzono, używając następujących słów kluczowych: BMI, wskaźnik masy ciała, nadwaga i udar mózgu, choroba naczyniowo-mózgowa lub ich połączeń umieszczonych w nagłówkach artykułów lub w tytule/streszczeniu. Dalsze informacje uzyskiwano poprzez ręczne przeszukiwanie zalecanego piśmiennictwa pochodzącego z aktualnych przeglądów i związanych z tym tematem opublikowanych prac oryginalnych.

Aby opublikowane badanie mogło być włączone do metaanalizy, musiało spełnić następujące kryteria: 1) artykuł oryginalny w języku angielskim, 2) badanie zaprojektowane jako prospektywne (kohortowe), 3) czas obserwacji co najmniej 4 lata (średni lub mediana), 4) populacja dorosłych i 5) wskazanie liczby osób poddanych badaniu i liczby zdarzeń dla różnych zakresów wskaźnika masy ciała (BMI).

### POZYSKIWANIE DANYCH

Do odnotowywanych cech charakterystycznych zidentyfikowanych badań i odpowiedniej populacji badanej należały: ce-

chy bibliograficzne publikacji, całkowita liczba uczestników badania, kraj, płeć, przedział wiekowy lub średni wiek, czas rekrutacji, czas obserwacji (lata), typ udaru (łącznie/niedokrwienny/krwotoczny), liczba zdarzeń i zapadalność. Dla każdego badania dane uzyskiwane były niezależnie przez dwóch badaczy (L.D., F.G.), a w przypadku odmiennej oceny rozbieżności były rozwiązywane na naradzie z udziałem trzeciego badacza (P.S.). W przypadku braku danych kontaktowano się z autorami pracy i proszono ich o dostarczenie niezbędnych informacji.

Kategoryzacja nadmiernej wagi ciała różniła się w poszczególnych badaniach, a w niektórych przypadkach konieczne było połączenie 2 podgrup BMI w celu zastosowania się do standardowych kategorii wagi prawidłowej (BMI <25 kg/m<sup>2</sup>), nadwagi (BMI pomiędzy 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>) i otyłości (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) dla populacji krajów zachodnich.<sup>9</sup> W przypadku populacji krajów wschodnich wartości odcięte dla poszczególnych kategorii wynosiły <23 kg/m<sup>2</sup> dla wagi prawidłowej, od 23 do 27,5 kg/m<sup>2</sup> dla nadwagi i >27,5 kg/m<sup>2</sup> dla otyłości.<sup>10</sup>

### ANALIZA STATYSTYCZNA

Jakość badań objętych metaanalizą oceniano za pomocą systemu punktowego Downsa i Blacka.<sup>11</sup> Dla każdego badania wyliczono nieskorygowane ryzyko względne (RR, relative risk) i jego 95% przedział ufności (PU) jako pomiar zapadalności na udar mózgu wśród osób z nadwagą i otyłością w porównaniu z osobami z prawidłową wagą ciała, stosując następujący wzór:  $RR = (Eo/Eo + NEo)/(Enw/Enw + NEnw)$ , w którym E oznaczało zdarzenia (events), NE – brak zdarzeń (not events), o – nadwagę (overweight) i/lub otyłość (obesity), nw – prawidłową masę ciała (normal weight). Odpowiednie błędy standardowe (SE) były liczone na podstawie przedziałów ufności dla RR. W celu ustabilizowania wariancji i normalizacji rozkładu dokonano transformacji logarymicznej wartości z każdego badania i odpowiedniego SE. Łączne RR i ich 95% PU oszacowano zarówno za pomocą modeli efektów stałych (metoda ważenia: odwrotność wariancji), jak i modeli efektów losowych (metoda ważenia: Der Simoniana-Lairda).<sup>12</sup> Ponieważ wyniki testów oceniających heterogeniczność były istotne statystycznie we wszystkich analizach, ostatecznie stosowano łączne obliczenia oparte na modelu efektów losowych. Heterogeniczność wyników badań była oceniana za pomocą testu statystycznego Q i wyrażana za pomocą statystyki I<sup>2</sup>.<sup>13</sup> Stronniczość wynikająca z publikowania badań w zależności od wyników była oceniana za pomocą wykresu lejkowego asymetrii, testu regresji Eggera i metody „odetnij i uzupełniaj” (trim-and-fill).<sup>14,15</sup>

Aby ocenić stopień, w jakim wyciągnięte wnioski mogłyby zależeć od konkretnego badania lub grupy badań, przeprowadzono analizę wrażliwości. Natomiast w celu sprawdzenia szczególnych przyczyn heterogeniczności wyników stosowano metody analizy metaregresyjnej i analizy podgrup.

Na koniec przeprowadzono dodatkowe metaanalizy oceniające zależność między nadmierną masą ciała a zapadalnością na udar niedokrwienny i krwotoczny mózgu i obejmujące wszystkie badania dostępne w piśmiennictwie (ryc. 1 w dodatku uzupełniającym, dostępnym na stronie <http://stroke.ahajournals.org>),

pod warunkiem, że skorygowane RR lub ilorazy zagrożeń (HR) były podane przez autorów jako wynik analiz wielu zmiennych. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu wersji 1.7 oprogramowania MIX<sup>16</sup> i programu Stata (wersja 9.1) dla analizy metaregresyjnej.

## Wyniki

### CHARAKTERYSTYKA UCZESTNIKÓW ANALIZOWANYCH BADAŃ

Zgodnie z procedurą krokową, przedstawioną w rycinie 1 w aneksie, do metaanalizy włączono 25 badań.<sup>17-41</sup> Cechy charakterystyczne tych badań przedstawia tabela 1. Jakość wszystkich badań została oceniona według skali

punktowej na co najmniej 15 z 19 punktów. Łącznie metaanaliza objęła 2 274 961 osób pochodzących z 10 krajów. Spośród analizowanych badań, dziewięć zostało przeprowadzonych w Azji, dziesięć w Europie, a sześć w Stanach Zjednoczonych, w grupie tej nie znalazło się żadne badanie przeprowadzone w Afryce czy w Ameryce Łacińskiej. Całkowita liczba zdarzeń naczyniowo-mózgowych wynosiła 30 757. Osobne doniesienia dotyczyły 11 722 przypadków udaru niedokrwinnego i 8380 krwotocznego. W czternastu badaniach odnotowano przypadki udarów zarówno śmiertelnych, jak i niezakończonych zgonem, w dziewięciu tylko udary prowadzące do zgonu, a w dwóch tylko niezakończone zgonem. W przypadku 7 badań, w których wyniki przedstawiono osobno dla mężczyzn i kobiet,<sup>23,26,28,29,31,34,37</sup> i jednego, dostarczającego osobnej oceny dla osób z chorobą niedokrwinną

