Utjecaj antropometrijskih parametara i metaboličkoga sindroma na težinu i prognozu akutnoga infarkta miokarda sa ST-elevacijom

Mornar Jelavić, Marko

Doctoral thesis / Disertacija

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:311283

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository



Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Marko Mornar Jelavić

UTJECAJ ANTROPOMETRIJSKIH PARAMETARA I METABOLIČKOGA SINDROMA NA TEŽINU I PROGNOZU AKUTNOGA INFARKTA MIOKARDA SA ST-ELEVACIJOM

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2015.



Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Marko Mornar Jelavić

UTJECAJ ANTROPOMETRIJSKIH PARAMETARA I METABOLIČKOGA SINDROMA NA TEŽINU I PROGNOZU AKUTNOGA INFARKTA MIOKARDA SA ST-ELEVACIJOM

DOKTORSKI RAD

Mentor: Prof. dr. sc. Hrvoje Pintarić

Zagreb, 2015.



University of Zagreb

SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Marko Mornar Jelavic

INFLUENCE OF ANTHROPOMETRIC PARAMETERS AND METABOLIC SYNDROME ON CLINICAL SEVERITY AND PROGNOSIS OF ACUTE ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

DOCTORAL THESIS

Supervisor: Prof. dr. sc. Hrvoje Pintaric

Zagreb, 2015.

ZAHVALA

Disertacija je izrađena u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Sestre Milosrdnice.

Voditelj rada: prof. dr.sc. Hrvoje Pintarić, dr.med.

Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci i strpljenju.
Zahvaljujem svojem mentoru prof.dr.sc. Hrvoju Pintariću i doc.dr.sc. Zdravku Babiću za podršku i savjete u izradi ove disertacije.

SAŽETAK

Ovo je prospektivno istraživanje utjecaja metaboličkoga sindroma (MetS), dijagnosticiranog revidiranim *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* kriterijima, i antropometrijskih parametara (indeks tjelesne mase (BMI), opseg struka (WC), omjer opsega struka i bokova (WHR)) na težinu i prognozu akutnoga infarkta miokarda sa ST-elevacijom (STEMI), te po prvi puta na zahvaćenost koronarnih segmenata (KS) signifikantnom stenozom i duljinu bolovanja. Provedeno je na 250 bolesnika s akutnim STEMI, liječenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom u Zavodu za kardiovaskularne bolesti KBC-a Sestre Milosrdnice, od rujna 2011. do rujna 2012. godine. Bolesnici sa i bez MetS, te oni s različitim BMI, WC i WHR kategorijama, evaluirani su prema osnovnim (medicinski, demografski), te prema parametrima težine (klinički, laboratorijski, ehokardiografski, koronarografski, bolničke komplikacije) i prognoze (glavni neželjeni kardiovaskularni događaji (MACE) (reinfarkt, koronarna restenoza i/ili nova stenoza, kardiogeni i/ili nekardiogeni uzroci rehospitalizacije, moždani udar, hitno aortokoronarno premoštenje, smrtnost, ukupni MACE) i duljina bolovanja tijekom 12 mjeseci) akutnog STEMI. MetS povećava rizik ukupnih bolničkih komplikacija i značajnih stenoza ≥2 koronarnih arterija. Bolesnici imaju dulju hospitalizaciju, šire stentove, učestalije značajno stenozirane proksimalne/srednje KS i dulje bolovanje. Hiperglikemija povećava rizik srčane insuficijencije. BMI <25.0 kg/m^2 povećava, a BMI 25.0-29.9 kg/m^2 smanjuje rizik dispneje. Bolesnici sa BMI ≥30.0 kg/m^2 imaju dulju hospitalizaciju i šire stentove, dok oni s povišenim WHR imaju učestalije signifikantno stenozirane proksimalne/srednje KS. Konačno, broj signifikantno stenoziranih koronarnih arterija povećava rizik ukupnog MACE. Zaključno, MetS je superioran u odnosu na njegove komponente i antropometriju u predviđanju težine akutnog STEMI, ali bez značajnih razlika među njima u predviđanju prognoze. MetS bolesnici imaju dulje bolovanje, što je vrlo bitno u budućem planiranju njihove rehabilitacije.

Ključne riječi: Metabolički sindrom, antropometrija, infarkt miokarda.

ABSTRACT

Objective: Investigation the influence of metabolic syndrome (MetS) and anthropometric parameters on clinical severity and prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Patients and Methods: We prospectively analysed 250 patients with acute STEMI treated with primary PCI, between September 2011-2012, in Department for Cardiovascular Diseases, University Hospital Centre Sestre Milosrdnice, Zagreb, Croatia. MetS was diagnosed by the revised National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria. Patients were divided in two groups (with/without MetS) which were compared by their baseline (medical history, demographic) and parameters of severity (clinical, laboratory, echocardiography, coronary angiography and in-hospital complications data) and prognosis (major adverse cardiovascular events (MACE) (reinfarction, coronary arteries restenosis and/or new stenosis, cardiac and/or non-cardiac rehospitalization, cerebrovascular insult, urgent coronary artery bypass graft, mortality, and total MACE) and sick leave duration during 12 months follow-up period). Additionally, patients were divided according to the anthropometric parameters in three groups as follows: body mass index (BMI) (<25.0, 25.0-29.9 and ≥30.0 kg/m²), waist circumference (WC) (<102/88 and ≥102/88 cm for males/females) and waist-to-hip ratio (WHR) (<0.90/0.85 and ≥0.90/0.85 for males/females). They were analysed and compared by the same baseline and parameters of severity and prognosis.

Results: There were 136 (54.4%) and 114 (45.6%) patients with and without MetS, respectively. MetS patients had longer hospitalization (9.0 *vs.* 8.0 days), higher rates of total in-hospital complications (47.8% *vs.* 34.2%), higher number of significant stenosed coronary arteries (2 *vs.* 1), wider stents diameter (3.5 *vs.* 3.0 mm), higher rate of significant stenosed proximal/middle coronary arteries segments (94.1% *vs.* 86.7%), and longer sick leave duration (16 *vs.* 10 weeks)

(p<0.05). MetS was independently associated with higher risk of total in-hospital complications (Odds ratio (OR) 1.76, Confidence interval (CI) [1.05-2.94], p=0.031) and with higher risk of ≥2 significant stenosed coronary arteries (OR 1.72, CI [1.04-2.84], p=0.034). Among the same 250 patients, there were 72 (28.8%), 149 (59.6%) and 222 (88.8%) patients with BMI ≥30.0 kg/m², WC ≥102/88 cm and WHR ≥0.90/0.85, respectively. Patients with BMI <25.0 kg/m² had highest rates of dyspnea, those with BMI ≥30.0 kg/m^2 had longer hospitalization and wider diameter of stents, and those with WHR ≥0.85/0.90 had higher rates of significant stenosed proximal/middle coronary arteries segments (p<0.05). BMI <25.0 kg/m^2 was independently associated with higher (OR 2.0, CI [1.10-3.67], p=0.025) and BMI 25.0-29.9 kg/m^2 with lower risk of dyspnea (OR 0.51, CI [0.29-0.90], p=0.020). Finally, number of significantly stenosed coronary arteries was independently associated with total MACE (OR 1.79, CI [1.17-2.77], p=0.008).

Conclusion: MetS in acute STEMI is an independent predictor of total in-hospital complications and severity of coronary arteries disease, but not for other parameters of severity and prognosis. BMI is an independent predictor for some components of severity (but not prognosis) in acute STEMI, while WC and WHR seems to be inferior in that prediction with no impact on both severity and prognosis in these patients.

Keywords: Metabolic syndrome, anthropometry, myocardial infarction.

SADRŽAJ

ZAHVALA ..... **III**

SAŽETAK ..... **IV**

ABSTRACT ..... **V**

1. UVOD **1**

1.1. Koronarna cirkulacija 2

1.2. Ateroskleroza 7

1.2.1. Patogeneza ateroskleroze 8

1.3. Metabolički sindrom – rizični čimbenik ateroskleroze 11

1.3.1. Povijesni pregled 11

1.3.2. Definicije i dijagnostički kriteriji 12

1.3.3. Epidemiologija 14

1.3.4. Komponentne metaboličkog sindroma 14

1.3.4.1. Centralna debljina 16

1.3.4.2. Inzulinska rezistencija 18

1.3.4.3. Dislipidemija 19

1.3.4.4. Arterijska hipertenzija 23

1.3.4.5. Endotelna disfunkcija 24

1.3.4.6. Proupalno i protrombotsko stanje ... 24
1.3.5. Liječenje ... 24
1.3.5.1. Promjena životnih navika ... 31
1.3.5.2. Farmakoterapija ... 34
1.3.5.3. Kirurško liječenje ... 37
2. AKUTNI KORONARNI SINDROM ... 39
2.1. Klasifikacija ... 40
2.2. Akutni STEMI ... 42
2.2.1. Epidemiologija ... 42
2.2.2. Patogeneza ... 42
2.2.3. Klinička prezentacija ... 44
2.2.4. Fizikalni nalaz ... 44
2.2.5. Dijagnostički pristup ... 45
2.2.5.1. Elektrokardiografija ... 45
2.2.5.2. Kardioselektivni enzimi ... 46
2.2.5.3. Slikovne metode ... 47
2.2.6. Terapija ... 48
2.2.6.1. Primarna PCI ... 53
2.2.6.2. Fibrinolitička terapija ... 60
2.2.6.3. Hospitalno liječenje ... 62
2.2.6.4. Dugoročna terapija i sekundarna prevencija ... 68
3. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA ... 71

3.1. Hipoteza istraživanja ... 71

3.2. Ciljevi istraživanja ... 72

4. BOLESNICI I METODE ... 73

4.1. Populacija bolesnika ... 73

4.2. Prikupljanje podataka ... 74

4.2.1. Osnovni parametri ... 74

4.2.2. Parametri težine akutnog STEMI ... 75

4.2.3. Parametri prognoze akutnog STEMI ... 76

4.3. Statistička analiza ... 76

4.3.1. Obrazloženje veličine uzorka ... 76

4.3.2. Statistička obrada podataka ... 76

5. REZULTATI ... 78

5.1. Metabolički sindrom – osnovni parametri, težina i prognoza akutnog STEMI ... 78

5.2. Antropometrija – osnovni parametri, težina i prognoza akutnog STEMI ... 81

6. RASPRAVA ... 94

7. ZAKLJUČAK ... 98

8. LITERATURA ... 100

9. POPIS KRATICA ... 137

10. POPIS PRILOGA ... 143

10.1. Popis slika ... 143

10.2. Popis tablica ... 145

11. ŽIVOTOPIS I POPIS RADOVA 147

1

UVOD

Ishemijska bolest srca predstavlja vodeći uzrok invalidnosti i smrtnosti u zemljama suvremenog svijeta. Povezana je sa sedentnim načinom života, pušenjem i poremećajima prehrane, prvenstveno povećanim unosom masti i ugljikohidrata. U SAD-u i zemljama zapadne Europe, najveća učestalost je uglavnom u siromašnijim sredinama jer se nedovoljno provode mjere primarne prevencije. U SAD-u je vodeći uzrok smrtnosti, u oba spola, odgovorna za 1/3 svih smrtnih slučajeva. Stopa smrtnosti među muškarcima bijele rase u dobi od 25–34 god. je 1/10.000, a u dobi od 55–64 god. je 1/100. Smrtnost među muškarcima bijele rase u dobi od 35-44 god. je 6.1 puta veća nego u žena iste dobi. Zbog još nedovoljno jasnih razloga, razlika među spolovima nije toliko izražena kod drugih rasa. Stopa smrtnosti u žena povećava se nakon menopauze i u dobi od 75 god. izjednačava se ili, čak, prestiže stopu smrtonosti muškaraca (1).

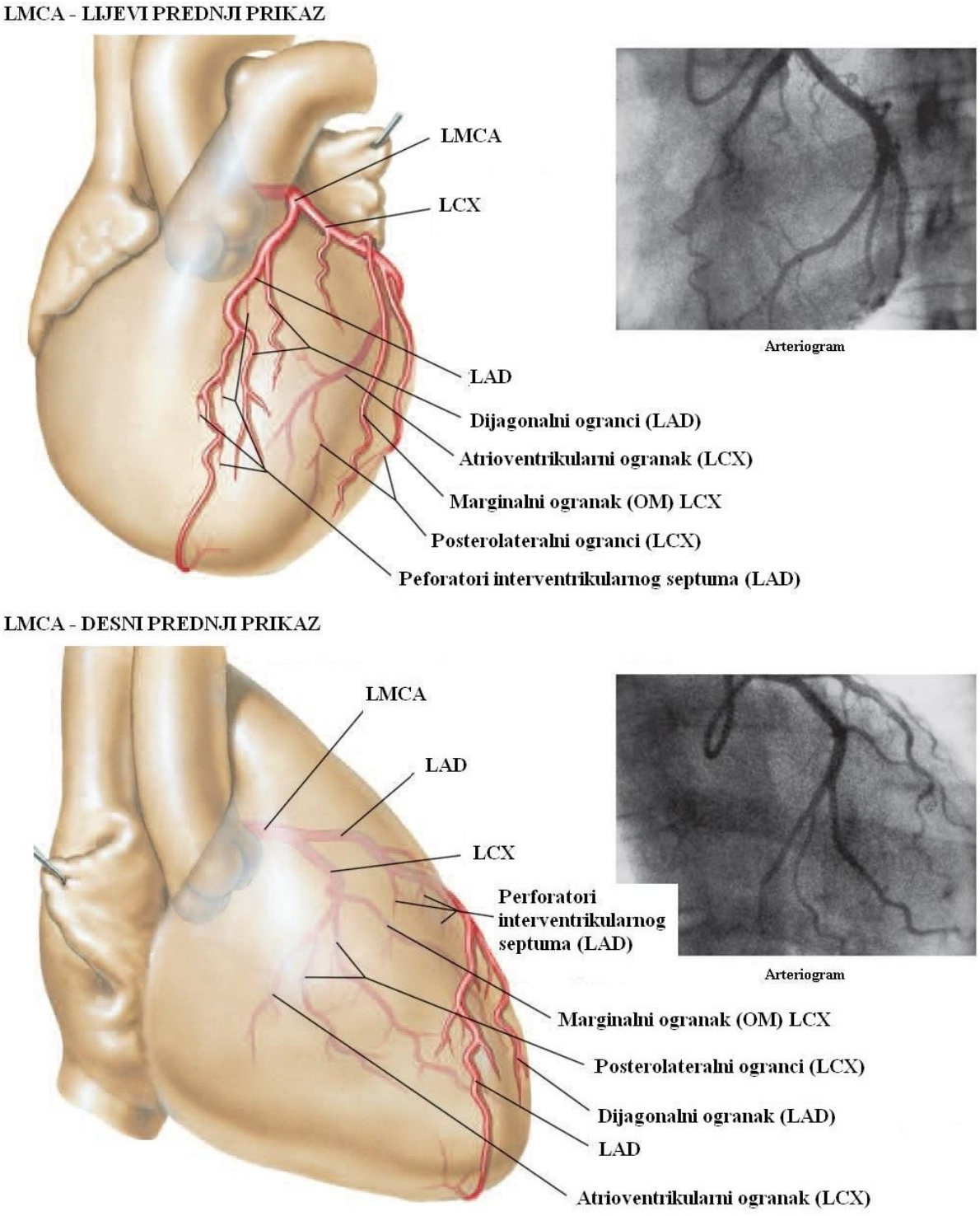
Ishemijska bolest srca nastaje uslijed ateroskleroze koja kroz vremenski kontinuum dovodi do formiranja ateroma i posljedičnog suženja epikardijalnih koronarnih arterija. Kao posljedicu ima smanjenje krvnog protoka, što se klinički očituje kao angina pektoris, akutni

koronarni sindrom (nestabilna angina pektoris, infarkt miokarda) i iznenadna srčana smrt. U manjem broju slučajeva do ishemije dolazi uslijed spazma koronarnih arterija, embolije koronarne arterije, disekcije, aneurizme ili kod vaskulitisa. Glavni rizični čimbenici za pojavu ateroskleroze su dislipidemija, hipertenzija, poremećaji metabolizma glukoze, debljina, pušenje i tjelesna neaktivnost (1). Posebno treba izdvojiti debljinu, čija je prevalencija u Europi dosegnula epidemijske razmjere, s najvećom učestalošću u njezinom centralnom i jugoistočnom dijelu (2,3). Za dijagnosticiranje prekomjerne tjelesne težine i debljine koristimo antropometrijske parametre. Dok indeks tjelesne mase (BMI, *engl. body mass index*) određuje „ukupnu" debljinu, pritom ne razlikujući količinu masnog tkiva od ukupne mišićne mase, opseg struka (WC, *engl. waist circumference*) i omjer opsega struka i bokova (WHR, *engl. waist-to-hip ratio*) direktno su povezani s centralnom debljinom u kojoj je nakupina masti primarno locirana u abdomenu (4). Centralna debljina je prepoznata kao neovisni rizični čimbenik za pojavu kardiovaskularnih (KV) bolesti (5,6). Često je povezana s inzulinskom rezistencijom i kompenzatornom hiperinzulinemijom, arterijskom hipertenzijom, dislipidemijom, protrombotskim i proupalnim stanjima, čimbenicima koji individualno ili u skopu metaboličkog sindroma (MetS) sudjeluju u svim fazama aterosklerotskog procesa (7-9). Zbog toga su mjere centralne debljine snažniji prediktori rizika koronarne bolesti od BMI (10-13). S obzirom na navedeno, ne iznenađuje činjenica da se centralna debljina koristi kao jedna od komponenti u dijagnosticiranju MetS prema revidiranim kriterijima donesenim Nacionalnim programom obrazovanja o kolesterolu (NCEP-ATP III, *engl. National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*), a neizostavna je u kriterijima koje je donijela Međunarodna dijabetološka federacija (IDF, *engl. International Diabetes Federation*) (14,15).