TABELA 1. GŁÓWNE CECHY CHARAKTERYSTYCZNE BADAŃ OBJĘTYCH METAANALIZĄ

Autor	Kraj	Okres rekrutacji	Okres obserwacji	Wiek		Punkt końcowy	Płeć	Populacja	Liczba zdarzeń dla poszczególnych typów udaru			Jakość badania, punkty
				Średni	Zakres				Łącznie	Niedokrwiczny	Krwotoczny	
Abbott, 1994 <sup>17</sup>	Stany Zjednoczone	1965-68	22	59,8	55-68	Zakończony/ niezakończony zgonem	M	1163	...	48	...	16
Walker, 1996 <sup>18</sup>	Stany Zjednoczone	1987	5	...	40-75	Zakończony /niezakończony zgonem	M	28 643	118	...	...	16
Shaper, 1997 <sup>19</sup>	Wielka Brytania	1978-80	14,8	...	40-59	Zakończony/ niezakończony zgonem	M	7735	290	...	...	17
Wassertheil-Smoller, 2000 <sup>20</sup>	Stany Zjednoczone	1985-88	5	71	...	Niezakończony zgonem	Obie	3975	183	...	...	17
Kurth, 2002 <sup>21</sup>	Stany Zjednoczone	1982	12,5	40-84		Zakończony/ niezakończony zgonem	M	21 414	747	631	104	16
Jood, 2004 <sup>22</sup>	Szwecja	1970-73	28	51,6	...	Zakończony/ niezakończony zgonem	M	7402	873	495	144	16
Cui, 2005 <sup>23</sup>	Japonia	1988-90	9,9	...	40-79	Zakończony zgonem	M	43 889	765	300	271	16
Kurth, 2005 <sup>24</sup>	Stany Zjednoczone	1993	10	≥45		Zakończony/ niezakończony zgonem	K	61 039	685	240	288	18
							K	39 053	432	347	81	
Tanne, 2005 <sup>25</sup>	Izrael	1963-68	23	≥40		Zakończony zgonem	M	9151	316	...	...	15
Murphy, 2006 <sup>26</sup>	Szkocja	1972-76	20	54	45-64	Zakończony/ niezakończony zgonem	M	7048	601	...	...	17
							K	8354	687	...	...	
Batty, 2006 <sup>27</sup>	Wielka Brytania	1967-70	35	...	40-64	Zakończony zgonem (bez ChNS)	M	14 400	755	...	...	16
						Zakończony zgonem (z ChNS)	M	2526	154	...	...	

TABELA 1 (CD). GŁÓWNE CECHY CHARAKTERYSTYCZNE BADAŃ OBJĘTYCH METAANALIZĄ

Autor	Kraj	Okres rekrutacji	Okres obserwacji	Wiek		Punkt końcowy	Płeć	Populacja	Liczba zdarzeń dla poszczególnych typów udaru			Jakość badania, punkty
				Średni	Zakres				Łącznie	Niedokrwienny	Krwotoczny	
Chen, 2006 <sup>28</sup>	Tajwan	1991-93	10,4	120		Zakończony/ niezakończony zgonem	M K	1499 K1954 ...	... 60	72 ...	...	16
Li, 2006 <sup>29</sup>	Szwecja	1991-96	7	...	45-73	Zakończony/ niezakończony zgonem	M K	10 369 16 638	... ...	315 237	...	17
Lu, 2006 <sup>30</sup>	Szwecja	1991-92	11,4	...	30-50	Zakończony/ niezakończony zgonem	K	45 449	170	111	47	17
Oki, 2006 <sup>31</sup>	Japonia	1980	19	>30		Zakończony zgonem	M K	4171 5355	165 154	101 81	39 31	18
Park, 2006 <sup>32</sup>	Korea	1992	9	...	20-69	Zakończony zgonem	M	246 146	493	...	...	15
Hong, 2007 <sup>33</sup>	Korea	1985	15,8	66,3	...	Zakończony zgonem	M	2608	196	...	...	17
Hu, 2007 <sup>34</sup>	Finlandia	1972-77	19,5	...	25-74	Zakończony/ niezakończony zgonem	M K	23 967 26 029	1673 1555	1331 1223	342 332	17
Song, 2007 <sup>35</sup>	Stany Zjednoczone	1992-95	10,2	...	39-89	Niezakończony zgonem	Obie	25 626	256	...	...	16
Funada, 2008 <sup>36</sup>	Japonia	1994	7	...	40-79	Zakończony zgonem	Obie	43 916	467	218	140	17
Sauvaget, 2008 <sup>37</sup>	Indie	1996-98	8	49	...	Zakończony zgonem	M K	49 284 78 575	579 653	...	...	15
Zhou, 2008 <sup>38</sup>	Chiny	1990-91	10	54	40-79	Zakończony zgonem	M	211 946	5766	1231	3609	16
Eeg- <sup>9</sup> Olofsson, 2009 <sup>3</sup>	Szwecja	1997-98	5,6	60,3	30-74	Zakończony/ zgonem	Obie	13 087	756	...	...	15
Silventoinen, 2009 <sup>40</sup>	Szwecja	1969-94	24,4	18,2	16-25	Zakończony/ niezakończony zgonem	M	1 145 467	8865	2944	2747	16
Zhang, 2009 <sup>41</sup>	Chiny	1996-2000	7,3	51,3	40-70	Zakończony/ niezakończony zgonem	K	67 083	2403	1737	205	16
Obie								2 274 961	30 757	11 722	8380	

ChNS – choroba niedokrwienna serca, K – kobiety, M – mężczyźni.

serca w wywiadzie lub bez niej,<sup>27</sup> różne podgrupy badanych były włączone do metaanalizy jako osobne kohorty. Dlatego łączna liczba zidentyfikowanych kohort wynosiła 33. Należy jednak zauważyć, że dla każdego odrębnego porównania przeprowadzonego w tym badaniu dostępna była jedynie ograniczona liczba kohort, w zależności od rodzaju informacji dostarczonych w indywidualnych badaniach. We wszystkich badaniach objętych metaanalizą średni czas obserwacji wyniósł 17,5 roku.

#### NADWAGA, OTYŁOŚĆ I ZAPADALNOŚĆ NA UDAR MÓZGU

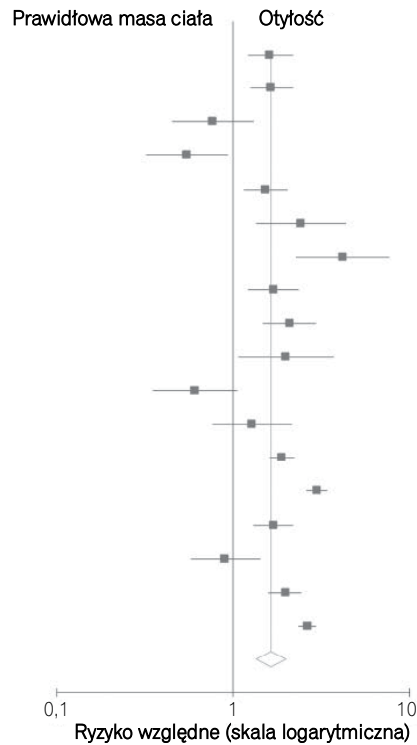
Łączne RR dla wszystkich typów udaru mózgu u osób z nadwagą i otyłością w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała wynosiło 1,05 (95% PU 0,89-1,24,  $z=0,59$ ,  $p=0,56$ ,

28 kohort, 2 274 941 badanych i 30 767 zdarzeń). Heterogeniczność wśród badań była istotna ( $p < 0,0001$ ,  $I^2=97\%$ ), nie wykazano natomiast stronniczości związanej z wyborem publikacji w zależności od wyników (test Eggera,  $p=0,98$ ).

Analizę porównawczą częstości występowania wszystkich typów udaru mózgu u osób otyłych w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała oparto na ocenie 28<sup>18-27,30-41</sup> kohort (1 800 924 badanych i 22 279 zdarzeń). Łączne RR dla osób otyłych w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała wynosiło 1,26 (95% PU 1,07-1,48,  $z=2,79$ ,  $p=0,005$ ), przy istotnej heterogeniczności wyników ( $p < 0,0001$ ,  $I^2=91\%$ ). Analiza potwierdziła istnienie tendencji do publikowania prac w zależności od ich wyników (test Eggera,  $p=0,01$ ), ale stosu-

A

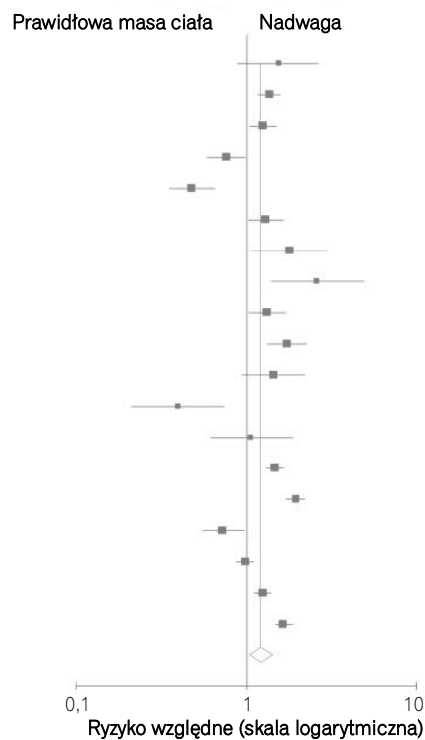
Pierwszy autor	Rok	Płeć
Kurth	2002	M
Jood	2004	M
Cui	2005	M
Cui	2005	K
Kurth	2005	K
Chen	2006	M
Chen	2006	K
Li	2006	M
Li	2006	K
Lu	2006	K
Oki	2006	M
Oki	2006	K
Hu	2007	M
Hu	2007	K
Zhou	2008	M
Funada	2008	M&K
Silventoinen	2009	M
Zhang	2009	K
<b>Łącznie:</b>	<b><math>p &lt; 0,0001</math></b>	<b><math>z=5,13</math></b>
Heterogeniczność:	$Q=140,2$	$p < 0,001$
Test Eggera:	$p=0,002$	$I^2=88\%$



Ryzyko względne (95% PU)
1,62 (1,20-2,17)
1,65 (1,25-2,17)
0,76 (0,45-1,30)
0,55 (0,32-0,93)
1,52 (1,16-2,00)
2,43 (1,35-4,38)
4,22 (2,30-7,75)
1,68 (1,20-2,35)
2,10 (1,47-2,98)
1,99 (1,06-3,73)
0,61 (0,35-1,06)
1,28 (0,77-2,14)
1,90 (1,62-2,22)
3,00 (2,62-3,45)
1,68 (1,30-2,17)
0,90 (0,58-1,42)
1,97 (1,59-2,45)
2,66 (2,37-3,00)
<b>1,64 (1,36-1,99)</b>

B

Pierwszy autor	Rok	Płeć
Abbott	1994	M
Kurth	2002	M
Jood	2004	M
Cui	2005	M
Cui	2005	K
Kurth	2005	K
Chen	2006	M
Chen	2006	K
Li	2006	M
Li	2006	K
Lu	2006	K
Oki	2006	M
Oki	2006	K
Hu	2007	M
Hu	2007	K
Funada	2008	M&K
Zhou	2008	M
Silventoinen	2009	M
Zhang	2009	K
<b>Łącznie: <math>p=0,010</math></b>	<b><math>z=2,58</math></b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
Heterogeniczność:	$Q=172,2$	$I^2=89\%$
Test Eggera:	$p=0,32$	



Ryzyko względne (95% PU)
1,55 (0,90-2,69)
1,36 (1,17-1,59)
1,26 (1,05-1,50)
0,76 (0,59-0,98)
0,48 (0,35-0,66)
1,31 (1,03-1,66)
1,79 (1,07-2,97)
2,64 (1,41-4,94)
1,32 (1,02-1,71)
1,73 (1,32-2,28)
1,45 (0,94-2,23)
0,40 (0,21-0,75)
1,07 (0,62-1,86)
1,46 (1,30-1,64)
1,95 (1,70-2,24)
0,73 (0,56-0,96)
0,99 (0,88-1,11)
1,25 (1,11-1,40)
1,65 (1,47-1,85)
<b>1,22 (1,05-1,41)</b>

**RYCINA 1. A.** Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u osób otyłych w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała. **B.** Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u osób z nadwagą w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała. M – mężczyźni, K – kobiety.



jąc metodę trim-and-fill nie zidentyfikowano brakujących publikacji.

Wśród 28 kohort<sup>18-27,30-41</sup> poddanych ocenie porównawczej pod względem częstości występowania wszystkich typów udaru mózgu u chorych z nadwagą w stosunku do osób z prawidłową masą ciała (2 159 827 uczestników, 27 357 incydentów), łączne RR (nadwaga vs prawidłowa masa ciała) wynosiło 1,05 (95% PU 0,93-1,17,  $z=0,80$ ,  $p=0,42$ ). Analiza wykazała istotną heterogeniczność badań ( $p < 0,0001$ ,  $I^2=93\%$ ), przy czym nie stwierdzono stronniczości publikacji w zależności od wyników, nie zidentyfikowano też brakujących publikacji metodą trim-and-fill. Na podstawie analizy wrażliwości wykazano, że po wyłączeniu pojedynczych badań nie było zasadniczej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

#### NADWAGA A ZAPADALNOŚĆ NA UDAR NIEDOKRWIENNY MÓZGU

Łączne RR dla udaru niedokrwiennego mózgu u osób z nadwagą i otyłością łącznie w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała wynosiło 1,30 (95% PU 1,06-1,60,  $z=2,55$ ,  $p=0,01$ , 19 kohort, 1 792 418 uczestników badania, 11 170 zdarzeń). Heterogeniczność badań była istotna ( $p < 0,0001$ ,  $I^2=96\%$ ), nie stwierdzono stronniczości związanej z publikowaniem prac w zależności od wyników (test Eggera,  $p=0,80$ ).

Wyniki oceny porównawczej częstości występowania udaru niedokrwiennego mózgu u otyłych i u osób z prawidłową wagą (łączne RR 1,64,  $p < 0,0001$ , 18 kohort badanych, 1 477 909 uczestników, 7800 zdarzeń) przedstawia rycina 1A. Heterogeniczność między badaniami był istotna ( $p < 0,0001$ ,  $I^2=88\%$ ), za pomocą testu Eggera potwierdzono również tendencję do publikowania prac w zależności od wyników ( $p=0,002$ ), nie zidentyfikowano natomiast brakujących prac metodą trim-and-fill.