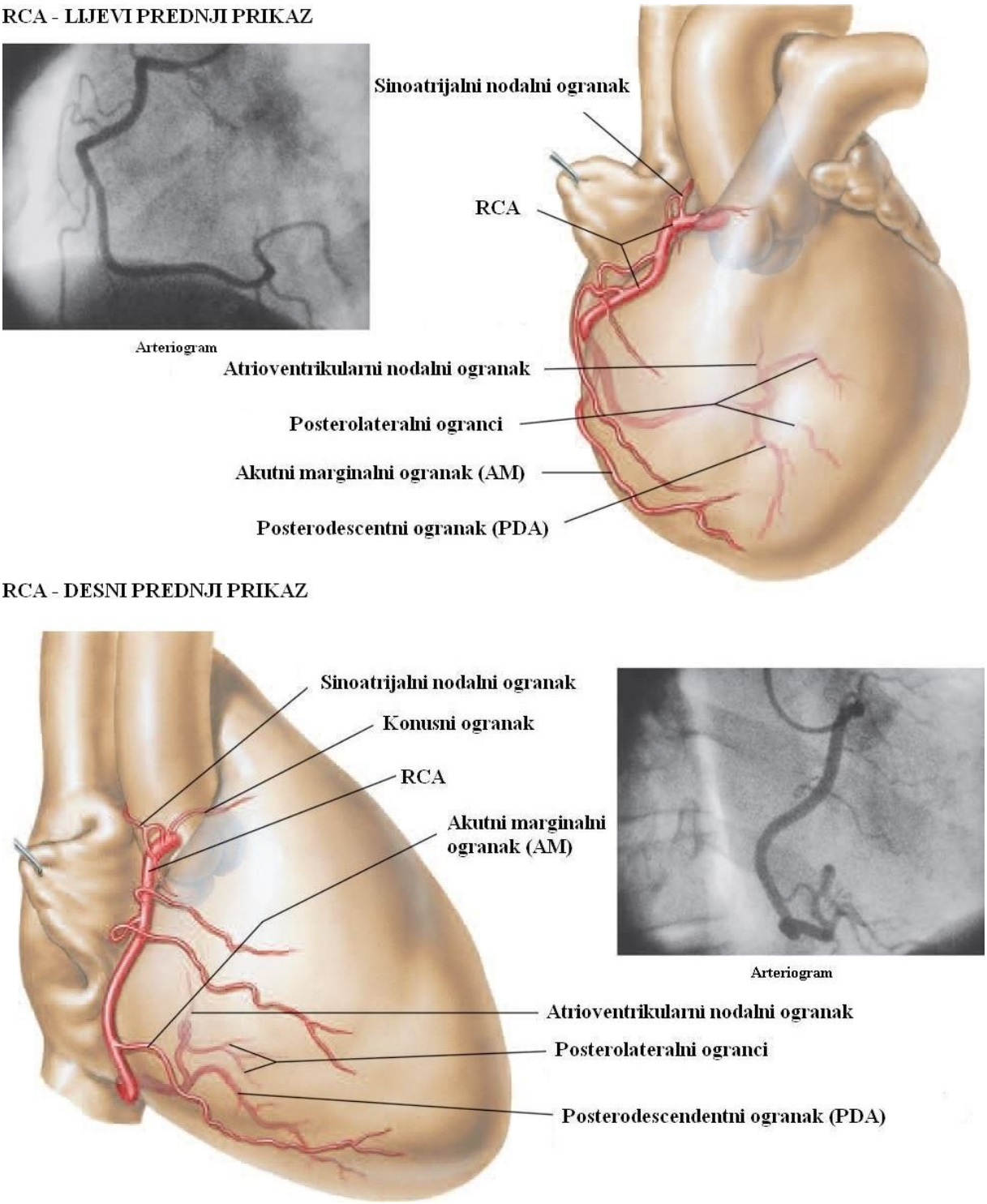
1.1. Koronarna cirkulacija

Anatomija koronarnih krvnih žila i srčanih zalistaka poznata je još iz perioda Leonarda da Vincija (1452.-1519.), a opisana je detaljno unatrag tri stoljeća (16). Razumijevanje koronarne anatomije i njezinih normalnih varijacija, kao i poznavanje opskrbnih područja pojedinih koronarnih arterija, od velike su važnosti kod pristupa bolesniku s akutnim infarktom miokarda.

Srce opskrbljuju dvije koronarne arterije (slike 1.1-1. i 1.1-2.). Deblo lijeve koronarne arterije (LMCA, *engl. left main coronary artery*) započinje u lijevom Valsalvinom sinusu aorte i prošavši subepikardijalno između plućne arterije i lijeve aurikule daje prednju silaznu arteriju (LAD, *engl. left anterior descending artery*) i lijevu cirkumfleksnu arteriju (LCX, *engl. left circumflex artery*). Opskrbljuje krvlju prednji dio interventrikulskog septuma, lijevi atrij i ventrikul, prednji papilarni mišić u lijevom ventrikulu, mali dio desnog ventrikula, prednji papilarni mišić u desnom ventrikulu i napokon conus pulmonalis. LAD ide prednjom epikardijalnom stijenkom interventrikularnog septuma, podijeljena u proksimalni, srednji i distalni segment, od nje se grana nekoliko dijagonalnih grana (D1, D2, D3) i perforatora interventrikularnog septuma. Prvi septalni perforator označava granicu proksimalnog i srednjeg segmenta LAD. LCX se proteže lijevim atrioventrikularnim sulkusom i dijeli se na proksimalni i distalni dio te daje marginalne (OM, *engl. obtuse marginal branch*) (OM1, OM2, OM3) i posterolateralne ogranke. Desna koronarna arterija (RCA, *engl. right coronary artery)* započinje u desnom Valsalvinom sinusu, prelazi zatim subepikardijalno (ležeći najprije između plućne arterije i desne aurikule) kroz sulcus coronarius i dijeli se na proksimalni, srednji i distalni dio. Distalni dio se potom grana na posterodescendentnu arteriju (PDA), koja ide stražnjim interventrikularnim septumom, i posterolateralne ogranke. RCA opskrbljuje krvlju desni atrij, sinoatrijalni (SA) i atrioventrikularni (AV) čvor, desni ventrikul, stražnji dio septuma i stražnji dio lijevog ventrikula, stražnji papilarni mišić u lijevom ventrikulu i bulbus aorte. Kod većine pacijenata konusna arterija potječe od ušća RCA, ili odvojeno od desnog koronarnog sinusa, i općenito je prvi ogranak RCA koji se može vizualizirati. Sinusatrijska arterija obično je druga arterija koja se vizualizira, a potječe također iz proksimalne RCA. Iz RCA potječu akutne marginalne grane (AM, *engl. acute marginal branch)*, koje se razlikuju po veličini i broju, a označene su od proksimalno prema distalno (AM1, AM2, AM3) (17,18,19).



Slika 1.1-1. *Koronarna cirkulacija, lijeva koronarna arterija i njezini ogranci. LAD – prednja silazna arterija; LCX – lijeva cirkumfleksna arterija; LMCA – deblo lijeve koronarne arterije. Preuzeto i modificirano iz (17).*

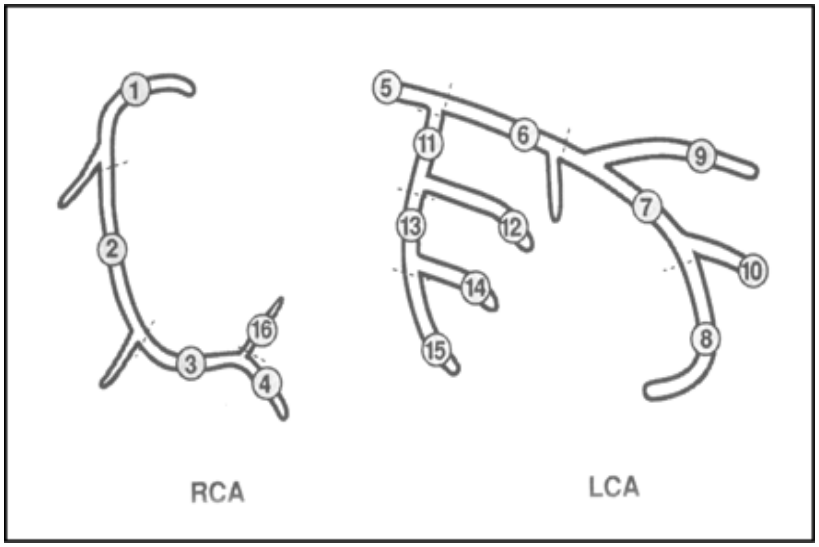


Slika 1.1-2. *Koronarna cirkulacija, desna koronarna arterija i njezini ogranci. RCA – desna koronarna arterija. Preuzeto i modificirano iz (17).*

Nadalje, prema modificiranoj klasifikaciji koju je donijelo Američko udruženje kardiologa (AHA, *engl. American Heart Association*) (20), koronarne arterije dijele se u 16 segmenata (slika 1.1-2). Segmenti su podijeljeni u dvije skupine, sljedećim redoslijedom:

1). Proksimalni i srednji koronarni segmenti: segment 1 (RCA, proksimalni dio), segment 2 (RCA, srednji dio), segment 5 (deblo LCA), segment 6 (LAD, proksimalni dio), segment 7 (LAD, srednji dio), segment 9 (LAD, D1), segment 11 (LCX, proksimalni dio), segment 12 (LCX, OM);

2). Distalni koronarni segmenti: segment 3 (RCA, distalni dio), segment 4 (RCA, posterodescendentna arterija (PDA)), segment 8 (LAD, distalni dio), segment 10 (LAD, D2), segment 13 (LCX, distalni dio), segment 14 (LCX, posterolateralni dio), segment 15 (LCX, posterodescendentni dio), segment 16 (RCA, posterolateralni dio).



Slika 1.1-3. *Podjela koronarnih arterija u segmente prema klasifikaciji Američkog udruženja kardiologa. Lijeva koronarna arterija (LCA, engl. left coronary artery); Desna koronarna arterija (RCA, engl.right coronary artery). Preuzeto i modificirano iz (20).*

U svakodnevnoj kliničkoj praksi usvojen je koncept dominacije koji opisuje koja arterija opskrbljuje PDA. Ako je opskrbljuje RCA, cirkulaciju možemo klasificirati kao "desno-dominantna" (slika 1.1-2.). Ako je opskrbljuje distalna LCX, cirkulaciju možemo klasificirati kao "lijevo-dominantna". U slučaju "kodominantne" opskrbe, RCA i LCX opskrbljuju PDA. U oko 85.0% opće populacije nalazimo „desno-dominantan“, 8.0% „lijevo-dominantan“, a u 7.0% „kodominantan“ tip opskrbe (17,19).

1.2. Ateroskleroza

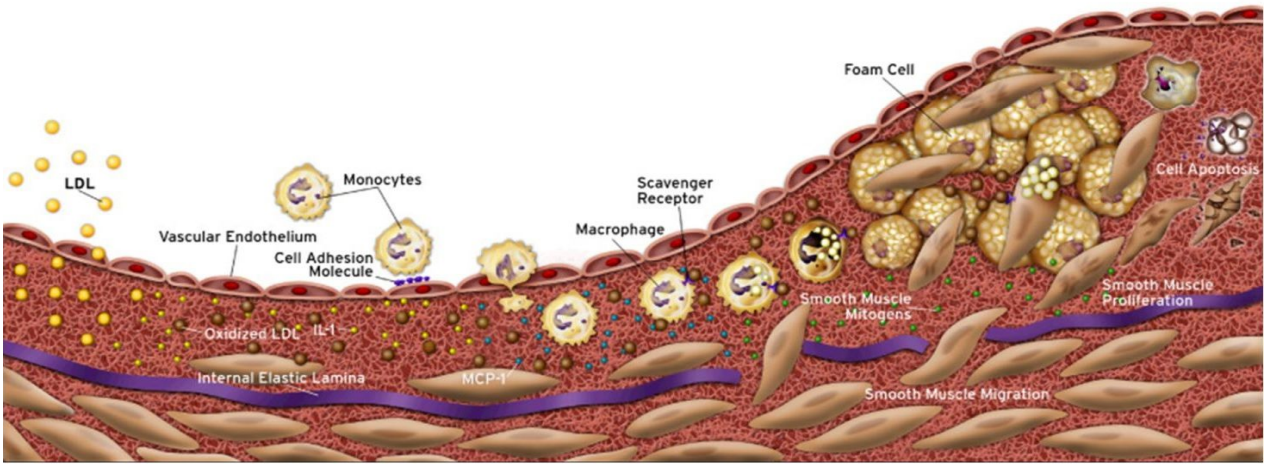
Ateroskleroza je vodeći uzrok smrtnosti i invaliditeta u zemljama razvijenog svijeta. Iako smo dobro upoznati s ovom bolešću, neke njezine sastavnice nedovoljno su nam i dalje poznate. Bolest počinje u ranom djetinjstvu i desetljećima sporo napreduje. Učestalost i težina bolesti, a time i dob u kojoj će vjerojatno uzrokovati oštećenja tkiva ili organa, ovise o mnogim čimbenicima, od kojih su neki konstitucionalni pa stoga nepromjenjivi, a ostali su stečeni i podložni nadziranju. Konstitucionalni faktori uključuju dob, spol i obiteljsku sklonost. Dob ima prevladavajući utjecaj. Iako se rane aterosklerotske promjene pojavljuju u djetinjstvu, učestalost klinički značajne bolesti raste sa svakim desetljećem. Na primjer, u dobi između 40 i 60 godina života postoji više nego peterostruki porast učestalosti infarkta miokarda. Muškarci su mnogo podložniji razvoju ateroskleroze, nego žene. Ta razlika se gubi nakon menopauze tako da se učestalost infarkta miokarda u oba spola izjednačuje u sedmom ili osmom desetljeću života. Postoji dobro izražena obiteljska sklonost za aterosklerozu i ishemijsku bolest srca. Podrazumijeva jasno utvrđene nasljedne genetske poremećaje metabolizma lipoproteina koji uzrokuju izrazito visoke razine lipida u krvi. Postoje četiri osnovna stečena rizična faktora kojima se bar djelomično može upravljati: hiperlipidemija, hipertenzija, pušenje i dijabetes. Hiperlipidemija se smatra glavnim rizičnim faktorom za aterosklerozu. Većina dokaza podrazumijeva hiperkolesterolemiju, a manje hipertrigliceridemiju (21).

1.2.1. Patogeneza ateroskleroze

Kronično oštećenje endotela temelj je nastanka i progresije ateroskleroze. Najčešće je riječ o oštećenjima uzrokovanim hemodinamskim stresom i hiperkolesterolemijom. Eksperimentalno je utvrđeno da vrtložasti tok krvi duž zamršene geometrije arterijskog sustava, sa zavojima i grananjima, može uzrokovati kronični udarni stres i oštećenja endotela. Tome u prilog govori dobro izražena sklonost stvaranja plakova na ishodištima granajućih žila, račvištima te uzduž stražnje stijenke silazne i trbušne aorte (21). Različite krvne žile zahvaćene su u različitoj dobi i u različitom stupnju. Najranije je i najviše zahvaćena abdominalna aorta. Aorta je obično najviše promijenjena na otvoru ili blizu otvora svojih ogranaka, napose na razini koronarnih i interkostalnih arterija, u luku te na svojoj bifurkaciji u ilijačne arterije. Ateroskleroza se javlja više u donjim, nego u gornjim ekstremitetima. Plakovi i trombi posebno su česti u femoralnim arterijama, u Hunterovu kanalu te u poplitealnoj arteriji. Prednja i stražnja tibijalna arterija često su zajedno okludirane, ali na različitim mjestima: stražnja na mjestu obilaska oko unutarnjeg maleola, a prednja kod prelaska u arteriju dorsalis pedis. Peronealna arterija je rjeđe zahvaćena i može biti glavni put opskrbe krvi ekstremitetima. Ateroskleroza u abdominalnim ograncima, osim renalne i mezenterične arterije, uzrokuje manje teškoća od koronarnih i cerebralnih žila. U koronarnim arterijama uzdignute su lezije najizrazitije u glavnom stablu, a najčešće su odmah iza ušća. Ateroskleroza se gotovo uvijek javlja u epikardnom (ekstramuralnom) dijelu žila, dok su intramuralne koronarne arterije pošteđene. Distribucija ateroskleroze u cervikalnim i cerebralnim arterijama je razbacana, kao i u drugim arterijama. Ona se prvo javlja na bazi mozga, u karotidnim, bazilarnim i vertebralnim arterijama. Proksimalni dio unutarnje karotidne arterije u vratu je mjesto posebne predilekcije, a promjene su osobito česte blizu bifurkacija. Rast aterosklerotskih plakova nema linearan slijed i odvija se s prekidima, odnosno razdobljima relativnog mirovanja koja se izmjenjuju s fazama brzog razvoja. Kliničke manifestacije ateroskleroze mogu biti kronične (stabilna angina pektoris, intermitentne klaudikacije inducirane naporom) i akutne (akutni infarkt miokarda, moždani udar (CVI, *engl. cerebrovascular* insult) i iznenadna smrt). Ostale osobe ne moraju doživjeti kliničke manifestacije uspkros *post mortem* dokazanoj generaliziranoj aterosklerozi (22).

Hiperkolesterolemija dovodi do lokalnog nakupljanja čestica lipoproteina niske gustoće (LDL, *engl. low density lipoprotein*) u području endotelnih stanica i njihovog kemijskog

oštećenja. Lipoproteinske čestice prodiru u laminu intimu krvnih žila i udružuju se sa sastojcima ekstracelularnog matriksa, ponajviše proteoglikanima. Sekvestracija duž intime odvaja lipoproteine od plazmatskih antioksidansa i potiče njihovu okscidaciju, glikozilaciju i posljedično kemijsku modifikaciju. Tako modificirane i kemijski promijenjene LDL čestice mogu u endotelnim stanicama potaknuti stvaranje intercelularnih (ICAM, *engl. intercellular adhesion molecule*) i vaskularnih adhezijskih molekula (VCAM, *engl. vascular cell adhesion molecule*) te površinskih staničnih molekula (CD, *engl. cluster of differentiation*), poput ICAM-1, VCAM-1, CD 106 i CD62E, koje su od ključne važnosti za nastanak idućeg koraka u aterogenezi, nakupljanje leukocita i njihovu migraciju u područje intime krvnih žila (slika 1.2.1-1.)(23).