Łączne RR dla pacjentów z nadwagą w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała wynosiło 1,22 ( $p=0,01$ , dane z 19 kohort obejmujących 1 715 939 badanych i 9444 zdarzeń, ryc. 1B). Analiza wykazała istotną heterogeniczność między badaniami ( $p < 0,0001$ ,  $I^2=89\%$ ), nie wykazano natomiast stronniczości związanej z publikowaniem prac w zależności od wyników (test Eggera,  $p=0,32$ ).

Analiza wrażliwości wykazała, że wyłączenie jakiegokolwiek pojedynczego badania nie powodowało zasadniczych różnic w ocenie łącznej. Nawet po wykluczeniu badania przeprowadzonego przez Silventoinena i wsp.,<sup>40</sup> które objęło około 50% wszystkich uczestników metaanalizy i blisko 30% wszystkich przypadków udaru mózgu, łączne RR dla chorych otyłych i tych z nadwagą w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała wynosiło odpowiednio 1,62 (95% PU 1,32-1,98,  $p < 0,0001$ ) i 1,21 (95% PU 1,03-1,43,  $p=0,02$ ).

#### ŹRÓDŁA HETEROGENICZNOŚCI BADAŃ

W odniesieniu do zależności między nadwagą a występowaniem udaru niedokrwiennego mózgu przeprowadzone zostały dalsze analizy mające na celu sprawdzenie potencjalnych źródeł heterogeniczności badań. W przypadku zmiennych ciągłych stosowano metodę metaanalizy regresyjnej, zaś w odniesieniu do zmiennych jakościowych metodę analizy

podgrup. Przy zastosowaniu obu tych metod, w celu włączenia możliwie największej liczby badań, wyniki dla osób z nadwagą i otyłością były analizowane łącznie.

Analiza wykazała, że związek między nadwagą a ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu nie różnił się istotnie wśród mężczyzn (łączne RR 1,21) i kobiet (RR 1,55, heterogeniczność między grupami,  $p=0,20$ ). Przy uwzględnieniu pochodzenia geograficznego nadwaga wydawała się ważniejszym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu wśród Europejczyków i osób z Ameryki Północnej (łączne RR 1,55) niż wśród osób pochodzenia azjatyckiego (RR 1,08), przy czym heterogeniczność między grupami prawie osiągała istotność statystyczną ( $p=0,10$ ). Wyniki metaanaliz regresyjnych (tab. 1 w dodatku uzupełniającym, dostępnym na stronie <http://stroke.ahajournals.org>) wykazały, że w odniesieniu do zależności między nadwagą a występowaniem udaru niedokrwiennego mózgu średni wiek populacji, BMI na początku obserwacji i ciśnienie krwi badanych, rok rekrutacji czy rok publikacji badania oraz czas obserwacji nie były istotnymi źródłami heterogeniczności.

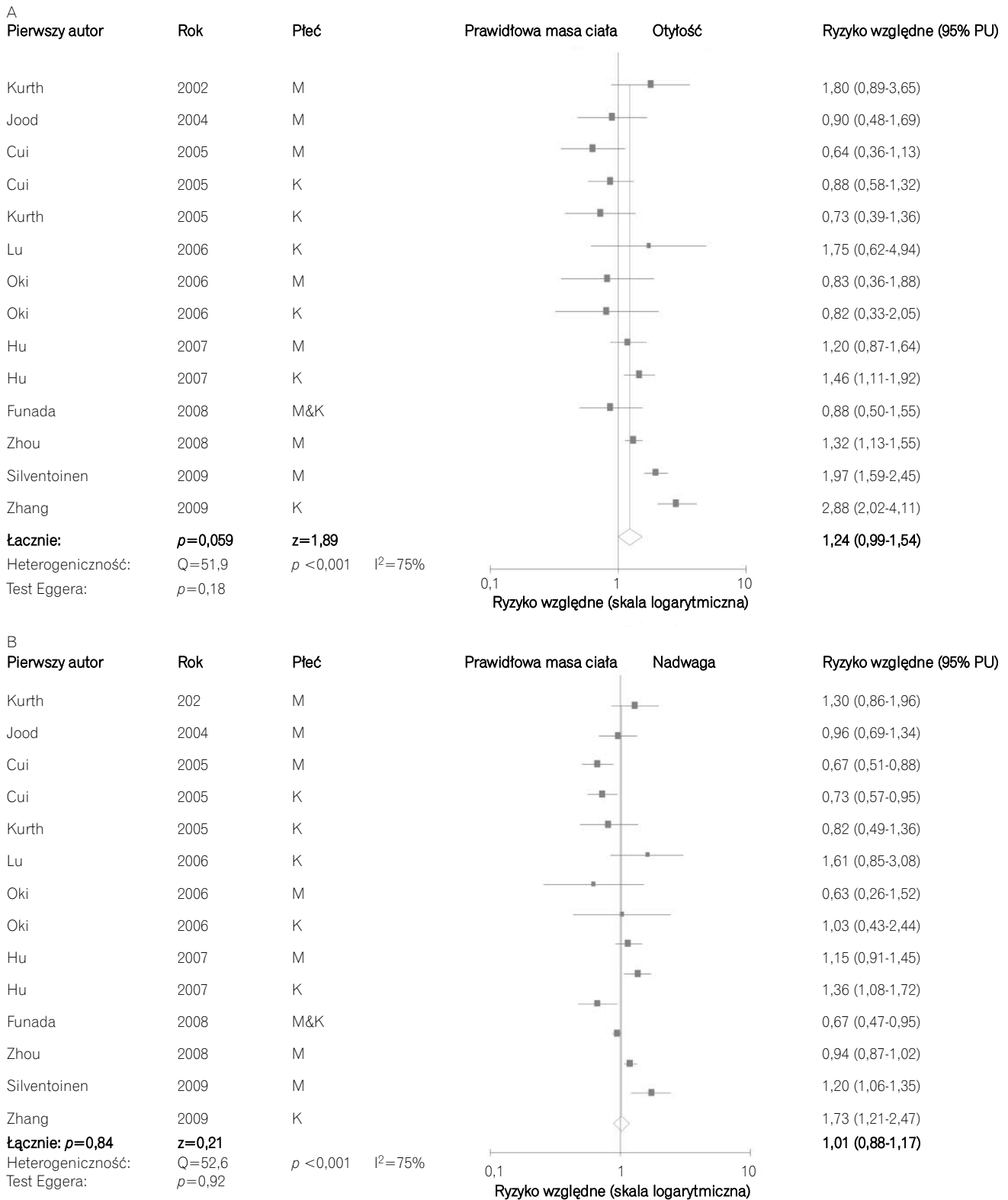
#### NADWAGA A ZAPADALNOŚĆ NA UDAR KRWOTOCZNY MÓZGU

W ocenie porównawczej częstości występowania udaru krwotocznego mózgu u osób z otyłością lub nadwagą w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała, wykorzystano dane dotyczące 14 kohort (1 762 795 uczestników i 8380 zdarzeń). Łączne RR wynosiło 1,06 (95% PU 0,83-1,36,  $z=0,47$ ,  $p=0,64$ ). Analiza wykazała istotną heterogeniczność badań ( $p < 0,0001$ ,  $I^2=95\%$ ) oraz niewielką stronniczość związaną z publikowaniem prac w zależności od wyników (test Eggera,  $p=0,09$ ), ale stosując metodę trim-and-fill nie zidentyfikowano brakujących publikacji.