Slika 1.2.1-1. *Patogeneza ateroskleroze. Prikazana je uloga oksidiranih LDL čestica, vaskularnog endotela (engl. vascular endothelium), monocita (engl. monocytes) i adhezijskih molekula (engl. cell adhesion molecules) u započinjanju aterosklerotskog procesa. Monociti zarobljeni u intimi iznad unutarnje elastične lamine (engl. internal elastic lamina) postaju makrofazi (engl. macrophage) koji upijaju oksidirane lipoproteine (engl. oxidized LDL) i postaju pjenušave stanice (engl. foam cells) te izlučuju različite citokine i faktore rasta kojima djeluju na intimalno privlačenje i umnažanje glatkih mišičnih stanica (engl. smooth muscle cells), produkciju ekstracelularnog matriksa i kolagena, ključnih u napredovanju aterosklerotskog procesa. Preuzeto i modificirano iz (23).*

Jednom privučeni adhezijskim molekulama na površinu endotelnih stanica, monociti i T-limfociti penetriraju kroz endotelni sloj i ulaze u intimu. To se događa zahvaljujući kemokinima, monocitnom kemotaksičnom proteinu-1 (MCP-1, *engl. monocyte chemotactic protein-1*) i ligandu CC kemokina-2 (CCL-2, *engl. CC chemokine ligand-2*), koje izlučuju endotelne stanice i stanice glatkih mišića stimulirane oksidiranim lipoproteinima. Ulaskom u intimu, monociti se pretvaraju u makrofage bogate nakupinama masti i postaju pjenušave stanice. Makrofazi nadalje izlučuju citokine i faktore rasta koji djeluju na glatke mišićne stanice tunike medije, stimuliraju njihovo umnažanje i migraciju u intimu te produkciju ekstracelularnog matriksa i kolagena, što predstavlja ključni trenutak u daljnjem napredovanju aterosklerotskog procesa. Na oštećeni endotel prianjaju trombociti, koji također izlučuju čimbenike rasta, trombocitni faktor rasta (PDGF, *engl. platelet-derived growth factor*) i transformirajući faktor rasta-β (TGF-β, *engl. transforming growth factor-β*), i time dodatno utječu na stimulaciju i rast glatkih mišićnih stanica. Bitno je napomenuti i ulogu sustava *vasa-vasorum* u patogenezi ateroskleroze. Paralelno s napredovanjem ateroskleroze u tom području dolazi i do rasta novih krvnih žila. One pridonose aterosklerotskom procesu stalnim dovlačenjem novih upalnih stanica. Također, utječu i na dreniranje upalnih stanica iz plaka. No, njihova bitna karakteristika je da predstavljaju žarište u kojem može doći do krvarenja u aterosklerotski plak. To dovodi do učestalih *in situ* tromboza i stvaranja velikih količina trombina koji ima učinak na umnožavanje i lučenje stanica glatkih mišića. Aterosklerotski plakovi sadrže fibrin i hemosiderin, elemente povezane s krvarenjima u plak. S napredovanjem aterosklerotskog procesa dolazi i do nakupljanja proteina koji su povezani s koštanim strukturama, kao npr. osteokalcina, osteopontina i koštanih morfogenetskih proteina, kao i nakupljanja kalcija. Istraživanja su pokazala da uznapredovali aterosklerotski plakovi imaju malu količinu glatkih mišićnih stanica. To je djelomično posljedica programirane stanične smrti do koje dolazi djelovanjem upravo nekih od citokina i faktora rasta koji su u početnoj fazi poticali razvoj plaka (22-25).

Tijekom formiranja ateroma dolazi do vaskularnog remodeliranja. U ranoj fazi, krvne žile zahvaćene aterogenezom imaju tendenciju povećanja promjera prema vani, čime ne dolazi do stenoze koja može ograničiti tkivnu perfuziju. U kasnijoj fazi formiranja plaka dolazi do endoluminalne proliferacije i stenoze koja kod bolesnika pri fizičkom naporu može uzrokovati anginu pektoris i intermitentnu klaudikaciju (24).

Zanimljivo je da kod pojedinih bolesnika s akutnim infarktom miokarda nalazimo samo iregularitete bez značajnjih stenoza krvnih žila. Kod njih se radi o rupturi nestabilnog plaka, s izravnim kontaktom čimbenika zgrušavanja i trombogenog tkivnog faktora na površini pjenušavih makrofaga. To dovodi do superponirane tromboze i posljedične okluzije lumena krvne žile. Pojedini ateromi imaju manju ili veću sklonost rupturi plaka. Plakovi koji imaju tanku fibroznu kapu, mnogo lipida, a naročito mnogo makrofaga i T-limfocita koji kontinuirano izlučuju proupalne čimbenike, interferon-γ (IFN-γ) i tumorski nekrotizirajući faktor-α (TNF-α), čime inhibiraju umnažanje glatkih mišićnih stanica i sintezu kolagena te pojačavaju razgradnju ekstracelularnog matriksa, imaju veću tendenciju rupturiranja. Plakovi sa gustim ekstracelularnim matriksom, relativno debelom fibroznom kapom i smanjenom količinom lipida rezistentiji su na mogućnost rupturiranja (22-25).

1.3. Metabolički sindrom - rizični čimbenik ateroskleroze

MetS je jedan od vodećih i sve učestalijih javno-zdravstvenih problema u svijetu i kod nas. Posljedica je viška unosa energije, povećanja pretilosti i sjedećeg načina života. Povezan je s 5 puta povećanim rizikom od dijabetesa melitusa tipa 2 (DMT2) i 2 puta većim rizikom od razvoja KV bolesti tijekom idućih 5 do 10 godina (26). Nadalje, bolesnici s MetS imaju 2 do 4 puta veći rizik od CVI-a, 3 do 4 puta veći rizik od infarkta miokarda te 2 puta veći rizik smrtnog ishoda od takvih događaja u usporedbi s onima bez MetS, bez obzira na prethodnu povijest KV događaja (27,28).

1.3.1. Povijesni pregled

MetS je ispočetka utemeljan kao koncept, a ne dijagnoza (29). Prvi put se spominje 1920. godine, kada je švedski liječnik Kylin pokazao povezanost između visokog krvnog tlaka s visokom razinom glukoze u krvi i gihta (30). Vague je 1947. godine opisao povezanost visceralne pretilosti s metaboličkim poremećajima koji se nalaze u KV bolestima i DMT2 (31). Nakon toga, Avogaro i Crepaldi 1965. godine opisuju sindrom koji se sastoji od hipertenzije, hiperglikemije i pretilosti (32). Značajan napredak je uslijedio 1988. godine, kada je Reaven opisao skupinu rizičnih čimbenika za dijabetes i KV bolesti i nazvao ih

"sindrom X" (33). Njegov glavni doprinos je uvođenje koncepta otpornosti na inzulin. Međutim, iznenađujuće je zanemario pojam pretilosti ili visceralne pretilosti iz definicije, a koja je kasnije dodana kao ključna abnormalnost. Kaplan ga je 1989. godine preimenovao u sindrom nazvan "smrtonosni kvartet", a obuhvaća kombinaciju abdominalne pretilosti, intolerancije glukoze, hipertrigliceridemije i hipertenzije (34). Međutim, 1992. godine je preimenovan u "sindrom inzulinske rezistencije" (35). Nekoliko radnih skupina u okviru međunarodnih organizacija pokušalo je razviti dijagnostičke kriterije za dijagnozu MetS, a svaki od njih detaljno je opisan u nastavku teksta (poglavlje 1.3.2.) (14,15,36).

1.3.2. Definicije i dijagnostički kriteriji

Kao što je već rečeno, do sada je objavljeno nekoliko definicija MetS (Tablica 1.3.2-1.) različitih organizacija (14,15), i to:

1) Radna skupina Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, engl. *World Health Organization*) je 1998. godine prva objavila definiciju MetS u kojoj je inzulinska rezistencija osnovna i bezuvjetna komponenta. Dijagnoza inzulinske rezistencije temelji se na poremećaju glukoze na tašte (glukoza u krvi (GUK) ≥5.6 mmol/L) ili intoleranciji glukoze (GUK ≥7.8 mmol/L) 120 minuta nakon ingestije 75 grama glukoze ili prisutnosti DMT2. Bolesnici moraju imati i još dva dodatna kriterija (centralna debljina, dislipidemija, arterijska hipertenzija, mikroalbuminurija). Centralna debljina je ovdje definirana s BMI >30 kg/m^2 i WHR >0.90/0.85 za muškarce/žene. Inzulinska rezistencija može biti dokazana i drugim metodama poput, tzv., euglikemijsko-hiperinzulinemijske „clamp“ studije. Takve metode su u svakodnevnoj praksi vrlo komplicirane i otežavaju rad kliničarima i epidemiolozima, što je jedan od razloga manjkavosti WHO kriterija za MetS.

2) Radna skupina Europske grupe za proučavanje inzulinske rezistencije (EGIR, *engl. European Group for the Study of Insulin Resistance)* 1999. godine donosi svoju definiciju MetS. To je zapravo revidirana verzija WHO kriterija. Temelji se na i dalje prisutnoj inzulinskoj rezistenciji, koja se zasniva na hiperinzulinemiji s povišenim serumskim inzulinom te centralnoj debljini koja je temeljena na mjerenju WC. Ostali kriteriji ostali su isti, osim mikroalbuminurije koja je isključena.

3) NCEP-ATP III radna skupina 2001. godine, a potom u suradnji s Američkim udruženjem kardiologa/Nacionalnim institutom za srce, pluća i krv (AHA/NHLBI, *engl. American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute)* 2005. godine, donosi novu definiciju MetS koja se zasniva na prisutnosti bilo koja tri od idućih pet kriterija: centralna debljina (WC), arterijska hipertenzija, povišeni trigliceridi, sniženi lipoproteini visoke gustoće (HDL, *engl. high density lipoprotein*) te poremećaj glukoze na tašte (GUK ≥5.6 mmol/L). NCEP-ATP III definicija je zbog svoje jednostavnosti najšire primjenjivana u svakodnevnom radu kliničara i epidemiologa.

4) Pojava velikog broja definicija ukazala je na potrebu donošenja jedinstvenih kriterija za dijagnosticiranje MetS (37). U tom pravcu, IDF je u travnju 2005. godine predložila novu definiciju MetS u kojoj uz centralnu debljinu (WC) moraju biti zadovoljena barem još 2 od ukupno 5 kriterija (arterijska hipertenzija, povišeni trigliceridi, snižen HDL-kolesterol, poremećaj glukoze na tašte (GUK ≥5.6 mmol/L). Posebna je utoliko što donosi referentne vrijednosti centralne debljine koje se razlikuju u različitim populacijama, odnosno etničkim i rasnim skupinama. Time se u navedenim skupinama puno preciznije može definirati KV rizik.

Tablica 1.3.2-1. Kriteriji za dijagnosticiranje MetS

	NCEP-ATP III (2005)	**WHO (1998)**	**EGIR (1999)**	**IDF (2005)**
UVJET	Barem 3 dolje navedene komponente	Inzulinska rezistencija + barem 2 komponente	Hiperinzulinemija + barem 2 komponente	Centralna debljina: WC≥94/80 cm (M/Ž) + barem 2 komponente
	Centralna debljina: WC ≥102/88 cm (M/Ž)	Centralna debljina: WHR >0.90/0.85 (M/Ž) i/ili BMI >30 kg/m2	Centralna debljina: WC≥94/80 cm (M/Ž)	
	Trigliceridi ≥1.7 mmol/L, ili pod terapijom	Trigliceridi ≥1.7 mmol/L	Trigliceridi ≥2.0 mmol/L	Trigliceridi ≥1.7 mmol/L, ili pod terapijom
	HDL-kolesterol <1.04/1.29 mmol/L (M/Ž), ili pod terapijom	HDL-kolesterol <0.9/1.0 mmol/L (M/Ž)	HDL-kolesterol <1.0 mmol/L	HDL-kolesterol <1.03/1.29 mmol/L (M/Ž), ili pod terapijom
	Tlak ≥130/85 mmHg, ili pod terapijom	Tlak ≥140/90 mmHg	Tlak ≥140/90 mmHg, ili pod terapijom	Tlak ≥130/85 mmHg, ili pod terapijom
	GUK na tašte ≥5.5 mmol/L, ili pod terapijom	Mikroalbuminurija (urinarni albumin ≥20 g/min ili omjer albumin/kreatinin ≥30 mg/g)	GUK na tašte ≥6.1 mmol/L	GUK na tašte ≥5.5 mmol/L, ili prethodno dijagnosticiran dijabetes

BMI – indeks tjelesne mase; MetS – metabolički sindrom; WC – opseg struka; WHR – omjer struka i bokova. Preuzeto i modificirano iz (14,15).

1.3.3. Epidemiologija

Diljem svijeta učestalost MetS kreće se u rasponu od <10% do, čak, 84%, ovisno o regiji, urbanom ili ruralnom okruženju, sastavu populacije (spol, dob, rasa, etnička pripadnost) te definiciji MetS (36,37). Općenito, IDF procjenjuje da 25% svjetske odrasle populacije ima MetS (40). Viši socioekonomski status, sedentarni način života i visoki BMI značajno su povezani s MetS. Individualne razlike u genetici, prehrani, razini fizičke aktivnosti, pušenju, obiteljskoj sklonosti dijabetesu i razini obrazovanja utječu na pojavnost MetS i njegovih komponenti (41).

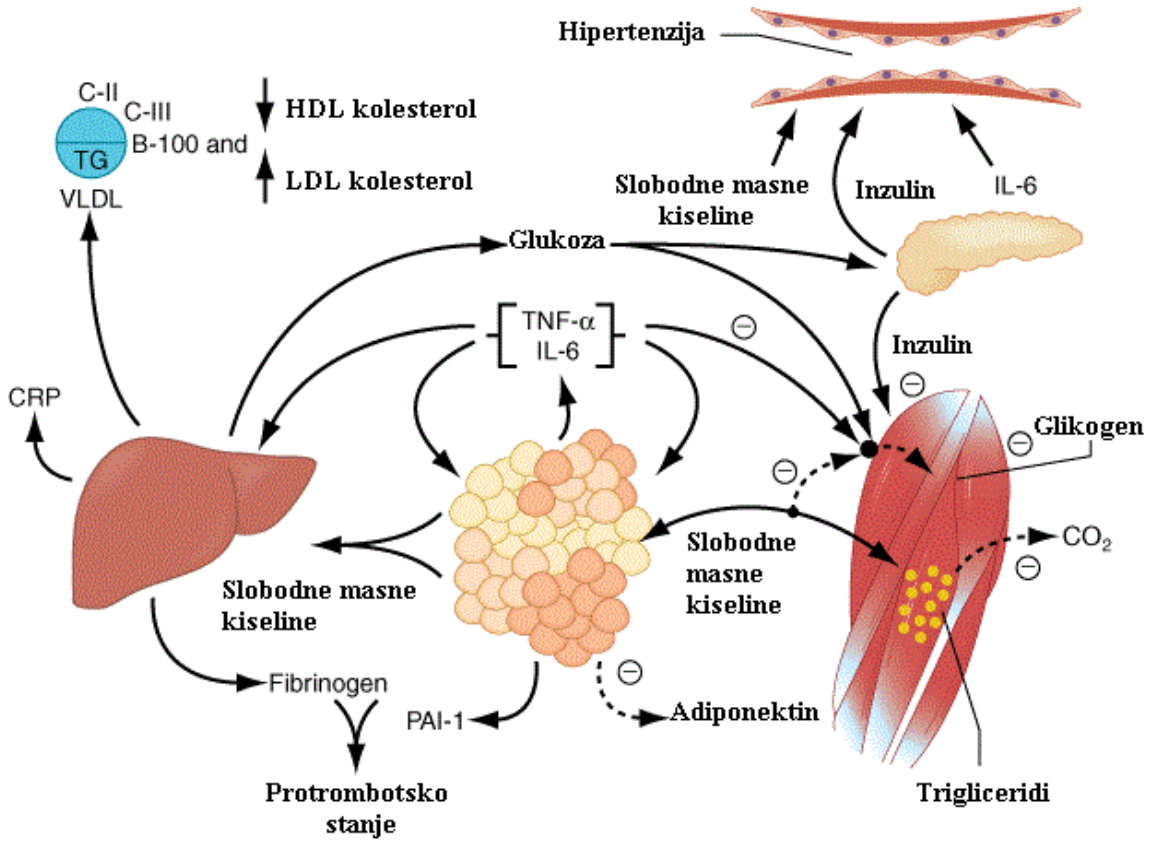
Prema rezultatima istraživanja Nacionalne studije ispitivanja zdravlja i ishrane (NHANES, *engl. National Health and Nutrition Examination Survey)*, učestalost MetS je 5% među osobama normalne težine (BMI <25.0 kg/m^2), 22% kod osoba s prekomjernom težinom (25.0-29.9 kg/m^2), a 60% kod pretilih (BMI ≥30 kg/m^2) (40). To se dodatno povećava s dobi (10% u dobi od 20-29 godina, 20% u dobi od 40-49 godina, 45% u dobi od 60-69 godina) (43). Prema Framinghamskoj studiji, povećanje tjelesne težine ≥2.25 kg povezano je s do 45% povećanim rizikom od razvoja MetS u razdoblju od 16 godina (44). Također, povećanje WC za svakih 11 cm bilo je povezano s povećanim rizikom od 80% za razvoj MetS tijekom 5 godina (43).

Prevalencija MetS (NCEP-ATP III) varira od 8% do 43% u muškaraca i od 7% do 56% u žena širom svijeta (41). Najveće povećanje učestalosti MetS je od 20 godina do šestog i sedmog desetljeća života za muškarce, odnosno žene (42). Prevalencija MetS kod žena u postmenopauzi je prilično visoka i varira od 32.6% do 41.5% (46). Svaka od sastavnica MetS individualno povećava KV rizik. U skladu s time, što je broj komponenti veći, to je i veći ukupni KV rizik (47,48).

1.3.4. Komponente metaboličkog sindroma

MetS je definiran kao skupina fizioloških, biokemijskih, kliničkih i metaboličkih čimbenika koji izravno i sinergistički povećavaju rizik od aterosklerotske KV bolesti, DMT2 i smrtnosti (49,50). U tu skupinu spadaju aterogena dislipidemija (povišeni trigliceridi, sniženi

HDL-kolesterol), arterijska hipertenzija, hiperglikemija/inzulinska rezistencija, debljina, proupalna i protrombotska stanja (slika 1.3.4-1.) (51).