Rycina 2 przedstawia wyniki odrębnych analiz zapadalności na udar krwotoczny mózgu odpowiednio u chorych otyłych (14 kohort, 1 461 057 uczestników, 6382 zdarzenia) i u osób z nadwagą (14 kohort, 1 688 375 uczestników, 7855 zdarzeń) w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. Analizy wykazały, że w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała, u chorych z otyłością częściej dochodziło do udaru krwotocznego (łączne RR 1,24,  $p=0,059$ ). Nie stwierdzono jednak różnic pod względem ryzyka jego wystąpienia między osobami z nadwagą a osobami z prawidłową masą ciała (łączne RR 1,01,  $p=0,84$ ). Z wyjątkiem pojedynczych badań analiza wrażliwości nie wykazała istotnych różnic pod względem łącznej oceny ryzyka. W obu przypadkach heterogeniczność badań była istotna, nie wykazano natomiast stronniczości związanej z publikowaniem prac w zależności od wyników.

#### PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ OCENIAJĄCYCH ZWIĄZEK MIĘDZY NADMIERNĄ MASĄ CIAŁA A UDAREM MÓZGU: WYNIKI ANALIZY WIELU ZMIENNYCH

W tabeli 2 przedstawiono cechy charakterystyczne i główne wyniki badań, w których podano RR lub HR, oszacowanych na podstawie analiz zmiennych. Liczba i rodzaj uwzględnionych czynników zakłócających były różne w poszczególnych badaniach. W niektórych, choć nie wszystkich badaniach, RR



**RYCINA 2. A.** Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego mózgu u osób otyłych w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała. **B.** Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego mózgu u osób z nadwagą w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała. M – mężczyźni, K – kobiety.

lub HR skorygowano jedynie pod względem wieku pacjenta. Biorąc pod uwagę znaczenie tej informacji, autorzy najpierw przeprowadzili metaanalizę tych właśnie badań. Następnie przeprowadzili kolejne analizy, obejmujące wszystkie prace włączone do badania, w których uwzględniono RR lub HR skorygowane pod względem wszystkich czynników zakłócających w poszczególnych badaniach.

## UDAR NIEDOKRWIENNY MÓZGU

Wyniki metaanalizy badań, w których podano RR lub HR skorygowane o wiek pacjenta, potwierdziły bezpośredni związek między ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu a otyłością (13 kohort, łączne RR 1,60, 95% PU 1,48-1,72,  $p < 0,0001$ , heterogeniczność  $p=0,8$ ,  $I^2=0\%$ ) i nadwagą (14 kohort, łączne RR 1,20, 95% PU 1,14-1,2,  $p < 0,0001$ , heterogeniczność  $p=0,4$ ,  $I^2=2\%$ ).

Wyniki metaanalizy uwzględniającej RR lub HR skorygowane o wszystkie czynniki zakłócające w każdym badaniu, również wykazały bezpośredni związek udaru niedokrwiennego z nadwagą i otyłością (tab. 2, łączny efekt I). Podobne wyniki uzyskano po włączeniu do analizy pięciu badań,<sup>42-46</sup> które nie zawierały surowych, nieskorygowanych danych i dlatego nie były włączone do metaanalizy podstawowej (tab. 2, łączny efekt II).

## UDAR KRWOTOCZNY MÓZGU

W przypadku udaru krwotocznego łączne ryzyko ocenione za pomocą RR lub HR wyliczone na podstawie analiz wielu zmiennych wskazuje na statystycznie istotny związek z otyłością, ale nie potwierdza tej zależności w odniesieniu do nadwagi (tab. 2). Po włączeniu do analizy wspomnianych wcześniej pięciu dodatkowych badań<sup>42-46</sup> zależność między występowaniem udaru krwotocznego a otyłością zanikała (tab. 2, łączny efekt II). Również wyniki metaanalizy badań, w których podano RR lub HR skorygowane jedynie pod względem wieku, nie potwierdziły związku między udarem krwotocznym mózgu a otyłością (11 kohort, łączne RR 1,19 95% PU 0,91-1,56,  $p=0,20$ , heterogeniczność  $p < 0,001$ ,  $I^2=67\%$ ) i nadwagą (11 kohort, łączne RR 1,03, 95% PU 0,88-1,21,  $p=0,7$ , heterogeniczność  $p=0,06$ ,  $I^2=43\%$ ).

## Omówienie

Przedstawiona praca stanowi najobszerniejszy przegląd systematyczny i metaanalizę prospektywnej zależności między nadwagą i otyłością a ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego i krwotocznego mózgu. Zaletą badania są precyzyjne kryteria włączenia i wyłączenia, uwzględnianie zdarzeń śmiertelnych i niezakończonych zgonem, włączenie do analizy badań obejmujących populacje krajów zachodnich i wschodnich, wykorzystywanie surowych, nieskorygowanych danych, umożliwiających nieobciążoną ocenę ryzyka, duża liczba uczestników i zdarzeń uwzględnionych przy ocenie ryzyka, w miarę możliwości prowadzenie osobnych analiz dla różnych podtypów udaru i dalsza analiza wykorzystująca oceny ryzyka otrzymane w wyniku estymacji modeli wielu zmiennych.

Najważniejszą informacją uzyskaną z tego badania było wykazanie stopniowanej, dodatniej zależności między nadwagą i otyłością a zapadalnością na udar niedokrwienny mózgu. Na podstawie łącznej oceny ryzyka, u osób z nadwagą i otyłością prawdopodobieństwo wystąpienia udaru niedokrwiennego było większe odpowiednio o 22 i 64% niż u osób z prawidłową masą ciała. Zależność nie różniła się istotnie u mężczyzn i kobiet, nie stwierdzono też różnicy w zależności od średniego ciśnienia krwi badanej populacji ani czasu obserwacji. W przeciwieństwie do tych wyników pochodzenie geograficzne badanej populacji wydawało się istotnym źródłem heterogeniczności, przy czym nadmierna masa ciała miała istotne znaczenie w przypadku badanych pochodzących z Europy i Ameryki Północnej, ale nie osób pochodzenia azjatyckiego, które rzadko są otyłe. Zależność między nadmierną masą ciała i częstością występowania udaru krwotocznego była znacznie słabsza i osiągała istotność statystyczną jedynie u osób otyłych.

W przeprowadzonej przez autorów analizie podstawowej wykorzystano surowe, nieskorygowane wskaźniki występowania udaru niedokrwiennego i krwotocznego, pochodzące z pojedynczych badań. Na jej podstawie otrzymano nieobciążone oszacowania i uniknięto ryzyka nadmiernego skorygowania parametrów, co często zdarza się przy uzasadnianiu możliwych zakłóceń wyników dużą liczbą powiązanych czynników, takich jak wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, siedzący tryb życia i nadużywanie alkoholu. Niektóre z tych czynników mają związek przyczynowy z nadmierną masą ciała, podczas gdy inne mogą być elementem patogenetycznego szlaku między nadwagą a udarem mózgu. W większości opublikowanych badań czynniki te były uwzględnione w analizach wielu zmiennych. Po przeprowadzeniu badań uzupełniających z wykorzystaniem ocen ryzyka otrzymanych w wyniku estymacji modeli wielu zmiennych wyniki były jakościowo podobne do tych otrzymanych przy zastosowaniu surowych, nieskorygowanych danych: niemniej siła zależności między nadwagą i otyłością a ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu była mniejsza, podczas gdy związek z udarem krwotocznym nie osiągnął istotności statystycznej.