Slika 1.3.4-1. *Sastavnice MetS i njihova međusobna interakcija u patogenetskom procesu. Visceralno masno tkivo ima središnju ulogu u razvoju MetS. Iz njega se oslobađaju velike količine slobodnih masnih kiselina, upalnih (TNF-α, IL-6) i ostalih čimbenika (PAI-1) koji sinergistički utječu na funkciju jetre, mišića, pankreasa i krvnih žila te uzrokuju dislipidemiju, inzulinsku rezistenciju, hipertenziju, proupalna i protrombotska stanja. B-100, CII, C-III – apoproteini; CRP – C-reaktivni protein; IL-6 – interleukin-6; PAI-1 – inhibitor aktivacije plazminogena-1; TG – triglyceridi; TNF-α – faktor tumorske nekroze alfa; VLDL – lipoproteini vrlo niske gustoće. Preuzeto i modificirano iz (51).*

1.3.4.1. Centralna debljina

Pretilost je diljem svijeta dosegla pandemijske razmjere prvenstveno zahvaljujući povećanoj potrošnji jeftine i kalorijama bogate hrane te smanjenoj tjelesnoj aktivnosti. Masno tkivo je heterogena mješavina adipocita, preadipocita, stromalnih stanica imunološkog sustava i endotela. Ono može vrlo brzo reagirati na pojačani unos hrane kroz hipetrofiju i hiperplaziju adipocita (52). S napredovanjem pretilosti, odnosno progresivnim povečanjem mase i broja adipocita, dotok krvi u adipocite može se smanjiti s posljedičnim razvojem kronične hipoksije (53). Hipoksija se smatra inicijalnim čimbenikom lokalne nekroze i infiltracije makrofaga u masnom tkivu, što dovodi do prekomjerne produkcije biološki aktivnih metabolita, tzv. adipocitokina - glicerola, slobodnih masnih kiselina, proupalnih medijatora (TNF-α, interleukina-6 (IL-6)), inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1, *engl. plasminogen activator inhibitor-1*) i C-reaktivnog proteina (CRP). Ovime lokalizirana upala u masnom tkivu napreduje u sistemsku upalu odogovornu za razvoj komorbiditeta povezanih s pretilošću. Adipocitokini time posreduje u više procesa, uključujući osjetljivost na inzulin, oksidativni stres, metabolizam energije, zgrušavanje krvi te upalnih odgovora koji dovode do ubrzane ateroskleroze, rupture plaka i aterotromboze (54-58). To pokazuje da masno tkivo nije samo specijalizirano za skladištenje i mobilizaciju lipida, već vrlo aktivni endokrini organ.

Važno je istaknuti nekoliko bitnih činjenica u vezi lučenja aktivnih metabolita i njihovog djelovanja, i to:

1) Izlaganje skeletnih mišića povišenim razinama slobodnih masnih kiselina uzrokuje inzulinsku rezistenciju inhibiranjem inzulinom posredovanog vezanja glukoze, a kronično izlaganje gušterače ometa funkciju pankreasnih β-stanica (59). Slobodne masne kiseline povećavaju proizvodnju fibrinogena i PAI-1 (60).

2) TNF-α djeluje lokalno na smanjenje osjetljivosti adipocita na inzulin, potiče njihovu apoptozu te dovodi do pojačanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina i time pogoršanja aterogene dispidemije. Plazmatski TNF-α pozitivno korelira s tjelesnom težinom, WC-om i koncentracijom triglicerida, a negativno s koncentracijom HDL-a (54,61,62).

3) Povišena razina CRP-a povezana je s povećanim WC-om, inzulinskom rezistencijom, povišenim BMI i hiperglikemijom, a povećava se s brojem komponenti MetS. Osim toga, pokazalo se da, bez obzira na prisutnost ili težinu MetS, razine CRP mogu poslužiti kao neovisni prediktor budućih KV događaja (63-66).

4) IL-6 oslobađa se od masnog tkiva i skeletnih mišića (67). IL-6 receptor je eksprimiran u nekim područjima mozga, poput hipotalamusa, koja kontroliraju apetit i energetski unos (68). To je sustavni adipokin koji narušava osjetljivost na inzulin i djeluje na jetrenu proizvodnju CRP-a (69). IL-6 ima sposobnost suzbijanja lipoprotein lipaza. Pokazalo se da je pozitivno povezan s BMI, inzulinom na tašte i razvojem DMT2 (70), a negativno s HDL-om (71).

5) PAI-1 izlučuju trbušni adipociti, trombociti i vaskularni endotel (54). On djeluje putem inhibiranja tkivnog plazminogen aktivatora (72), čime se smatra markerom oslabljene fibrinolize i aterotromboze. Plazmatske PAI-1 razine su povećane kod osoba s centralnom debljinom i u upalnim stanjima, čime se povećava rizik od intravaskularnih tromba i nepovoljnih KV ishoda u tih osoba (73-75).

6) Adiponektin povećava osjetljivost na inzulin, regulira unos hrane i tjelesnu težinu, te štiti od kronične upale (76). On inhibira glukoneogenezu u jetri, povećava transport glukoze u mišićima i poboljšava oksidaciju masnih kiselina (36). Ima i antiaterogeni učinak protektivnim djelovanjem na endotelne stanice, smanjenjem konverzije makrofaga u pjenaste stanice te poticanjem inhibicije proliferacije glatkih mišića i arterijskog remodeliranja (77). Adiponektin je inverzno povezan s krvnim tlakom, LDL-om i trigliceridima (78). Niska koncentracija adiponektina povezana je s otpornošću na inzulin, hiperinzulinemijom, povećanom mogućnošću razvoja DMT2 i povećanim rizikom za KV bolesti (79,80). TNF-α suprimira njegovo izlučivanje putem stimulirane produkcije IL-6 (81,82).

7) Leptin je adipokin koji sudjeluje u regulaciji sitosti i unosa energije (54). Razine leptina u plazmi povećavaju se tijekom razvoja pretilosti i padaju tijekom mršavljenja. Leptinski receptori nalaze se uglavnom u hipotalamusu i moždanom deblu. Putem tih receptora se kontrolira sitost, potrošnja energije i neuroendokrine funkcije. Pretile osobe imaju povišenu razinu leptina koji ne potiskuje apetit ili drugim riječima, imaju otpornost na leptin. Leptinska rezistencija smatrala se temeljnom patologijom pretilosti (83). Osim

djelovanja na smanjenje apetita i metabolizam, leptin djeluje na hipotalamus kako bi se povećao tlak kroz aktivaciju simpatičkog živčanog sustava (84,85). Visoka razina cirkulirajućeg leptina povezana je s povećanjem bubrežnog simpatičkog tonusa kod pretilih ljudi (86). Koncentracija leptina u plazmi korelira s pretilosti, a hiperleptinemija se smatra neovisnom čimbenikom rizika za KV bolesti (87).

1.3.4.2. Inzulinska rezistencija

Karakteristike inzulin-senzitivnog fenotipa su normalna tjelesna težina bez abdominalne ili visceralne pretilosti, umjerena fizička aktivnost i konzumiranje namirnica s malo zasićenih masti (88-91). Suprotno tome, pojedinci s inzulinskom rezistencijom pokazuju oslabljen metabolizam glukoze ili abnormalni odgovor na opterećenje glukozom ili smanjenje u djelovanju inzulina nakon intravenoznog davanja inzulina. Inzulinska rezistencija je definirana kao patofiziološko stanje u kojem normalna koncentracija inzulina nije adekvatna da se dobije normalni odgovor na inzulin u ciljnim perifernim tkivima kao što je masno tkivo, mišići i jetra. Pod ovim uvjetima, beta-stanice gušterače luče više inzulina (hiperinzulinemija) da prevladaju hiperglikemiju. Iako hiperinzulinemija može kompenzirati inzulinsku rezistenciju i omogućiti održavanje normoglikemije, isto tako može uzrokovati pretjerano djelovanje inzulina u nekim normalno osjetljivim tkivima (92). Nemogućnost beta-stanica gušterače da s vremenom proizvedu dovoljno inzulina, kako bi otklonili pogoršanje inzulinske rezistencije tkiva, dovodi do hiperglikemije i manifestnog DMT2 (93).

Fiziološko djelovanje inzulina temelji se na njegovom vezanju za inzulinski receptor čime se aktiviraju dva paralelna signalna puta: put fosfoinozitid 3-kinaze (PI3K, *engl. phosphoinositide 3-kinase)* i put mitogenom aktivirane protein (MAP) kinaze. PI3K put je afunkcionalan/inhibiran u inzulinskoj rezistenciji, dok put MAP kinaze funkcionira normalno. To dovodi do promjene u ravnoteži između ova dva paralelna puta. PI3K afunkcija/inhibicija dovodi do smanjenja proizvodnje endotelnog dušičnog oksida i posljedične disfunkcije endotela. Dolazi i do inhibicije translokacije zadužene za sintezu transportera glukoze tipa 4 (GLUT4, *engl. glucose transporter type 4)* i smanjenog ulaska glukoze u mišiće i masne stanice. Nasuprot tome, putem MAP kinaze nastavlja se kontinuirana produkcija endotelina-1, ekspresija adhezijskih molekula na vaskularnim stanicama te mitogena aktivnost glatkih

mišićnih stanica žila. S obzirom na sve navedeno, inzulinska rezistencija dovodi do vaskularne abnormalnosti koja stvara predispoziciju za aterosklerozu. I konačno, bitno je za naglasiti kako pretilost u području abdomena, bez obzira na doprinos visceralnog i trbušnog masnog tkiva, korelira snažnije s otpornošću na inzulin te MetS, nego li donji dio pretilosti u području bokova i bedara (94).

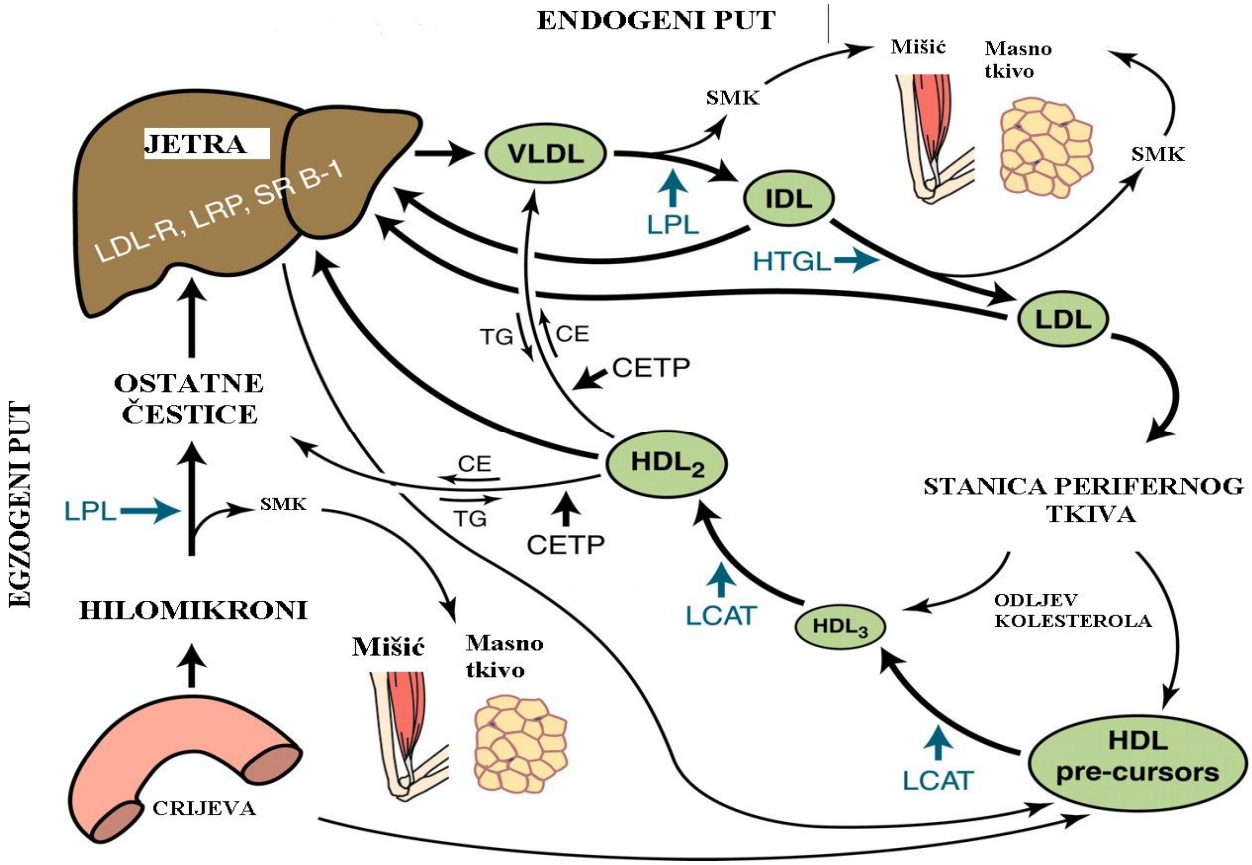
1.3.4.3. Dislipidemija

Općenito, termin dislipidemija karakterizira spektar kvalitativnih lipidnih poremećaja koji odražavaju promjene u strukturi, metabolizmu i biološkoj aktivnosti aterogenih lipoproteina i antiaterogenog HDL-a. Također, uključuje povećanje koncentracije lipoproteina koji sadrže apoB, povećanje koncetracije triglicerida i LDL-a te sniženu koncentraciju HDL-a (95-99).

Općenito, egzogeni i endogeni lipidi metaboliziraju se u organizmu na dva načina (slika 1.3.4.3-1.) (95,96). Egzogeni lipidi (trigliceridi i kolesterol iz hrane) u stanicama epitela tankog crijeva zajedno s apoproteinima (apo) B48 formiraju hilomikrone, lipoproteinske čestice sastavljene pretežito od triglicerida. Oni limfom i zatim krvlju dolaze u kapilare masnog i mišićnog tkiva. Na tom putu od HDL-čestica dobivaju apoCII koji je aktivator lipoproteinske lipaze, enzima smještenog na površini endotelnih stanica kapilara te na taj način dolazi do hidrolize hilomikronskih triglicerida. Hidrolizom nastale masne kiseline i glicerol prolaze kroz endotelne stanice i ulaze u masne stanice gdje se uskladištavaju resintetizirani u trigliceride, odnosno mišićne stanice (skeletne, srčane), gdje oksidiraju i služe kao izvor energije. Ostatne čestice hilomikrona (oskudne trigliceridima i bogate esterificiranim kolesterolom i fosfolipidima) dobivaju od HDL-čestica apoE, u zamjenu za apoA i nešto apoC. Odlaze u jetru i ondje, zahvaljujući vezanju apoE za specifične receptore na površini hepatocita, ulaze u jetrene stanice i razgrađuju se pomoću lizosomskih enzima. Katabolizmom nastali slobodni neesterificirani kolesterol pretvara se dijelom u žučne kiseline koje se kao sastojak žuči izluče u tanko crijevo i onda opet omogućuju apsorpciju lipida iz hrane, dijelom se izluči u žuč nepromijenjen, a dijelom se reesterifcira i kao sastojak lipoproteinskih čestica vrlo niske gustoće (VLDL, *engl. very low density lipoproteins)* odlazi u cirkulaciju. Endogeni trigliceridi sintetizirani u jetri, naročito nakon obroka bogatog ugljikohidratima koji se pretvaraju u masne kiseline i potom s glicerolom formiraju

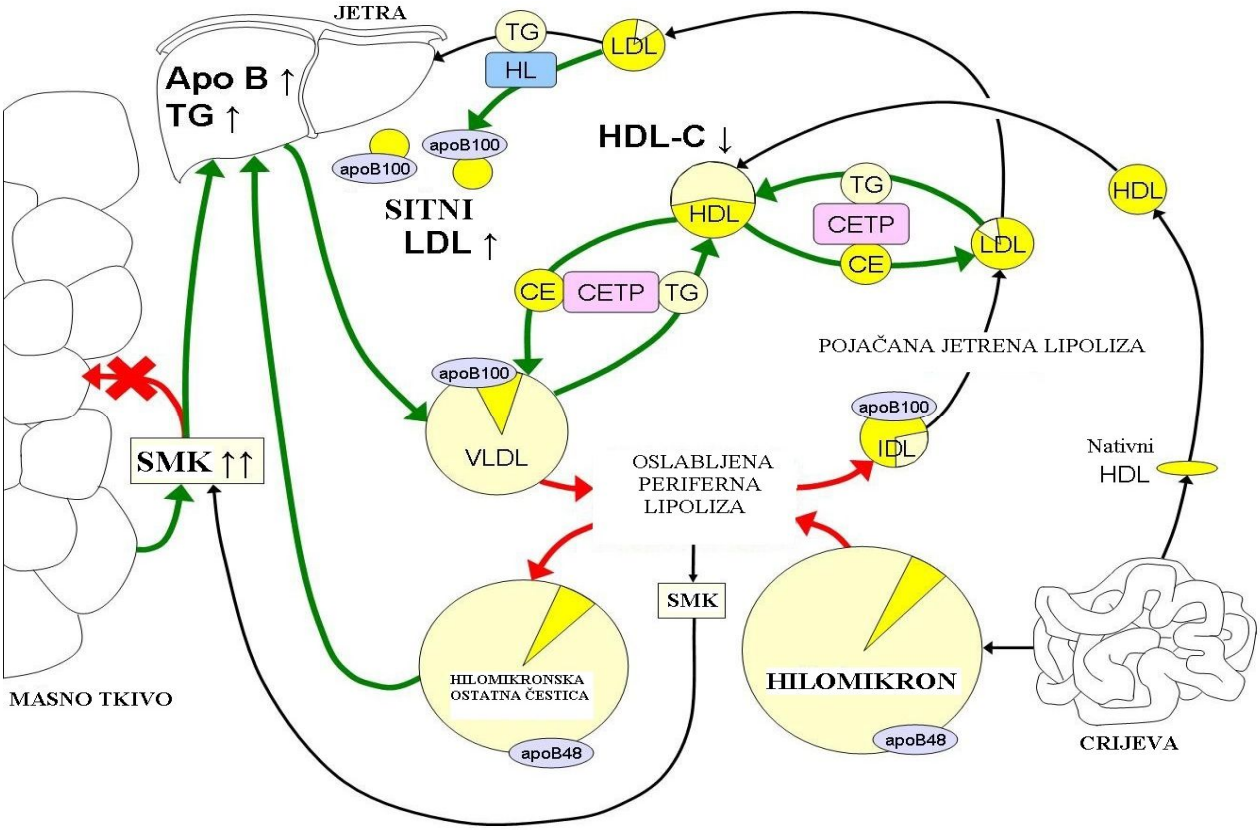
trigliceride, čine glavni sastojak VLDL-čestice. VLDL razmjerno su velike čestice koje imaju vrlo malo esterificiranog kolesterola, a glavni im je apoprotein apoB100. Te čestice iz jetre krvotokom stižu u kapilare mišićnog i masnog tkiva gdje se trigliceridi ponovno djelovanjem lipoproteinske lipaze (budući da i u njih prijeđe apoCII iz HDL-čestica) hidroliziraju, a zatim resintetiziraju u masnim ili koriste za energiju u mišićnim stanicama. Njihove se ostatne čestice srednje gustoće (IDL, *engl. intermediate density lipoproteins)*, vežući se pomoću apoB100 i apoE za LDL-receptore na hepatocitima, manjim dijelom kataboliziraju u jetri. Veći dio IDL-čestica se zahvaljujući apoE i jetrenoj lipoproteinskoj lipazi transformira u LDL-čestice gubitkom gotovo svih preostalih triglicerida i većine apoproteina, osim apoB100. LDL-čestice, sastavljene isključivo od esterificiranog kolesterola i apoB100, vežu se za LDL-receptore na površini stanica i endocitozom ulaze u stanice, većinom jetrene, a manjim dijelom raznih drugih tkiva. Time se kolesterol iskorištava za sintezu staničnih membrana, steroidnih hormona (nadbubrežne žlijezde, gonade) i žučnih kiselina. Na taj način se 70%-80% LDL-čestica uklanja iz krvotoka, a preostali dio (20%-30%) uklanjaju makrofazi i glatke mišićne stanice koje imaju, tzv., receptore „čistače“. Te stanice nemaju regulacijske mehanizme koji bi ih štitili od pretjeranog ulaska kolesterola pa se u njima kolesterol lako nakuplja i one se pretvaraju u tzv. „pjenaste stanice“, iznimno važne u procesu aterogeneze. Ostale stanice imaju ugrađene mehanizme koji ih štite od pretjeranog nakupljanja kolesterola. Jedan od njih se sastoji u tome da slobodni kolesterol u stanici koči sintezu 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA reduktaze, enzima koji katalizira nastanak prethodnika kolesterola mevalonske kiseline, pa se smanji endogena sinteza kolesterola. Drugi mehanizam je smanjenje broja LDL-receptora na površini stanica kada se poveća unutarstanična koncentracija kolesterola, čime se smanjuje daljnji ulazak kolesterola u stanicu. Treći mehanizam temelji se na tome što slobodni kolesterol u stanici potiče svoju esterifikaciju potičući aktivnost enzima acetiltransferaze acetil-koenzima A, čime se suvišak kolesterola može uskladištiti u stanicama u esterificiranom obliku. Količina kolesterola u stanicama ovisi i o njegovom uklanjanju iz stanica, odnosno vraćanju iz perifernih tkiva natrag u jetru. Pri tome glavnu ulogu imaju HDL-čestice koje se sintetiziraju u jetri i crijevima (nativni HDL). Propadanjem „pjenastih stanica“ pretrpanih kolesterolom, odnosno oslobađanjem iz membrana stanica u kojima postoji višak kolesterola, slobodni kolesterol u sve većim količinama ulazi u lipidima siromašne i male HDL-3 čestice gdje se pomoću enzima lecitin-kolesterol aciltransferaze (LCAT, *engl.lecithin-cholesterol acyltransferase)* esterificira.

Nadalje, djelovanjem proteina prenosioca kolesterolskih estera (CETP, *engl. cholesteryl-esther transfer protein)* i prenosioca fosfolipida (PLTP, *engl. phospholipid-transfer protein)*, dolazi do zamjene triglicerida VLDL-čestica za estere kolesterola u HDL-3 česticama. Time se stvaraju HDL-2 čestice bogate trigliceridima i siromašne esterificiranim kolesterolom. Potom jetrena lipaza dovodi do hidrolize triglicerida i fosfolipida, potičući pretvorbu HDL-2 u HDL-3 lipoproteinske čestice (siromašne trigliceridima i esterificiranim kolesterolom) koje ponovno mogu započeti isti proces „čišćenja" suvišnog kolesterola. Također, putem tzv. „scavenger" receptora klase B (tip 1) (SR-B1) ,koji se nalaze na površini hepatocita, može doći do ulaska HDL-2 čestica u jetrenu stanicu i njihove eliminacije iz cirkulacije.



Slika 1.3.4.3-1. *Shematski prikaz interakcije lipoproteinskih čestica. CE – kolesterolski esteri; CETP – prenosioc kolesterolskih estera; HDL – lipoprotein visoke gustoće; HTGL – jetrena lipaza; IDL – lipoprotein srednje gustoće; LCAT - lecitin-kolesterol aciltransferaze; LDL – lipoprotein niske gustoće; LPL – lipoproteinska lipaza; SMK – slobodne masne kiseline; SR-B1 – jetreni receptor za HDL-2 čestice; TG – trigliceridi; VLDL – lipoprotein vrlo niske gustoće. Preuzeto i modificirano iz (95).*

Metabolizam lipida u bolesnika sa MetS i inzulinskom rezistencijom odvija se na nešto drugačiji način (slika 1.3.4.3-2.) (97). Dislipidemija u navedenih bolesnika je karakterizirana povišenim vrijednostima triglicerida i sniženim HDL-om. Budući da je oslabljena funkcija lipoproteinske lipaze, slabija je konverzija VLDL-čestica u IDL i LDL-čestice te je koncentracija LDL-a često normalna, ali uz prisustvo malih i izrazito aterogenih LDL-čestica. Inzulinska rezistencija dovodi do aterogene dislipidemije na nekoliko načina. Prvo, inzulin obično smanjuje lipolizu u adipocitima pa poremećaji inzulinske signalizacije povećavaju lipolizu koja rezultira povećanim oslobađanjem slobodnih masnih kiselina i porastom njihove plazmatske koncentracije. One ulaze u jetru i služe kao supstrat za pojačanu sintezu triglicerida, odnosno VLDL-čestica. Drugo, inzulin smanjuje aktivnost lipoproteinske lipaze koja je glavni medijator klirensa VLDL-a u perifernom mišićnom i masnom tkivu. Dakle, hipertrigliceridemija u inzulinskoj rezistenciji je krajnji rezultat povećanja proizvodnje VLDL-a u jetri i smanjenja njegovog perifernog klirensa. U nastavku, pomoću već spomenutih CETP i PLTP proteina priprema se i započinje zamjena triglicerda VLDL-čestica za estere kolesterola u HDL-3 i LDL-česticama. Time nastaju trigliceridima bogate HDL-2 i LDL-čestice koje su odličan supstrat za jetrenu lipazu čija je aktivnost u inzulinskoj rezistenciji izrazito povećana. Djelovanjem jetrene lipaze dolazi do razgradnje triglicerida na glicerol i masne kiseline koje ulaze u jetrene stanice. Nakon toga zaostaju HDL-3 i male LDL-čestice bez triglicerida i s reduciranom količinom kolesterolskih estera budući da je ostatak prešao u VLDL-čestice djelovanjem CETP i PLTP proteina. HDL-2 čestice mogu se izlučiti i putem jetrenih SR-B1 receptora. U čitavom ovom procesu bitno je spomenuti aterogeni potencijal HDL-3 i malih LDL čestica. Jedno od obilježja ovih LDL-čestica je da imaju manju sklonost vezivanja za LDL-receptore. Zbog toga dulje borave u krvotoku i lakše, odnosno češće nego velike LDL-čestice, ulaze u stijenku arterija uzrokujući stvaranje lipidnih nakupina u njoj, a i osjetljivije su na oksidaciju čime je njihov aterogeni potencijal znatno veći. Dakle, u jetri bolesnika s inzulinskom rezistencijom odvija se visoki protok slobodnih masnih kiselina, pojačana je sinteza i skladištenje triglicerida, a višak triglicerida izlučuje se kao VLDL-čestice (98). Za najveći dio dislipidemija povezanih s inzulinskom rezistencijom vjeruje se da je posljedica upravo povećane proizvodnje i sekrecije VLDL-a u jetri (99). Ove abnormalnosti usko su povezane s povećanim oksidativnim stresom i endotelnom disfunkcijom, a time jačaju proupalnu prirodu makrovaskularne aterosklerotske bolesti.



Slika 1.3.4.3-2. *Shematski prikaz interakcije lipoproteinskih čestica u bolesnika sa MetS i inzulinskom rezistencijom. Apo – apoprotein; CE – kolesterolski esteri; CETP – prenosioc kolesterolskih estera; HDL – lipoprotein visoke gustoće; HL – jetrena lipaza; IDL – lipoprotein srednje gustoće; LDL – lipoprotein niske gustoće; SMK – slobodne masne kiseline; TG – trigliceridi; VLDL – lipoprotein vrlo niske gustoće. Preuzeto i modificirano iz (97).*

1.3.4.4. Arterijska hipertenzija

Esencijalna hipertenzija često je povezana s nekoliko metaboličkih abnormalnosti, od kojih su najčešće debljina, intolerancija glukoze i dislipidemija (94). Hiperglikemija i hiperinzulinemija mogu aktivirati reninsko-angiotenzinski sustav (RAS) povećanjem ekspresije angiotenzinogena, angiotenzina II i angiotenzinskih AT1 receptora, koji zajednički mogu doprinijeti razvoju hipertenzije kod pacijenata s inzulinskom rezistencijom (101). Također, inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija mogu dovesti do aktivacije simpatičkog živčanog sustava. Rezultat toga je povećana reapsorpcija natrija putem bubrega, povećava se

srčana istisna funkcija i vazokonstrikcija, što u konačnici dovodi do hipertenzije (102). Nedavno je otkriveno da adipociti također proizvode angiotenzin II kao odgovor na aldosteron (103). U tom smislu, adipocite se može smatrati minijaturnim RAS-om.

1.3.4.5. Endotelna disfunkcija

Endotelna disfunkcija je karakterizirana oštećenjem vazodilatacije ovisne o endotelu, smanjenjem arterijske prilagodbe na promjene tlaka i ubrzanim procesom ateroskleroze (104). Različiti čimbenici kao što su oksidativni stres, hiperglikemija, proizvodi glikozilacije, slobodne masne kiseline, upalni citokini i adipokini, mogu uzrokovati nesposobnost endotela da održi svoje normalne fiziološke i zaštitne mehanizme. Dokazano je da imunološke stanice imaju važnu ulogu u svim fazama aterosklerotskog procesa (105). Osim toga, smanjenje produkcije dušičnog oksida, ključnog regulatora endotelne homeostaze i porast kisikovih radikala dovodi do disfunkcije endotela i aterogenog procesa (106).

1.3.4.6. Proupalno i protrombotsko stanje

Proupalno stanje karakteriziraju povišene koncetracije cirkulirajućih citokina i reaktanata akutne faze upale (npr CRP-a). Nadalje, dolazi do povećanog stvaranja fibrinogena, faktora VII, faktora VIII i PAI-1. Koncentracija fibrinogena, jednog od reaktanata akutne upalne faze, raste kao odgovor na porast vrijednosti citokina (107). To pokazuje da su protrombotično i proupalno stanje metabolički međusobno povezani.

1.3.5. Liječenje

MetS je stanje kronične upale niskog stupnja sa značajnim štetnim sistemskim učincima te je pravovremeno kliničko prepoznavanje i liječenje bolesnika sa MetS važno u njihovoj prevenciji i liječenju (108). Njihov KV rizik je visok i mogućnost za razvoj šećerne bolesti značajno je povećana. Osobe s MetS imaju učestalo subkliničko oštećenje organa poput mikroalbuminurije i smanjenja glomerularne filtracije, veću učestalost hipertrofije lijevog

ventrikula, dilatacije atrija i dijastoličke disfunkcije te zadebljanja stijenke karotidnih arterija. MetS je često povezan s povećanom razinom inflamatornih biljega, poput hsCRP-a, koji mogu dovesti do aterogenog učinka i uzrokovati daljnji porast KV rizika (109-121). Učinkoviti preventivni pristupi uključuju promjenu životnih navika, prvenstveno mršavljenje kroz adekvatnu prehranu i tjelovježbu, a liječenje uključuje odgovarajuću uporabu farmakoloških sredstava. Farmakoterapiju treba primijeniti kod bolesnika čiji faktori rizika nisu adekvatno kontrolirani s preventivnim mjerama i promjenom načina života (122). U svakodnevnoj praksi svaka komponenta MetS liječi se odvojeno u skladu s važećim kliničkim smjernicama (123-128). Ciljevi terapije hipertenzije odnose se na smanjenje desetogodišnjeg KV rizika. Stratifikacija ukupnoga KV rizika temelji se na vrijednostima arterijskog tlaka, prisutnosti drugih KV rizičnih faktora (Tablica 1.3.5-1), subkliničkom oštećenju organa i prisutnosti dijabetesa, simptomatske KV bolesti ili kronične bubrežne bolesti (Tablica 1.3.5-2).

Tablica. 1.3.5-1. Čimbenici koji utječu na procjenu ukupnog KV rizika

Ostali čimbenici rizika osim povišenog arterijskog tlaka	Subklinička oštećenja organa	Šećerna bolest	Prisutna kardiovaskularna ili bubrežna bolest
- muški spol - godine (M ≥ 55, Ž ≥ 65) - pušenje - dislipidemija (ukupni kolesterol >4,9 mmol/L, LDL >3,0 mmol/L, HDL <1 (M) i <2 mmol/L (Ž), trigliceridi >1,7 mmol/L - GUK na tašte 5,6-6,9 mmol/L - abnormalan test opterećenja glukozom - BMI ≥ 30 kg/m2 - opseg struka (M ≥102, Ž ≥88 cm) - obiteljska anamneza prerane KV bolesti (M <55, Ž <65)	- tlak pulsa ≥ 60 mmHg - EKG-om potvrđena hipertrofija lijevog ventrikula (povećan Sokolow-Lyonov indeks) - Ultrazvučno potvrđena hipertrofija lijevog ventrikula (povećan indeks mase lijeve klijetke) - zadebljanje karotida - indeks gležanj/nadlaktica < 0,9 - karotidno-femoralna brzina pulsnog vala > 10 m/s - kronična bubrežna bolest s procijenjenom stopom glomerularne filtracije 30-60 ml/min/1,73 m2 - mikroalbuminurija	- GUK natašte ≥ 7 mmol/L - GUK nakon opterećenja ≥11,0 mmol/L	-cerebrovaskularna bolest: ishemija, tranzitorna ishemička ataka, krvarenje - koronarna bolest: infarkt miokarda,angina, koronarna revaskularizacija - srčano zatajenje - periferna arterijska bolest - kronična bubrežna bolest s procijenjenom stopom glomerularne filtracije <30 mmol/min/1,73 m2; proteinurija > 300 mg/24 h - uznapredovala retinopatija: edem papile, krvarenje, eksudati

BMI – indeks tjelesne mase; EKG – elektrokardiogram; HDL – lipoproteini visoke gustoće; KV – kardiovaskularan; LDL – lipoproteini niske gustoće. Preuzeto i modificirano iz (126).

Tablica 1.3.5-2. Stratifikacija ukupnog KV rizika

Ostali faktori rizika, supklinički oštećenje organa ili bolest	Arterijski tlak (mmHg)			
	Visoko normalan SAT 130 – 139 ili DAT 85 – 89	Stupanj 1 AH SAT 140 – 159 ili DAT 90 – 99	Stupanj 2 AH SAT 160 – 179 ili DAT 100 – 109	Stupanj 3 AH SAT ≥ 180 ili DAT ≥ 110
Bez ostalih FR		Nizak rizik	Umjeren rizik	Visok rizik
1 – 2 FR	Nizak rizik	Umjeren rizik	Umjeren do visok rizik	Visok rizik
≥ 3 FR	Nizak do umjeren rizik	Umjeren do visok rizik	Visok rizik	Visok rizik
OO, KBB stadij 3 ili dijabetes	Umjeren do visok rizik	Visok rizik	Visok rizik	Visok do vrlo visok rizik
Simptomatska KVB, KBB stadij ≥ 4 ili dijabetes s OO/faktori rizika	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik

AH – arterijska hipertenzija, DAT – dijastolički arterijski tlak; KBB – kronična bubrežna bolest; KV – kardiovaskularan; KVB – kardiovaskularna bolest; OO – oštećenje organa; SAT – sistolički arterijski tlak. Preuzeto i modificirano iz (126).

Preporuke Europskog kardiološkog društva (ESC, *engl. European Society of Cardiology)* za uvođenje antihipertenzivne terapije prikazane su u Tablici 1.3.5-3. (126). Kod bolesnika s MetS i tlakom ≥140/90 mmHg, usprkos promjeni životnih navika i s obzirom na visoki KV rizik, neophodno je uvođenje antihipertenzivne terapije (129).

Tablica 1.3.5-3. Preporuke za uvođenje antihipertenzivne terapije s obzirom na vrijednosti tlaka i pridružene KV faktore rizika

Ostali faktori rizika, supkliničko oštećenje organa ili bolest	Arterijski tlak (mmHg)			
	Visoko normalan SAT 130 – 139 ili DAT 85 – 89	Stupanj 1 AH SAT 140 – 159 ili DAT 90 – 99	Stupanj 2 AH SAT 160 – 179 ili DAT 100 – 109	Stupanj 3 AH SAT ≥ 180 ili DAT ≥ 110
Bez ostalih FR	• Bez intervencije	• Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika kroz nekoliko tjedana • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija bez odgode s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90
1 – 2 FR	• Promjene životnih navika • Bez intervencije	• Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika kroz nekoliko tjedana • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija bez odgode s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90
≥ 3 FR	• Promjene životnih navika • Bez intervencije	• Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija bez odgode s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90
OO, KBB stadij 3 ili dijabetes	• Promjene životnih navika • Bez intervencije	• Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija bez odgode s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90
Simptomatska KVB, KBB stadij ≥ 4 ili dijabetes s OO/faktori rizika	• Promjene životnih navika • Bez intervencije	• Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija bez odgode s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90

AH – arterijska hipertenzija; AT – arterijski tlak; DAT – dijastolički arterijski tlak; KBB – kronična bubrežna bolest; KV – kardiovaskularan; KVB – kardiovaskularna bolest; OO – oštečenje organa; SAT – sistolički arterijski tlak. Preuzeto i modificirano iz (126).