## OGRANICZENIA BADANIA

Kilka badań nie mogło być włączonych do metaanalizy ze względu na niedostępność surowych danych<sup>42,43,45-52</sup> lub zbyt późne opublikowanie prac.<sup>53</sup> W trzech z nich, obejmujących dużą populację badanych,<sup>42,43,46</sup> doniesiono o statystycznie istotnej bezpośredniej zależności między nadmierną masą ciała a ryzykiem wystąpienia wszystkich typów udaru mózgu lub udaru niedokrwiennego, przy czym analizowane parametry były korygowane o większość klasycznych czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Jednak w innym dużym badaniu, obejmującym 18 populacji badanych z 8 krajów europejskich, BMI korespondowało jedynie z niewielkim wzrostem ryzyka u mężczyzn, ale nie u kobiet.<sup>53</sup>

Próbując dokonać analizy porównawczej zapadalności na udar mózgu u chorych z nadwagą i otyłością w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała, nie uzyskano danych na



TABELA 2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY: WIELOCZYNNIKOWE ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY NADMIERNĄ MASĄ CIAŁA A WYSTĘPOWANIEM UDARU NIEDOKRWIENNEGO LUB KRWOTOCZNEGO MÓZGU

Autor	Podtyp udaru	Płeć	Miara zależności, RR lub HR (95% PU)		Czynniki kontrolowane w analizie wieloczynnikowej
			Nadwaga	Otyłość	
Abbott, 1994 <sup>17</sup>	Niedokrwienny	M	2,10 (1,10-4,10)	...	Wiek, skurczowe ciśnienie krwi, aktywność fizyczna, stężenie glukozy, kwasu moczowego, cholesterolu całkowitego, hematokryt
Kurth, 2002 <sup>21</sup>	Niedokrwienny	M	1,33 (1,06-1,67)	1,95 (1,39-2,72)	Wiek, palenie tytoniu, alkohol, aktywność fizyczna, choroba wieńcowa w wywiadzie, wywiad rodzinny w kierunku zawału serca <60 r.ż., przydzielenie do grupy
	Krwotoczny		1,45 (0,81-2,60)		
Jood, 2004 <sup>22</sup>	Niedokrwienny	M	1,10 (0,81-1,51)	1,45 (0,98-2,14)	Wiek, palenie tytoniu, aktywność fizyczna, wywiad rodzinny w kierunku udaru mózgu, zawód, stres psychiczny, ciśnienie skurczowe krwi, leczenie nadciśnienia, cukrzyca, cholesterol
	Krwotoczny		0,88 (0,50-1,54)	0,87 (0,40-1,89)	
Cui, 2005 <sup>23</sup>	Niedokrwienny	M	0,99 (0,63-1,56)	1,05 (0,60-1,86)	Wiek, nadciśnienie, cukrzyca, palenie tytoniu, alkohol, aktywność fizyczna, higiena snu, stres psychiczny, wykształcenie, spożywanie ryb
		K	1,19 (0,68-2,08)	1,05 (0,56-1,97)	
	Krwotoczny	M	1,62 (0,92-2,85)	1,25 (0,59-2,66)	
Kurth, 2005 <sup>24</sup>	Niedokrwienny	K	0,95 (0,48-1,89)	1,02 (0,49-2,10)	Wiek, palenie tytoniu, aktywność fizyczna, alkohol, leczenie hormonalne, nadciśnienie, cukrzyca, hipercholesterolemia
		K	1,12 (0,61-2,10)	1,29 (0,69-2,41)	
	Krwotoczny		0,58 (0,24-1,41)	0,38 (0,13-1,09)	
Li, 2006 <sup>29</sup>	Niedokrwienny	M	1,23 (1,05-1,43)	1,57 (1,28-1,93)	Wiek, palenie tytoniu, alkohol, aktywność fizyczna, wykształcenie, cukrzyca, nadciśnienie, leczenie hipolipemizujące, menopauza
		K	1,30 (1,07-1,59)	1,32 (1,03-1,68)	
Lu, 2006 <sup>30</sup>	Niedokrwienny	K	1,00 (0,60-1,50)	1,00 (0,50-1,90)	Wiek, palenie tytoniu, alkohol, wiek urodzenia pierwszego dziecka, wykształcenie, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, cukrzyca
		Krwotoczny		1,20 (0,60-2,30)	
Oki, 2006 <sup>31</sup>	Niedokrwienny	M	1,91 (0,86-4,22)	4,73 (0,61-36,9)	Wiek, palenie tytoniu, alkohol, skurczowe ciśnienie krwi, stężenie cholesterolu, glukozy
		K	1,05 (0,53-2,09)	1,85 (0,68-5,09)	
	Krwotoczny	M	1,36 (0,44-4,23)	6,61 (0,79-55,6)	
Hu, 2007 <sup>34</sup>	Niedokrwienny	K	0,50 (0,15-1,72)	1,47 (0,30-7,25)	Wiek, rok badania, palenie tytoniu, aktywność fizyczna, wykształcenie, alkohol, wywiad rodzinny w kierunku udaru mózgu, skurczowe ciśnienie krwi, stężenie cholesterolu całkowitego, cukrzyca
		M	1,17 (1,03-1,33)	1,42 (1,21-1,67)	
	Krwotoczny	M	1,06 (0,92-1,23)	1,23 (1,05-1,44)	
Funada, 2008 <sup>36</sup>	Niedokrwienny	M	1,02 (0,80-1,30)	1,01 (0,72-1,41)	Wiek, płeć, palenie tytoniu, aktywność fizyczna, wykształcenie, zmiana masy ciała w okresie od 20 roku życia
		K	0,92 (0,71-1,20)	0,77 (0,56-1,06)	
	Krwotoczny	M	1,07 (0,69-1,64)	1,15 (0,62-2,13)	
Zhou, 2008 <sup>38</sup>	Niedokrwienny	M	0,90 (0,51-1,57)	1,45 (0,77-2,72)	Wiek, region, palenie tytoniu, alkohol
	Krwotoczny		0,94 (0,83-1,06)	1,67 (1,28-2,19)	
Silventoinen, 2009 <sup>40</sup>	Niedokrwienny	M	1,06 (0,99-1,14)	1,67 (1,40-1,98)	Wiek, pobór do wojska, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, siła zginaczy stawu łokciowego, siła ucisku dłoni, siła prostowników kolana, wykształcenie własne i rodziców, zawodowa pozycja socjoekonomiczna
		M	1,46 (1,28-1,67)	2,37 (1,83-3,05)	
Zhang, 2009 <sup>41</sup>	Niedokrwienny	K	1,80 (1,51-2,15)	2,83 (2,03-3,93)	Wiek, wykształcenie, zawód, dochód rodzinny, menopauza, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, leczenie hormonalne, stosowanie kwasu acetylosalicylowego, aktywność fizyczna, palenie tytoniu, alkohol, spożywanie tłuszczów nasyconych, warzyw, owoców i sodu
		Krwotoczny		1,17 (0,98-1,41)	
Efekt łączny I	Niedokrwienny		1,18 (1,08-1,28)	1,50 (1,34-1,67)	<b>Test oceniający efekt łączny</b> Nadwaga z=3,8, p <0,001 Q=33,7, p=0,006, I <sup>2</sup> =52% Otyłość z=7,2, p <0,001 Q=30,0, p=0,012, I <sup>2</sup> =50%
		Krwotoczny		1,14 (0,96-1,37)	
Pozostałe badania niewłączone do podstawowej metaanalizy	Niedokrwienny		1,18 (1,08-1,28)	1,50 (1,34-1,67)	<b>Test na heterogeniczność</b> Nadwaga z=1,5, p=0,14 Q=43,8, p <0,001, I <sup>2</sup> =70% Otyłość z=2,0, p=0,04 Q=52,3, p <0,001, I <sup>2</sup> =75%
		Krwotoczny		0,88 (0,57-1,36)	
Rexrode, 1997 <sup>42</sup>	Niedokrwienny	K	0,54 (0,31-0,94)	0,56 (0,29-1,06)	Wiek, palenie tytoniu, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, menopauza, leczenie hormonalne, przedział czasu, przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego, aktywność fizyczna, skala punktowa antyoksydantowa, alkohol, nadciśnienie, cukrzyca, hipercholesterolemia