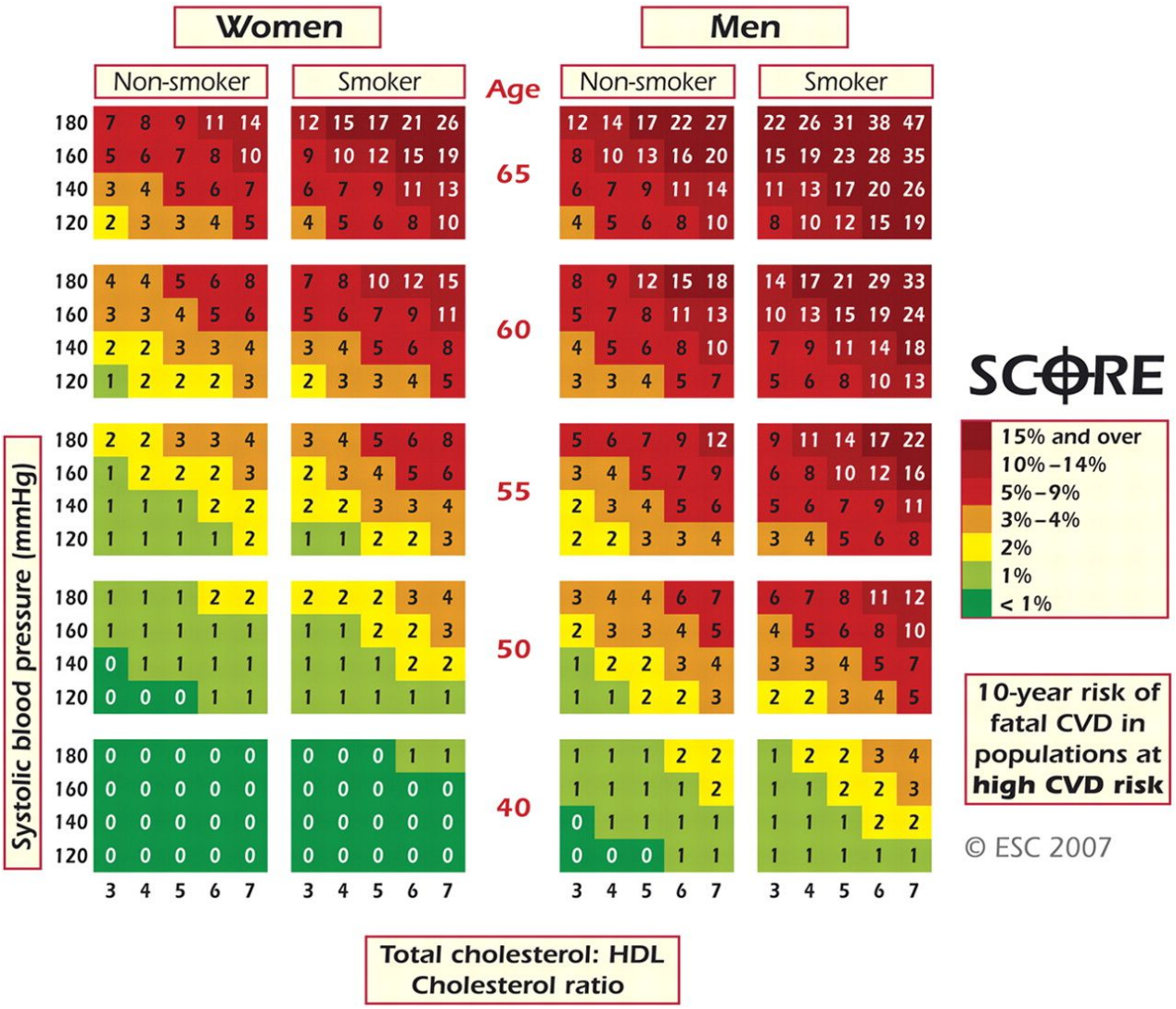
Ciljevi terapije dislipidemije odnose se također na smanjenje desetogodišnjeg rizika od KV mortaliteta (123-125). Stratifikacija ukupnog KV rizika temeljena je na primjeni SCORE (evaluacija koronarnog rizika, *engl.Systematic Coronary Risk Evaluation*) tablice (slika 1.3.5-3.) i ostalih čimbenika:

1) Vrlo visoki KV rizik: bolesnici s invazivnim ili neinvazivnim testovima (koronarna angiografija, nuklearne tehnike, stres-ehokardiografija, karotidni plakovi na ultrazvuku) dokazanom KV bolešću, prethodnim infarktom miokarda, akutnim koronarnim sindromom, koronarnom revaskularizacijom pomoću perkutane koronarne intervencije (PCI, *engl. percutaneous coronary intervention)* ili aortokoronarnog premoštenja (CABG, *engl. coronary artery bypass graft)*, ostalim arterijskim procedurama za revaskularizaciju, ishemijskim CVI, perifernom arterijskom bolešću; dijabetičari (tip 1 ili tip 2) sa ≥1 KV rizičnim faktorom i/ili oštećenjem ciljnih organa (mikroalbuminurija 30-300 mg/24h); bolesnici s teškim kroničnim oštećenjem bubrega (glomerularna filtracija <30 ml/min/1.73 m^2); 10-godišnji SCORE ≥10 %.

2) Visoki KV rizik: bolesnici sa značajno izraženim jednim čimbenikom rizika, primjerice nasljednom obiteljskom dislipidemijom ili teškom arterijskom hipertenzijom; dijabetesom (tip 1 ili tip 2), ali bez drugih KV rizičnih faktora ili oštećenja ciljnog organa; bolesnici s umjerenim kroničnim oštećenjem bubrega (glomerularna filtracija 30-59 ml/min/1.73 m^2); 10-godišnji SCORE ≥ 5% i <10%;

3) Umjeren KV rizik: 10-godišnji SCORE ≥ 1 i <5%;

4) Nizak KV rizik: 10-godišnji SCORE <1%.



Slika 1.3.5-3. *Određivanje KV rizika primjenom SCORE tablice. Preuzeto i modificirano iz (123).*

Načela liječenja bolesnika s povišenim vrijednostima LDL-kolesterola prikazana su u Tablici 1.3.5-2. Prema smjernicama, ciljne vrijednosti LDL-kolesterola kod bolesnika s vrlo visokim KV rizikom trebale bi biti <1.8 mmol/L, kod bolesnika s visokim rizikom <2.5 mmol/L, i <3.0 mmol/L kod bolesnika s umjerenim rizikom. Ciljnje vrijednosti non-HDL-kolesterola (LDL+IDL+VLDL-kolesterol, a izračunava se oduzimanjem vrijednosti ukupnog od HDL-kolesterola) su za 0.8 mmol/L više od prethodno navedenih (123-125).

Tablica 1.3.5-4. Liječenje bolesnika s obzirom na vrijednosti LDL-a i ukupni KV rizik

Ukupni KV rizik (SCORE %)	LDL kolesterol				
	<1,8 mmol/L	1,8-<2,5 mmol/L	2,5-<4,0 mmol/L	4,0-<4,9 mmol/L	>4,9 mmol/L
<1 nizak rizik	nema intervencije	nema intervencije	promjena načina življenja	promjena načina življenja	promjena načina življenja + medikacija ako nije pod kontrolom
≥1-<5 umjeren rizik	promjena načina življenja	promjena načina življenja	promjena načina življenja + medikacija ako nije pod kontrolom	promjena načina življenja + medikacija ako nije pod kontrolom	promjena načina življenja + medikacija ako nije pod kontrolom
≥5-<10 visok rizik	promjena načina življenja + razmotriti medikaciju*	promjena načina življenja + razmotriti medikaciju*	promjena načina življenja + odmah medikacija	promjena načina življenja + odmah medikacija	promjena načina življenja + odmah medikacija
≥10 vrlo visok rizik	promjena načina življenja + razmotriti medikaciju*	promjena načina življenja + odmah medikacija	promjena načina življenja + odmah medikacija	promjena načina življenja + odmah medikacija	promjena načina življenja + odmah medikacija

**Promptna medikacija u bolesnika s infarktom miokarda. KV – kardiovaskularni. Preuzeto i modificirano iz (123).*

Liječenje bolesnika s granično povišenim trigliceridima (1.7-2.3 mmol/L) temelji se primarno na postizanju ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola, prvenstveno promjenom životnih navika i primjenom statina. U slučaju i dalje povišenih triglicerida, a normalnog LDL-kolesterola, u obzir dolazi i primjena fibrata. U liječenju bolesnika s visokim trigliceridima (2.3-5.6 mmol/L) primarni cilj je također postizanje ciljnih LDL-vrijednosti, a potom i vrijednosti non-HDL kolesterola. To se postiže primjenom statina (snizuju LDL i VLDL-kolesterol), fibrata i nikotinske kiseline (snizuju VLDL-trigliceride i VLDL-kolesterol). Alternativa je primjena visoke doze statina (snizuju LDL i VLDL-kolesterol) ili umjerene doze statina i fibrata/nikotinske kiseline. I konačno, treća stepenica je postizanje vrijednosti HDL-kolesterola >1.0 mmol/L, naročito kod bolesnika s ishemijskom koronarnom bolesti ili njezinim ekvivalentima (aneurizma abdominalne aorte, DMT2, periferna bolest arterija, simptomatska karotidna bolest, desetogodišnji rizik za ishemijsku koronarnu bolest prema Framinghamu >20%). Vrlo visoke vrijednosti triglicerida (≥5.65 mmol/L) zahtijevaju žurnu primjenu fibrata/nikotinske kiseline uz radikalnu promjenu životnih navika (fizička aktivnost,

prehrana sa smanjenim unosom masnoća (<15% kalorija čine masti) i bogata ribljim uljem) kako bi se spriječio nastanak akutnog pankreatitisa (123-125).

Liječenje kombinacije sniženog HDL-kolesterola i povišenih triglicerida (2.3-5.6 mmol/L) temelji se na postizanju ciljnih vrijednosti non-HDL kolesterola, a izolirano sniženog HDL-kolesterola (trigliceridi ≤2.2 mmol/L), kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili njezinim ekvivalentima, na propisivanju fibrata ili nikotinske kiseline (123-125).

Liječenje bolesnika s poremećajem glukoze na tašte/intolerancijom glukoze bazira se primarno na poticanju nefarmakoloških mjera (129). Prema nekim studijama, uvođenje metformina, tiazolidinediona ili akarboze smanjuje rizik pojave DMT2 kod tih bolesnika (129-131). No, liječenje antidijabeticima treba se provoditi u bolesnika s MetS i DMT2, ali se još uvijek ne može preporučiti primjena antidijabetika ili lijekova koji povećavaju osjetljivost na inzulin kod osoba koje imaju poremećenu toleranciju glukoze.

1.3.5.1. Promjena životnih navika

Promjena životnih navika temelji se na multidisciplinarnom pristupu u koji je uključen tim sastavljen od liječnika i nezdravstvenih djelatnika poput dijetetičara i psihologa (132). Iako se promjena životnih navika ne može uspoređivati s učinkom lijekova, pridonosi umjerenom smanjenju svih metaboličkih rizičnih čimbenika (133). Promjena ponašanja temelji se na mijenjanju dosadašnjih prehrambenih navika i aktivnosti, a uključuje socijalnu podršku, učenje kako se nositi sa svakodnevnim stresom te usvajanje novih tjelesnih (tjelovježba) i prehrambenih navika (postavljanje ciljeva, planiranje obroka) (134). Izvorno, liječenje se temelji na teoriji učenja (bihejviorizam). Teorija se zasniva na činjenici da su ponašanja koja uzrokuju pretilost, višak prehrane i slaba fizička aktivnost, uglavnom naučena i stoga mogu biti izmijenjena.

Redukcija tjelesne težine temelji se na promjeni prehrambenih navika - restrikciji unosa kalorija, povećanoj tjelesnoj aktivnosti te primjeni specifičnih lijekova i kirurškog liječenja u određenoj skupini pacijenata (133). Prema nekolicini autora, cilj mršavljenja je redukcija 10% tjelesne težine u prvih šest mjeseci do godinu dana, te potom nastavak gubitka tjelesne mase sve do postizanja ciljnog BMI <25 kg/m^2 (49). Iako je kod mnogih bolesnika teško postići

redukciju tjelesne težine, vježbanje i promjena prehrambenih navika može sniziti krvni tlak, poboljšati razinu lipida i smanjiti inzulinsku rezistenciju, čak, i u nepostizanju mršavljenja (135,138). Nadalje, neznatna redukcija tjelesne težine može dovesti do značajnog sniženja krvnog tlaka te koncentracije glukoze, inzulina i hemoglobina A1c (137,138). Redovita tjelovježba čini se da igra važnu ulogu u smanjenju abdominalne debljine (139,140). Osobe koje kombiniraju smanjenje unosa kalorija i vježbanje mogu izgubiti 5-10% predintervencijske težine u razdoblju od četiri do šest mjeseci. Ovaj gubitak težine za pacijenta može biti beznačajan, no rezultira poboljšanjem mnogih stanja povezanih s gojaznošću, uključujući različite komponente MetS i razvoj dijabetesa (141). Učinkovit i zdrav način dugoročnog mršavljenja podrazumijeva smanjenje dnevnog energetskog unosa od 500-1000 kalorija/dan. Fizički neaktivne ili sjedeće osobe definirane su kao one koje ne provode barem 150 minuta tjedno fizičke aktivnosti (142). MetS je gotovo dvostruko češći upravo kod tih osoba (143). Aktualne smjernice preporučuju redovitu i umjerenu fizičku aktivnost (144). Standardna preporuka je svakodnevno vježbanje najmanje 30 minuta umjerenim intenzitetom tjelesne aktivnosti. Alternativa je 60 minuta brzog hodanja umjerenog intenziteta koje se nadopunjava drugim opetovanim aktivnostima u trajanju od 10-15 minuta - hodanje tijekom pauze na poslu, vrtlarenje, kućanski poslovi, trčanje, plivanje, biciklizam, golf, timski sportovi i slične aktivnosti (145,146). S obzirom na KV rizik, kliničari bi trebali procijeniti koja vrsta tjelesne aktivnosti je pogodna za pojedinog pacijenta (144). Za bolesnike s visokim rizikom, npr. nakon akutnog infarkta miokarda, tjelesna aktivnost treba se provoditi pod liječničkim nadzorom. Fizička aktivnost treba se lagano povećavati, naročito kod osoba koje žive sedentarnim načinom života, kako bi se izbjegao prekomjerni umor, bol u mišićima i potencijalne ozljede (147). Trebalo bi na početku odrediti osnovni broj koraka koristeći tzv. pedometre. Bolesnike treba poticati da svaka 3 dana povećaju broj koraka za 500 do ciljne vrijednosti od 10.000-12.000 koraka na dan (128).

Istraživanja su pokazala da aerobna tjelesna aktivnost može smanjiti trigliceride u krvi za 20%-30% te povećati HDL-kolesterol za 10%-20%, čak i ako se pritom značajnije ne smanji prekomjerna tjelesna težina (53-55,148). Također, prestanak pušenja dovodi do porasta HDL-kolesterola. Gubitak težine za 5%-10% može značajno smanjiti razinu triglicerida za, čak, oko 20%, i povećati koncentraciju HDL-kolesterola (149). Redukcijska dijeta temeljena na smanjenom unosu ugljikohidrata (manje od 30% energijskog unosa) je efikasnija u snižavanju razine triglicerida od one temeljene na smanjenom unosu masti. Da bi se to postiglo

neophodno je smanjiti dnevnu količinu rafiniranih ugljikohidrata (slatkiši, alkohol), dok je utjecaj smanjenja zasićenih masnoća na trigliceride značajno manji (58). Povećani unos prehrambenih vlakana može smanjiti koncentraciju triglicerida za 8-13%. Također, potrebno je smanjiti unos slatkih napitaka (gaziranih i negaziranih) koji sadrže dosta fruktoze za koju je dokazano da povećava trigliceride. Fruktoza se nalazi i u medu te pretjerana konzumacija može dovesti do porasta triglicerida. Kod bolesnika s MetS treba zabraniti konzumaciju alkohola budući da u količinama od 10 g/dan (jedna čaša vina ili jedna čašica žestokog pića) značajno povećava trigliceride (59). Kod bolesnika sa sniženim HDL-kolesterolom najbolji učinak ima unos nezasićenih masnoća (150). Mediteranska prehrana je povezana s poboljšanjem fizičke i mentalne kvalitete života, kao i smanjenjem učestalosti MetS (151,152). Podrazumijeva konzumaciju velikih količina voća, povrća, mahunarki i žitarica, umjereni unos alkohola, umjerenu do nisku potrošnju mlijeka, mesa, mliječnih i mesnih proizvoda, a visoki unos namirnica bogatih mononezasićenih mastima. Studije su pokazale njezin povoljan utjecaj na smanjenje razine LDL-kolesterola, triglicerida i povoljan učinak na nisku razinu HDL-kolesterola (152-154).

Smanjenje tjelesne težine za 5% dovodi do smanjenja sistoličkog krvnog tlaka za 7 mmHg, a povezano je sa smanjenim razinama angiotenzinogena (-27%), renina (-43%), angiotenzin-konvertirajućeg enzima (-12%), aldosterona (-31%) i ekspresije angiotenzinogena u adipocitima (-20%) (155).

Dokazano je kako pravilna prehrana (mediteranska, DASH (prehranom protiv hipertenzije, *engl. Dietary Approaches to Stop Hypertension*)) i tjelovježba imaju značajan utjecaj na smanjenje progresije poremećaja tolerancije glukoze prema DMT2. Utjecaj vježbanja na smanjenje inzulinske rezistencije vidljiv je nakon 24 do 48 sati, a nestaje nakon tri do pet dana. Svaki pojedinac trebao bi dnevno vježbati barem 30 minuta kako bi se održalo povoljno djelovanje tjelovježbe na djelovanje inzulina (134,156-158). DASH prehrana je bogata voćem, povrćem te mliječnim i ostalim proizvodima s niskim udjelom masti, naročito zasićenih. Riječ je o hrani sa niskim glikemijskim indeksom, bogatoj kompleksnim i nerafiniranim ugljikohidratima, s udjelom od 10%-35% proteina i 25%-35% masnoća.

Dakle, bitno je istaknuti nekoliko sljedećih temeljnih principa kojih bi se trebale držati osobe sa prijetećim ili manifestnim MetS u svakodnevnoj prehrani:

1) Svakodnevna prehrana treba sadržavati 25% do 35% masti. Veći sadržaj masti je vrlo nepovoljan za održavanje niske razine LDL-kolesterola. Također, ako sadržaj masti padne ispod 25%, tada može doći do porasta triglicerida i smanjenja koncetracije HDL-kolesterola (159). Konzumacija mononezasićenih masnih kiselina (masnoća iz biljnih izvora kao što su maslinovo ulje, sojino ulje, ulje šafranike, ulje kikirikija, maslac od kikirikija) djeluje korisno kod bolesnika s aterogenom dislipidemijom. Slično tome, omega-3 polinezasićene masne kiseline (uglavnom iz ribe) imaju kardioprotektivan učinak i trebaju činiti 10% od ukupnog energetskog unosa.

2) Preporučeni dnevni unos proteina iznosi 10%-35% s izuzetkom osoba s kroničnim bolestima bubrega (160).

3) Dnevni unos natrija trebao bi biti od 65-100 mmol (161). Trebalo bi posebno voditi računa o povećanom unosu namirnica obogaćenih kalijem, poput voća i povrća, s ciljem 90-120 mmol kalija dnevno, što dovodi do povoljnog učinka na krvni tlak (161,162).

4) Viskozna vlakna, uglavnom u zobenim proizvodima, pri dnevnom unosu od 10-25 grama također poboljšavaju aterogenu dislipidemiju (163). Hrana niskog glikemijskog indeksa djeluje povoljno na komponente MetS, uključujući hiperlipidemiju, hiperglikemiju i smanjenje inzulinske rezistencije (164,165). Dakle, dnevna prehrana bogata složenim/nerafiniranim ugljikohidratima (14 grama/1000 kalorija) i siromašna jednostavnim šećerima (≤25% od dnevnog unosa kalorija) preporuča se osobama s prijetećim ili manifestnim MetS.

1.3.5.2 Farmakoterapija

Smjernice za liječenje pretilosti preporučuju razmatranje farmakološke terapije za mršavljenje kod pojedinaca s BMI od najmanje 30 kg/m^2 ili kod onih s indeksom tjelesne mase od najmanje 27 kg/m^2 i komorbiditetima povezanima s viškom težine. Farmakološki pristup uključuje dvije glavne skupine lijekova: inhibitori apetita i inhibitori apsorpcije hranjivih tvari. Općenito se preporuča samo jedno sredstvo, a prosječan gubitak težine kreće se u rasponu od 5% do 10% od početne težine (166). Lijekovi koji smanjuju apetit uključuju derivate fentermina i sibutramin. Ta sredstva obično se uzimaju u kasnim jutarnjim satima i

smanjuju apetit u kasno poslijepodne i uvečer. Liječenje dovodi do smanjenja visceralnog masnog tkiva, poboljšava razinu lipida te smanjuje glikozilirani hemoglobin i koncentraciju mokraćne kiseline (167). Orlistat (inhibitor gastrointestinalnih lipaza) sprječava apsorpciju do 30% masti. Neželjene nuspojave, kao što su nadutost i proljevi, često se pojavljuju u ranom liječenju. Kliničke studije pokazale su da dovodi do poboljšanja kontrole glikemije i smanjenja tjelesne težine (168). Međutim, glavni problem s navedenim lijekovima je relativno visoka stopa štetnih nuspojava, slaba tolerancija i posljedično loša suradljivost bolesnika.

Kod bolesnika kod kojih nefarmakološkim mjerama nisu postignute ciljne vrijednosti triglicerida i HDL-kolesterola, treba započeti ciljanu terapiju. Ako je tim bolesnicima povećan LDL-kolesterol, lijek izbora su statini. Oni će također malo povećati i količinu HDL-kolesterola te smanjiti trigliceride. Međutim, povećanje HDL-kolesterola i smanjenje triglicerida je često nedovoljno te je potrebno nadopuniti terapiju. To se odnosi na uvođenje fibrata (fenofibrat) koji primarno snizuju trigliceride za 30%-50% i povećavaju koncentraciju HDL-kolesterola za 10%-20% (60). Također, smanjuju ukupni i LDL-kolesterol, no manje uspješno nego statini. Budućnost liječenja osoba s MetS je vjerojatno upravo u davanju fibrata kao monoterapije ili kombinacije statina i fibrata (63,169). Kombinacija fenofibrata i simvastatina pokazala se učikovitijom od monoterapije simvastatinom u poboljšanju aterogene dislipidemije (61). Također, ispitivanja su pokazala značajno smanjenje velikih KV događaja (KV smrt, nesmrtonosni infarkt miokarda, nesmrtonosni CVI) kod bolesnika s DMT2 koji imaju aterogenu dislipidemiju (trigliceridi ≥3 mmol/l i HDL-kolesterol ≥0,88 mmol/l) i koji su dobivali kombinacijsku terapiju (65). Ako se ni promjenom načina života ni spomenutim lijekovima ne postignu ciljne vrijednosti triglicerida, dodatno se mogu davati još i etilni esteri omega-3 masnih kiselina koji su registrirani kao lijekovi i koji primijenjeni u dozama od 3-4 g/dan također značajno smanjuju trigliceride, prema nekim istraživanjima, čak, za 20%-45%. Oni imaju i neke dodatne protuaterosklerotičke učinke kao što su oni protuupalni, antitrombotički; zatim poboljšavaju funkciju endotelnih stanica, smanjuju očitovanje adhezijskih molekula na endotelu, koče migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih stanica te malo smanjuju arterijski tlak, a djeluju i antiaritmički (170). Mogu se kombinirati s fibratima i/ili statinima, no osim jednog istraživanja koje je pokazalo smanjenje KV događaja za 19%, još nema rezultata velikih istraživanja koji bi pokazali do koje mjere te kombinacije smanjuju rizik KV događaja kod bolesnika s MetS (67,68).

Prema ESC smjernicama, bolesnici sa MetS trebaju težiti krvnom tlaku <140/90 mmHg. Procjenjuje se da u općoj populaciji smanjenje sistoličkog krvnog tlaka za 5 mmHg dovodi do redukcije smrtnosti od CVI za 14%, ishemijske bolesti srca za 9% i uzroka svih smrtnosti za 7% (171). Liječenje antihipertenzivima provodi se kod bolesnika koji promjenom životnih navika ne uspijevaju adekvatno kontrolirati tlak. ESC smjernice predlažu da inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE, *engl. angiotensin converting enzyme)* i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB, *engl. angiotensin receptor blocker*) budu prva linija terapije. Ovi lijekovi pokazali su se učinkovitima i u smanjenju incidencije albuminurije i progresije nefropatije kod pacijenata s dijabetesom (172). U prvoj liniji terapije mogu se primjenjivati i blokatori kalcijskih kanala koji sa prethodno navedenim lijekovima ne uzrokuju i/ili ne pogoršavaju inzulinsku rezistenciju. Naročit problem predstavlja liječenje pojačane aktivnosti simpatikusa u pretilih i u osoba s MetS. Zbog nepovoljnih učinaka β-blokatori (dislipidemija, inzulinska rezistencija, porast tjelesne mase) ne bi trebali biti korišteni kod bolesnika s MetS, osim ukoliko osoba nije koronarni bolesnik, ima srčano zatajenje ili određenu tahiaritmiju. U osoba bez takvih komorbiditeta pojačana aktivnost simpatikusa može se obuzdavati centralnim lijekovima, kao što je npr. moksonidin. Vjerojatno u obzir mogu doći i noviji β-blokatori tipa nebivolola. Dosadašnji rezultati pokazali su izvrstan učinak tiazidskih diuretika na KV događaje u odnosu na liječenje s blokatorima kalcijevih kanala, β-blokatorima i ACE inhibitorima, unatoč nepovoljnijem metaboličkom profilu koji je povezan s tiazidskim diureticima (173). Također, tiazidski diuretici i β-blokatori smanjuju rizik od KV događaja i kod bolesnika s dijabetesom (174). Međutim, treba naglasiti kako su navedeni lijekovi također povezani s povećanim rizikom za pojavu dijabetesa (173,174).

Kod bolesnika s MetS i poremećajem glukoze na tašte, ili poremećenom tolerancijom glukoze, sekundarna linija liječenja podrazumijeva primjenu oralnih hipoglikemika. Metformin, tiazolidinedioni i akarboza će smanjiti rizik od DMT2 kod osoba s poremećajem glukoze na tašte ili poremećenom tolerancijom glukoze (134,175-177). Oralni hipoglikemici, osim akarboze, ne smanjuju rizik od KV događaja (178). Primarni mehanizam djelovanja metformina je smanjenje proizvodnje glukoze u jetri. Prema istraživanju Knowlera i sur., njegovom primjenom dolazi do smanjenja napredovanja poremećaja tolerancije na glukozu prema DMT2 u oko 31% ispitanika, od kojih je 53% imalo MetS (129). Metformin također smanjuje učestalost MetS za 17% zahvaljujući povoljnom učinku ne samo na glikemiju nego i na opseg struka (179). Metformin nema značajnijeg učinka na ostale rizične čimbenike u

odnosu na promjene životnih navika (180). Primarni mehanizam djelovanja akarboze je smanjenje apsorpcije ugljikohidrata. Ona utječe na smanjenje progresije poremećaja tolerancije glukoze prema DMT2 (131). Povezana je sa smanjenjem hipertenzije, KV bolesti i neželjenih KV događaja (178,131). Tiazolidinedion pioglitazon utječe na smanjenje više komponenti MetS (hipertenzija, hiperglikemija, povišeni trigliceridi) te na odnos albumina i kreatinina u urinu (181). No, kao što je već navedeno, za sada nema kliničkih dokaza o djelovanju peroralnih hipoglikemika na smanjenje rizika za KV događaje u bolesnika s MetS, poremećajem glukoze na tašte i poremećenom tolerancijom glukoze, osim za akarabozu (131).

Dugoročna primjena niske doze aspirina pokazala se učinkovitom kao mjera primarne prevencije kod bolesnika sa srednjim, visokim i umjereno visokim KV rizikom, izračunatom prema Framinghamskim kriterijima (182). Primjena aspirina smanjuje rizik od prvog infarkta miokarda i CVI za oko 30%, te KV bolesti za oko 17% (183). Kao što je već navedeno, osobe s MetS imaju proupalno stanje karakterizirano povišenim vrijednostima citokina (TNF-α, IL-6) i upalnih reaktanata akutne faze (CRP, fibrinogen) (184,185). Nema specifične terapije koja bi djelovala ciljano na ove varijacije. Povišena razina CRP-a, koja podrazumijeva isključenje druge etiologije upalnog zbivanja, zahtijeva potrebu za promjenom životnih navika. Pritom se misli prvenstveno na redukciju tjelesne težine koja će smanjiti razinu CRP-a (186). Također, nekoliko lijekova koji se koriste za liječenje drugih faktora rizika mogu utjecati na smanjenje CRP-a (statini, nikotinska kiselina, fibrati, ACE-inhibitori, tiazolidinedioni) (187-189).

1.3.5.3. Kirurško liječenje

Kirurško liječenje pretilosti preporuča se osobama koje ne reagiraju na mršavljenje prethodno navedenim metodama i koje su iznimno pretile (BMI >40 kg/m^2), odnosno ako imaju BMI >35-40 kg/m^2 i jedno ili više bolesnih stanja (166). Trenutno se primjenjuje tehnika želučane premosnice (tzv. Roux-en-Y) koja rezultira gubitkom težine od 25%-30%. To dovodi do brze normalizacije glukoze i krvnog tlaka u bolesnika s dijabetesom i hipertenzijom (175), a godinu dana nakon operacije 95% bolesnika je bez MetS. Međutim,

dugoročni rezultati nisu dostupni, a nedavna izvješća o značajnom morbiditetu i smrtnosti, osobito u starijih osoba, upućuju na određeni oprez u primjeni ovog postupka (176).

2

AKUTNI KORONARNI SINDROM

Akutni koronarni sindrom nastaje zbog akutne stenoze ili opstrukcije koronarne arterije. Posljedice ovise o stupnju opstrukcije i mogu se svrstati u nestabilnu anginu pektoris, infarkt miokarda bez ST-elevacije (NSTEMI, *engl. non ST-elevation myocardial infarction)* i infarkt miokarda sa ST-elevacijom (STEMI, *engl. ST-elevation myocardial* infarction), a mogu izazvati i naglu smrt. Simptomi ova tri sindroma slični su, a uključuju smetnje u prsištu sa ili bez dispneje, mučninu, preznojavanje i ostale manje učestale smetnje. Dijagnoza se postavlja na temelju elektrokardiografskih (EKG) promjena i pozitivnih ili negativnih biokemijskih markera. Liječenje je zasnovano na urgentnoj primjeni antitrombocitnih i antikoagulantnih lijekova, nitrata, β–blokatora, a kod STEMI na hitnoj reperfuziji temeljenoj na primjeni fibrinolitika, perkutanoj intervenciji ili ponekad na kirurškom premoštenju koronarnih arterija (1,190-194).

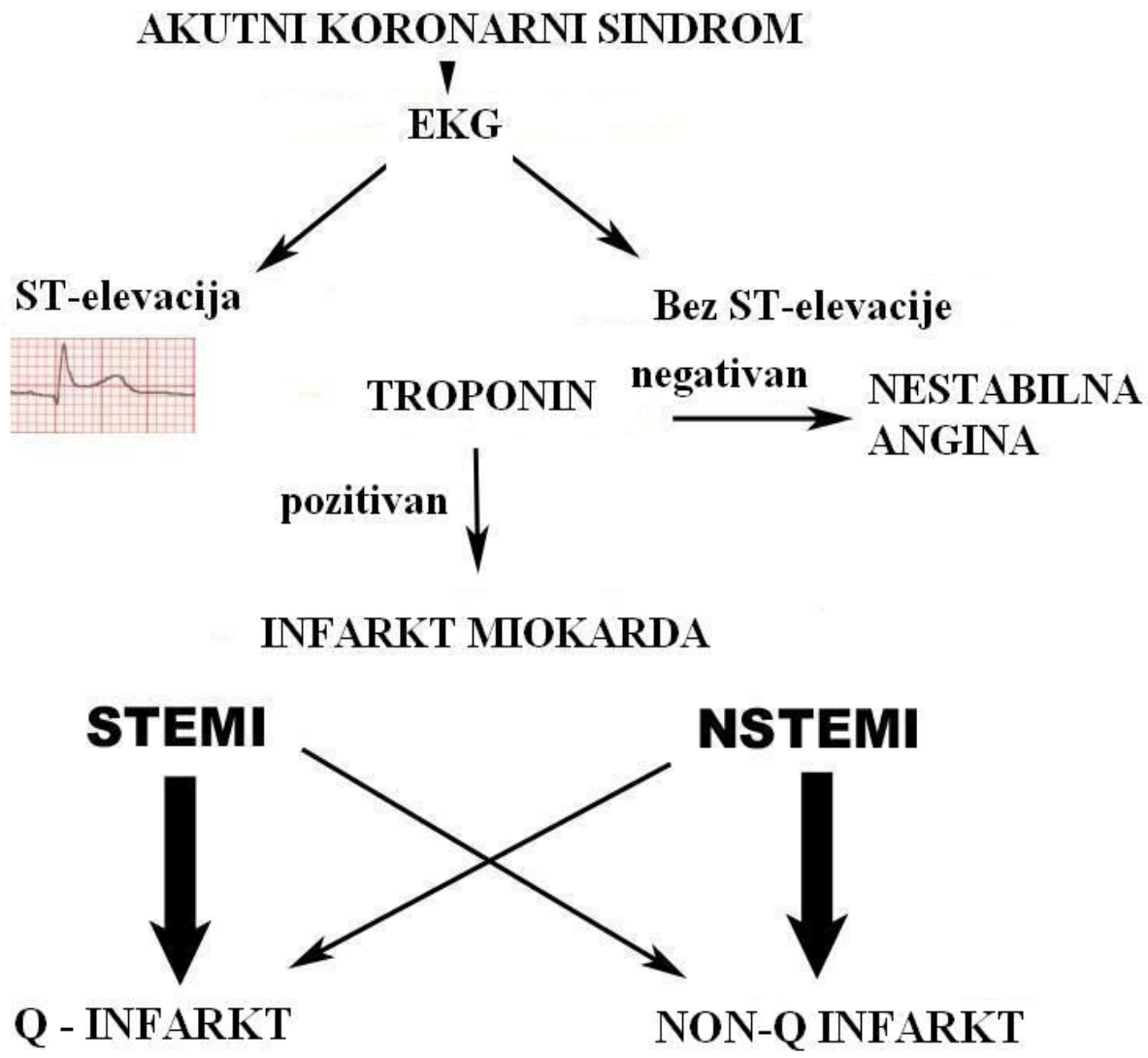
2.1. Klasifikacija

Klasifikacija se temelji na promjenama u EKG–u i pozitivnim ili negativnim srčanim biomarkerima (slika 2.1-1.) (1,190-194), i to na:

1) Nestabilnu anginu pektoris: angina u mirovanju produženog trajanja (obično >20 min), novonastala angina težine najmanje klase III po klasifikaciji Kanadskog kardiološkog društva (CCS, *engl. Canadian Cardiology Society)*, prethodno dijagnosticirana angina koja se značajno pogoršala po učestalosti, težini, trajanju te ima niži prag pojave, tj. pojačala se za jednu CCS klasu ili do najmanje III CCS klase. EKG promjene (depresija ST–segmenta, elevacija ST–segmenta, inverzija T–vala) su moguće i tijekom nestabilne angine, ali su prolaznog karaktera. Od srčanih markera kreatin kinaza (CK, *engl. creatine kinase)* nije povišena, premda troponin može biti umjereno povišen. Nestabilna angina često prethodi infarktu miokarda ili aritmijama, rjeđe iznenadnoj smrti.

2) Infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI, subendokardni infarkt): nekroza miokarda (dokaz su pozitivni srčani markeri u krvi) bez akutne elevacije ST–segmenta ili stvaranja Q–zubaca; postoji depresija ST–segmenta, inverzija T–vala ili oboje.

3) Infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI, transmuralni infarkt): nekroza miokarda s promjenama u EKG–u u obliku elevacije ST–segmenta, koja se ne povlači na nitroglicerin, ili postoji novonastali blok lijeve grane (LBBB, *engl. left bundle branch block*); Q–zupci mogu postojati.