TABELA 2(CD). PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY: WIELOCZYNNIKOWA ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY NADMIERNĄ MASĄ CIAŁA A WYSTĘPOWANIEM UDARU NIEDOKRWIENNEGO LUB KRWOTOCZNEGO MÓZGU

Autor	Podtyp udaru	Płeć	Miara zależności, RR lub HR (95% PU)		Czynniki kontrolowane w analizie wieloczynnikowej
			Nadwaga	Otyłość	
Song, 2004 <sup>43</sup>	Niedokrwienny	M	1,10 (1,00-1,30)	1,20 (1,00-1,50)	Wiek, alkohol, palenie tytoniu, aktywność fizyczna, finansowy dochód miesięczny, ciśnienie krwi, glukoza, cholesterol
	Krwotoczny		1,00 (0,90-1,20)	1,10 (0,80-1,60)	
Pharm, 2007 <sup>44</sup>	Niedokrwienny	M K	1,00 (0,61-1,76)		Wiek, płeć, cukrzyca, nadciśnienie, palenie tytoniu, alkohol, spożywanie warzyw i owoców, transfuzja krwi w wywiadzie
	Krwotoczny		0,60 (0,23-1,66)		
Sturgeon, 2007 <sup>45</sup>	Krwotoczny	MK	0,87 (0,59-1,27)	0,94 (0,60-1,47)	
Park, 2008 <sup>46</sup>	Niedokrwienny	K	1,15 (1,04-1,27)	1,30 (1,15-1,46)	Wiek, alkohol, aktywność fizyczna, glikemia na czczo, skurczowe ciśnienie krwi, cholesterol
	Krwotoczny		0,98 (0,85-1,12)	1,00 (0,84-1,19)	
Łączny efekt II	Niedokrwienny		1,16 (1,08-1,24)	1,44 (1,31-1,58)	Nadwaga z=4,3, p<0,001 Q=36,2, p=0,01, I <sup>2</sup> =45%
	Krwotoczny		1,06 (0,93-1,20)	1,20 (0,96-1,51)	Otyłość z=7,5, p<0,001 Q=37,7, p=0,004, I <sup>2</sup> =52%
					Nadwaga z=0,8, p=0,39 Q=56,5, p<0,001, I <sup>2</sup> =68%
					Otyłość z=1,6, p=0,11 Q=72,9, p<0,001, I <sup>2</sup> =77%

W kilku kohortach przedział wskaźnika BMI, definiujący nadwagę lub otyłość różnił się do pewnego stopnia od wartości przedstawionych w tabeli.

temat związku BMI z częstością występowania udaru u osób z BMI <25. Warto zauważyć, że zgodnie z wynikami Prospective Study Collaboration wykres przedstawiający zależność między BMI a śmiertelnością z powodu udaru miał kształt litery J, przy czym zależność ta była wyraźna i bezpośrednia w zakresie BMI od 25 do 50, natomiast w zakresie od 15 do 25 pewne dowody przemawiają za odwrotnym trendem.<sup>4</sup>

Wreszcie, kolejnym ograniczeniem badania był brak odrębnej analizy znaczenia otyłości brzusznej i obwodowej, co było związane z małą liczbą stosownych badań i ich heterogenicznością metodologiczną. Ponadto nie można wykluczyć pewnej stronniczości związanej z publikowaniem prac w zależności od wyników.

## Podsumowanie

Podsumowując, wyniki przedstawionej metaanalizy wskazują na istotną statystycznie, bezpośrednią i stopniowaną zależność między nadmierną masą ciała a zapadalnością na udar niedokrwienny mózgu. Zależność ta jest co najmniej częściowo niezależna od wieku i innych czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej oraz trybu życia. Uwzględniając aktualne dane epidemiologiczne dotyczące otyłości, wyniki te potwierdzają słuszność intensywnej kampanii edukacyjnej, skupiającej się na prewencji tego stanu chorobowego.

## Podziękowanie

Autorzy dziękują Tobiasowi Kurthowi, Brigham and Women's Hospital, Division of Preventive Medicine, Harvard Medical School; Catherine Sauvaget, Screening Group, International Agency for Research on Cancer, Lyon, Francja i Davidowi Tanne, Department of Neurology, Chaim Sheba Medical Center, Izrael za dostarczenie nieprzetworzonych danych koniecz-

nych dla obliczenia niektórych parametrów uwzględnionych w metaanalizie.

## Źródła finansowania

Dr D'Elia otrzymał wsparcie w postaci grantów naukowych od IRCCS-S. Lucia Foundation and SIIA (Italia Society of Hypertension).

## Konflikt interesów

Pasquale Strazzullo opracował cele i projekt badania, brał udział w opracowywaniu przeglądu systematycznego, przeprowadził analizę, dokonał interpretacji wyników i stworzył szkic rękopisu. Lanfranco D'Elia, Giulia Cairella, Francesca Garbagnati, Francesco P. Cappuccio i Luca Scalfi brali udział w uzyskiwaniu danych, interpretacji wyników i rewizji manuskryptu. Niniejsza praca częściowo była prezentowana na sesjach naukowych AHA 2008 w Nowym Orleanie i na 19. Spotkaniu Naukowym European Society of Hypertension w Milanie.

Tłumaczenie oryginalnej angielskojęzycznej wersji artykułu ze Stroke 2010 May; 41: e418-e426, wydanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca żadnych produktów, usług lub urządzeń.

## PIŚMIENNICTWO

- Hachinski V. Stroke: the next 30 years. Stroke. 2002; 33: 1-4.
- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349: 1436-1442.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26: 968-976.
- Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009; 373: 1083-1096.

5. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009; 9: 88.
6. Feigin V, Parag V, Lawes CM, Rodgers A, Suh I, Woodward M, Jamrozik K, Ueshima H. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke*. 2005; 36: 1360–1365.
7. Ni Mhurchu C, Rodgers A, Pan WH, Gu DF, Woodward M. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. *Int J Epidemiol*. 2004; 33: 751–758.
8. Yamada S, Koizumi A, Iso H, Wada Y, Watanabe Y, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Inaba Y, Toyoshima H, Kondo T, Tamakoshi A. Japan Collaborative Cohort Study Group. Risk factors for fatal subarachnoid hemorrhage: the Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke*. 2003; 34: 2781–2787.
9. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series 854. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995.
10. World Health Organization Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004; 363: 157–163.
11. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998; 52: 377–384.
12. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986; 7: 177–188.
13. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327: 557–560.
14. Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997; 315: 629–634.
15. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ*. 2000; 320: 1574–1577.
16. Bax L, Yu LM, Ikeda N, Tsuruta H, Moons KG. Development and validation of MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. *BMC Med Res Methodol*. 2006; 6: 50.
17. Abbott RD, Behrens GR, Sharp DS, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Ross GW, Yano K, Curb JD. Body mass index and thromboembolic stroke in nonsmoking men in older middle age. The Honolulu Heart Program. *Stroke*. 1994; 25: 2370–2376.
18. Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol*. 1996; 144: 1143–1150.
19. Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M. Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middle aged men. *BMJ*. 1997; 314: 1311–1317.
20. Wassertheil-Smoller S, Fann C, Allman RM, Black HR, Camel GH, Davis B, Masaki K, Pressel S, Prineas RJ, Stamler J, Vogt TM. Relation of low body mass to death and stroke in the systolic hypertension in the elderly program. The SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 494–500.
21. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 2557–2562.
22. Jood K, Jern C, Wilhelmson L, Rosengren A. Body mass index in mid-life is associated with a first stroke in men: a prospective population study over 28 years. *Stroke*. 2004; 35: 2764–2769.
23. Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A. J Am Coll Cardiol Study Group. Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the J Am Coll Cardiol study. *Stroke*. 2005; 36: 1377–1382.
24. Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005; 111: 1992–1998.
25. Tanne D, Medalie JH, Goldbourt U. Body fat distribution and long-term risk of stroke mortality. *Stroke*. 2005; 36: 1021–1025.
26. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J*. 2006; 27: 96–106.
27. Batty GD, Shipley MJ, Jarrett RJ, Breeze E, Marmot MG, Davey SG. Obesity and overweight in relation to disease-specific mortality in men with and without existing coronary heart disease in London: the original Whitehall study. *Heart*. 2006; 92: 886–892.
28. Chen HJ, Bai CH, Yeh WT, Chiu HC, Pan WH. Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2006; 37: 1060–1064.
29. Li C, Engstrom G, Hedblad B, Calling S, Berglund G, Janzon L. Sex differences in the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30: 1775–1781.
30. Lu M, Ye W, Adami HO, Weiderpass E. Prospective study of body size and risk for stroke amongst women below age 60. *J Intern Med*. 2006; 260: 442–450.
31. Oki I, Nakamura Y, Okamura T, Okayama A, Hayakawa T, Kita Y, Ueshima H. Body mass index and risk of stroke mortality among a random sample of Japanese adults: 19-year follow-up of NIPPON DATA80. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 22: 409–415.
32. Park HS, Song YM, Cho SI. Obesity has a greater impact on cardiovascular mortality in younger men than in older men among non-smoking Koreans. *Int J Epidemiol*. 2006; 35: 181–187.
33. Hong JS, Yi SW, Kang HC, Ohrr H. Body mass index and mortality in South Korean men resulting from cardiovascular disease: a Kangwha cohort study. *Ann Epidemiol*. 2007; 17: 622–627.
34. 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. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1420–1427.
35. Song Y, Manson JE, Meigs JB, Ridker PM, Buring JE, Liu S. Comparison of usefulness of body mass index versus metabolic risk factors in predicting 10-year risk of cardiovascular events in women. *Am J Cardiol*. 2007; 100: 1654–1658.
36. Funada S, Shimazu T, Kakizaki M, Kuriyama S, Sato Y, Matsuda-Ohmori K, Nishino Y, Tsuji I. Body mass index and cardiovascular disease mortality in Japan: the Ohsaki Study. *Prev Med*. 2008; 47: 66–70.
37. Sauvagat C, Ramadas K, Thomas G, Vinoda J, Thara S, Sankaranarayanan R. Body mass index, weight change and mortality risk in a prospective study in India. *Int J Epidemiol*. 2008; 37: 990–1004.
38. Zhou M, Offer A, Yang G, Smith M, Hui G, Whitlock G, Collins R, Huang Z, Peto R, Chen Z. Body mass index, blood pressure, and mortality from stroke: a nationally representative prospective study of 212,000 Chinese men. *Stroke*. 2008; 39: 753–759.
39. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia*. 2009; 52: 65–73.
40. Silventoinen K, Magnusson PK, Tynelius P, Batty GD, Rasmussen F. Association of body size and muscle strength with incidence of coronary heart disease and cerebrovascular diseases: a population-based cohort study of one million Swedish men. *Int J Epidemiol*. 2009; 38: 110–118.
41. Zhang X, Shu XO, Gao YT, Yang G, Li H, Zheng W. General and abdominal adiposity and risk of stroke in Chinese women. *Stroke*. 2009; 40: 1098–1104.
42. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, Speizer FE, Manson JE. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA*. 1997; 277: 1539–1545.
43. Song YM, Sung J, Davey SG, Ebrahim S. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. *Stroke*. 2004; 35: 831–836.
44. Pham TM, Fujino Y, Tokui N, Ide R, Kubo T, Shirane K, Mizoue T, Ogimoto I, Yoshimura T. Mortality and risk factors for stroke and its subtypes in a cohort study in Japan. *Prev Med*. 2007; 44: 526–530.
45. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT Jr, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke*. 2007; 38: 2718–2725.
46. Park JW, Lee SY, Kim SY, Choe H, Jee SH. BMI and stroke risk in Korean women. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16: 396–401.43.
47. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Body fat distribution, obesity, overweight and stroke incidence in women and men—the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25: 628–638.
48. Singh PN, Lindstedt KD, Fraser GE. Body weight and mortality among adults who never smoked. *Am J Epidemiol*. 1999; 150: 1152–1164.
49. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1867–1872.
50. Widlansky ME, Sesso HD, Rexrode KM, Manson JE, Gaziano JM. Body mass index and total and cardiovascular mortality in men with a history of cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2326–2332.
51. Zhou B, Wu Y, Yang J, Li Y, Zhang H, Zhao L. Overweight is an independent risk factor for cardiovascular disease in Chinese populations. *Obes Rev*. 2002; 3: 147–156.
52. Myint PK, Sinha S, Luben RN, Bingham SA, Wareham NJ, Khaw KT. Risk factors for first-ever stroke in the EPIC-Norfolk prospective population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008; 15: 663–669.
53. Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemelä M, Broda G, Cesana G, Dal-longeville J, Ducimetriere P, Evans A, Ferrières J, Haas B, Jorgensen T, Tamosiunas A, Vanuzzo D, Wiklund PG, Yarnell J, Kuulasmaa K, Kulathinal S, for the MORGAM Project. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke*. 2009; 40: 2319–2326.