Slika 2.1-1. *Klasifikacija akutnog koronarnog sindroma na temelju nalaza EKG-a i određivanja vrijednosti srčanih biomarkera. NSTEMI – infarkt miokarda bez ST-elevacije; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom.*

2.2. Akutni STEMI

2.2.1. Epidemiologija

Diljem svijeta bolest koronarnih arterija jedan je od najčešćih uzrok smrti. Više od sedam milijuna ljudi svake godine umire od koronarne bolesti, što čini 12.8% svih uzroka smrtnosti. Pretpostavlja se da će svaki šesti muškarac i svaka sedma žena u Europi umrijeti od infarkta miokarda. Učestalost bolničkih prijema bolesnika s akutnim STEMI varira među zemljama Europske Unije i SAD-a, i iznosi otprilike 66 STEMI/100.000/godišnje. Također, zabilježen je pad učestalosti STEMI i porast broja bolesnika s non-STEMI infarktom miokarda. Smrtnost od STEMI je pod utjecajem brojnih čimbenika, a među njima su: životna dob, Killip klasa popuštanja srca, vrijeme od pojave simptoma do početka liječenja, način liječenja, anamneza prethodnog infarkta miokarda, dijabetes melitus, insuficijencija bubrega, broj zahvaćenih koronarnih arterija, vrijednost ejekcijske frakcije i adekvatnost primijenjene terapije. Bolnički mortalitet pacijenata s akutnim STEMI u nacionalnim registrima zemalja ESC-a varira između 6.0% i 14.0%. Nekoliko nedavnih studija istaknulo je pad akutne i dugotrajne smrtnosti u bolesnika s akutnim STEMI. To se pripisuje većoj uporabi reperfuzijske terapije, prvenstveno primarne PCI, modernoj antitrombotskoj terapiji i sekundarnoj prevenciji. Ipak, zabilježena je i dalje povišena smrtnost koja iznosi oko 12.0% u periodu od 6 mjeseci nakon akutnog STEMI, dominantno u visoko rizičnih bolesnika. Sve navedeno opravdava kontinuirane napore koji se ulažu u cilju poboljšanja kvalitete skrbi, poštivanja smjernica i daljnja istraživanja (195-204).

2.2.2. Patogeneza

Akutni STEMI obično se događa pri naglom koronarnom prekidu ili smanjenju protoka krvi uslijed trombotske okluzije koronarne arterije prethodno zahvaćene aterosklerotskim procesom. Stenoza koronarnih arterija visokog stupnja, koja se razvija tijekom dulje vremena, vjerojatno ne će uzrokovati STEMI zbog razvoja bogate kolateralne krvne mreže. Umjesto toga, do STEMI dolazi nakon naglo nastalog okluzivnog koronarnog tromba na mjestu vaskularne ozljede nastale djelovanjem čimbenika kao što su pušenje, hipertenzija, i nakupljanje lipida. Infarkt se u većini slučajeva događa kada aterosklerotski plak pukne ili

ulcerira te kada se stvore lokalni ili sistemski uvjeti koji pogoduju trombogenezi. Pri tome dolazi do formacije tromba na mjestu puknuća i posljedičnog začepljenja koronarne arterije. Histološke studije pokazale su kako koronarni plakovi bogati lipidnom jezgrom i tankom fibroznom kapom imaju veću sklonost pucanju. Nakon inicijalnog nakupljanja trombocita na mjestu puknuća plaka, razni agonisti (kolagen, adenozin difosfat (ADP), adrenalin, serotonin) potiču aktivaciju i stimulaciju trombocita. Pri tome dolazi do oslobađanja tromboksana A2 (TXA2, *engl. thromboxane A2*) (jaki lokalni vazokonstriktor), daljnje aktivacije trombocita te otpornosti na trombolizu. Osim stvaranja TXA2, aktivacija trombocita potiče konformacijsku promjenu glikoproteinskog IIb/IIIa receptora. Jednom aktiviran, ovaj receptor razvija visok afinitet za von Wilebrandtov faktor (vWF) i fibrinogen. Budući da su vWF i fibrinogen multivalentne molekule, mogu se vezati istovremeno na dva trombocita, što dovodi do unakrsnog povezivanja i združivanja trombocita. Kaskada koagulacije pokreće se izlaganjem tkivnog faktora u oštećenim stanicama endotela na mjestu puknuća plaka. Pri tome dolazi do aktivacije faktora VII i X, što u konačnici dovodi do pretvorbe protrombina u trombin, koji zatim pretvara fibrinogen u fibrin. S vremenom dolazi do formacije ugruška koji sadrži agregate trombocita i fibrinske niti (194,205).

Povećani rizik za akutni STEMI imaju pacijenti s višestrukim faktorima rizika, oni s nestabilnom i Prinzmetalovom anginom. U rijetkim slučajevima, STEMI može nastati zbog okluzije koronarne arterije uzrokovane koronarnom embolijom, kongenitalnim abnormalnostima, koronarnim spazmom te raznim poremećajima koagulacije i sistemskim upalnim bolestima (vaskulitisi). Opseg oštećenja miokarda uzrokovanog koronarnom okluzijom ovisi o području koje opskrbljuje zahvaćena krvna žila, o trajanju koronarne okluzije i o tome ostaje li potpuno okludirana, količini krvi u zahvaćenom tkivu koja dolazi od kolateralnih krvnih žila, potražnji za kisikom područja miokarda zahvaćenog okluzijom, domaćim čimbenicima koji mogu proizvesti ranu trombolizu i adekvatnosti perfuzije u zoni infarkta kada je obnovljen protok u okludiranoj epikardijalnoj koronarnoj arteriji (1,190-194,205).

2.2.3. Klinička prezentacija

Kod oko polovice bolesnika s akutnim STEMI postoji predisponirajući faktor poput pretjeranog fizičkog napora ili emocionalnog stresa. Iako STEMI može započeti u bilo koje doba dana ili noći, javlja se češće u jutarnjim satima. Bol je najčešći simptom. Ona je duboka i visceralna. Bolesnici je često opisuju kao težinu, stiskanje, gnječenje, probadanje ili pečenje. Bol je slična angini pektoris, ali je teža i dugotrajnija. Lokalizirana je u sredini prsnog koša i/ili epigastriju, a povremeno se širi u ruke. Manje česta mjesta iradijacije su trbuh, leđa, donja čeljust i vrat. Često se mjesto boli nalazi ispod ksifoidnog nastavka prsne kosti, što bolesnici nerijetko pripisuju probavnim smetnjama. Bol može biti praćena slabošću, znojenjem, mučninom, povraćanjem i anksioznošću. Može započeti kada je pacijent u mirovanju, ali kad počne tijekom napora obično se ne povlači s prestankom aktivnosti, za razliku od angine pektoris. Diferencijalno dijagnostički, bol kod akutnog STEMI-a može simulirati bol kod akutnog perikarditisa, plućne embolije, akutne disekcije aorte, kostohondritisa i gastrointestinalnih smetnji. Međutim, bol nije jednako prisutna u svih bolesnika s akutnim STEMI. Udio bolesnika bez bolova ili s atipičnim tegobama veći je kod dijabetičara i žena, a povećava se s godinama. Kod starijih osoba, STEMI se može klinički prezentirati kao iznenadan napadaj otežanog disanja, što može napredovati do plućnog edema. Ostale manje uobičajene prezentacije, sa ili bez boli, uključuju nagli gubitak svijesti, smetenost, osjećaj duboke slabosti, pojavu aritmije, dokaz periferne embolije ili samo neobjašnjivi pad arterijskog tlaka (1,190,193,194,205).

2.2.4. Fizikalni nalaz

Većina pacijenata je zabrinuta i nemirna te pokušava ublažiti bolove namještanjem u krevetu. Često se javlja bljedilo povezano sa znojenjem i hladnoćom ekstremiteta. Kombinacija bolova u prsima duljih od 30 minuta i preznojavanja snažno upućuje na STEMI. Iako mnogi pacijenti imaju normalan puls i krvni tlak unutar prvog sata, otprilike jedna četvrtina bolesnika s lokalizacijom prednjeg infarkta miokarda ima manifestacije hiperaktivnosti simpatičkog živčanog sustava (tahikardija i/ili hipertenzija), a najviše do jedne polovine s inferiornom lokalizacijom pokazuju parasimpatičku hiperaktivnost (bradikardija i/ili hipotenzija). U većine bolesnika sa transmuralnim infarktom sistolički tlak smanjuje se za

oko 10 do 15 mmHg. U prvim danima bolesti, kod bolesnika s infarktom prednje srčane stijenke može se pojaviti abnormalno sistoličko pulsiranje uzrokovano diskinetskim ispupčenjem infarktom zahvaćenog miokarda, a onda može nestati. Ostali fizički znakovi ventrikularne disfunkcije su četvrti (S4) i treći (S3) ton, smanjen intenzitet zvuka prvog (S1) i paradoksalno cijepanje drugog (S2) tona. Mogu se javiti mezositolički ili apikalni sistolički šum zbog disfunkcije mitralnog aparata te perikardijalno trenje kod bolesnika s transmuralnim STEMI. Karotidni puls može biti smanjen zbog reduciranog udarnog volumena. Tijekom prvog tjedna može biti povišena tjelesna temperatura (205).

2.2.5. Dijagnostički pristup

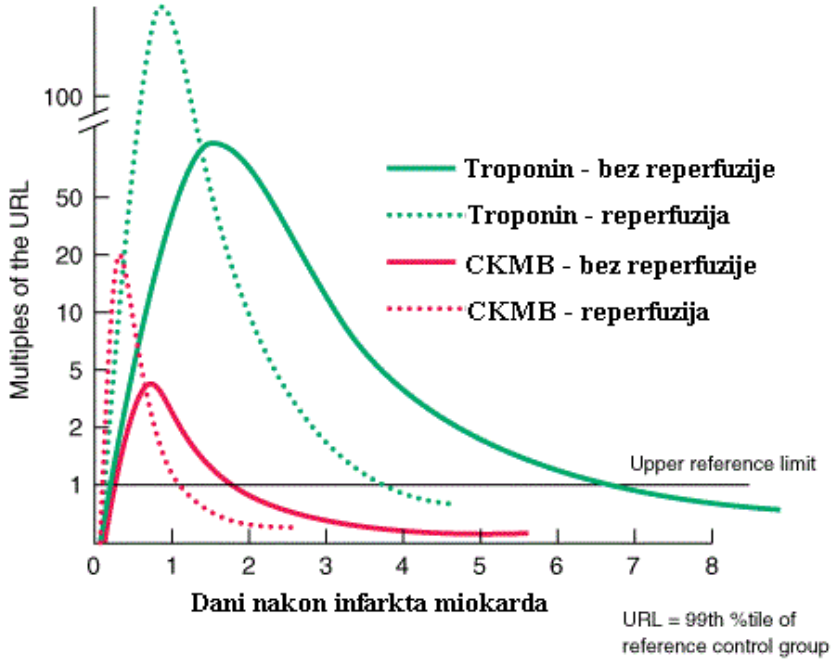
U dijagnostici akutnog STEMI koriste se EKG, serumske vrijednosti srčanih biomarkera i slikovne metode (1,190,193,194,205).

2.2.5.1. Elektrokardiografija

Većina bolesnika s akutnim STEMI razvija serijske EKG promjene (1,193,194,205). EKG monitoring treba započeti što je prije moguće kod svih bolesnika sa sumnjom na akutni infarkt miokarda u cilju postavljanja dijagnoze te otkrivanja i liječenja po život opasnih aritmija. Pojava ST-elevacije u području J-točke u najmanje 2 susjedna odvoda (u odvodima V2-V3 ≥1.5-2 mm (muškarci/žene) i/ili ≥1 mm u drugim prekordijalnim ili odvodima s udova) smatra se dijagnostički značajnom.Većina pacijenata će u EKG-u razviti i Q zubce. Prisutnost LBBB-a, ritma elektrostimulatora, Brugadinog sindroma i nekih drugih poremećaja, može otežati interpretaciju evidetnih promjena ST-spojnice. No, pojava novonastalog LBBB-a, uz kliničku sliku i laboratorijske znakove nekroze, definitivno govori u prilog infarkta miokarda. Vještina interpretacije EKG-a je od neobične važnosti budući da se njime mogu precizno odrediti različite lokalizacije infarkta. Primjerice, infarkt miokarda posteriorne stijenke (opskrbno područje RCA i LCX) dovodi do depresije ST-spojnice u V1-V2 i elevacije u V7-V9 prekordijalnim odvodima. Opstrukcija LMCA dovodi do depresije ST-spojnice u većini odvoda te elevaciju u aVR odvodu.

2.2.5.2. Kardioselektivni enzimi

Tijekom akutnog infarkta miokarda nekrotični srčani mišić ispušta veliku količinu proteina koji se zovu srčani biljezi. Razina ukupnog CK raste unutar 4 do 8 sati, a općenito se vraća na normalu tijekom 48 do 72 sata. Važan nedostatak mjerenja ukupnog CK je njegov nedostatak specifičnosti za STEMI, budući da može biti povišen kod mišićne ozljede druge etiologije (intramuskularna injekcija, skeletne mišićne bolesti – trauma, konvulzije, mišićne distrofije, miopatije i polimiozitis, električna kardioverzija, hipotireoza). Mjerenje MB izoenzima CK (MB-CK) ima prednost u odnosu na ukupan CK budući da nije prisutan u značajnim koncentracijama u ekstrakardijalnom tkivu i zato je bitno određeniji. Međutim, kardiokirurški zahvati, miokarditis i električne kardioverzije često mogu rezultirati povišenom serumskom razinom MB-CK. MB-CK >5-10% (ovisno o laboratorijskoj tehnici) ukupnog CK upućuje na infarkt miokarda prije nego li muskuloskeletno oštećenje. Određivanje kardioselektivnih troponina T (cTnT, *engl. cardiac troponin T*) i troponina I (cTnI, *engl. cardiac troponin I*) je od velike dijagnostičke važnosti i smatraju se preferiranim biokemijskim markerima za infarkt miokarda. Mogu se povećavati za više od 20 puta iznad gornje referentne vrijednosti u bolesnika s akutnim STEMI. Određivanje srčanih troponina je posebno vrijedno kada postoji klinička dvojba na ozljedu skeletnih mišića ili mali infarkt miokarda koji mogu biti ispod granice detekcije za CK i MB-CK mjerenja. Razine cTnI i cTnT mogu ostati povišene tijekom 10 do 14 dana nakon STEMI pa i više. Iako je odavno poznato da ukupna količina proteina korelira s veličinom infarkta, vršna koncentracija proteina korelira slabo s veličinom infarkta. Rekanalizacija začepljene koronarne arterije (bilo spontano, mehaničkim ili farmakološkim sredstvima) uzrokuje brži i veći porast vršne koncentracije kardioselektivnih enzima (8 do 12 sati nakon reperfuzije) (slika 2.2.5.2-1.) (1,190,192-194,205).



Slika 2.2.5.2-1. *Dinamika serumskih vrijednosti srčanih biomarkera (cTnT, CK-MB) u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda. Preuzeto i modificirano iz (192).*

Za potrebe potvrđivanja dijagnoze infarkta miokarda, serumske razine srčanih biljega treba mjeriti pri prijemu, barem 6-9 sati nakon prijema te 12 do 24 sata nakon prijema ako je dijagnoza dvojbena. Nespecifična reakcija oštećenja miokarda može se očitovati polimorfonuklearnom leukocitozom, koja se pojavljuje u roku od nekoliko sati nakon pojave boli i traje 3 do 7 dana. Sedimentacija eritrocita raste sporije od leukocita, najviša je u prvom tjednu, a ponekad ostane povišena 1 ili 2 tjedna (205).

2.2.5.3. Slikovne metode

Ehokardiografski verificirani poremećaji kontraktiliteta/pokretljivosti srčane stijenke su gotovo univerzalno prisutni kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Iako je ponekad teško ehokardiografski razlikovati poremećaj kontraktiliteta uslijed akutne ishemije i onog zbog stvaranja ožiljka nakon preboljelog infarkta, jednostavnost i sigurnost postupka čini ga prilično korisnim u odabiru potencijalnih kandidata za reperfuzijsku terapiju (fibrinolizu ili

PCI). Ehokardiografska evaluacija služi za procjenu funkcije lijeve klijetke koja je prognostički značajna, otkrivanje infarkta desne klijetke, ventrikularne aneurizme, perikardijalnog izljeva i tromba u lijevom ventriklu. Osim toga, ehokardiografijom uz primjenu Color Dopplera možemo otkriti i kvantificirati defekt ventrikulskog septuma i mitralnu regurgitaciju, dvije ozbiljne komplikacije koje se mogu pojaviti u akutnom STEMI (194,205).

Nekoliko radionuklidnih slikovnih metoda dostupno je za evaluaciju bolesnika sa sumnjom na akutni STEMI. Međutim, ove dijagnostičke metode koriste se rjeđe nego ehokardiografija zbog svoje nedostupnosti, nepraktičnosti, nedostatka osjetljivosti i specifičnosti. Perfuzijska scintigrafija miokarda, upotrebom radiofarmaka 201-Tl ili 99mTc-sestamibija, koji se distribuiraju adekvatno protoku krvi i koncentriraju u vijabilnom miokardu, otkriva nedostatke (tzv. hladne točke) kod većine bolesnika tijekom prvih nekoliko sati nakon razvoja infarkta. Međutim, iako se radi o vrlo osjetljivoj metodi, ona ne može razlikovati akutne infarkte od kroničnih ožiljaka i time nije specifična za dijagnozu akutnog infarkta miokarda. Radionuklidna ventrikulografija, koristeći obilježene eritrocite sa 99mTc, često pokazuje poremećaje motiliteta i smanjenje frakcije izbacivanja. Ima ulogu u hemodinamskoj procjeni kod infarkta desne klijetke. No, ova tehnika je također nespecifična budući da i druge abnormalnosti, osim infarkta miokarda, utječu na radionuklidni ventrikulogram (194,205).

2.2.6. Terapija

Rano započinjanje reperfuzijske terapije je od ključne važnosti u liječenju bolesnika s akutnim STEMI. U bolesnika s kliničkom prezentacijom unutar 12 sati od pojave simptoma, perzistentnom ST-elevacijom ili pojavom LBBB-a, neophodna je hitna mehanička (PCI) ili farmakološka reperfuzija. Također, generalni je stav da primarnu PCI treba razmotriti kod svih pacijenata s kliničkim i/ili elektrokardiografskim dokazom ishemije miokarda, čak i u slučajevima ukoliko su simptomi počeli prije više od 12 h, kao i ukoliko nije jasno kada su počeli simptomi. Benefit primarne PCI u odnosu na fibrinolitičku terapiju postoji osobito ako do započinjanja PCI ne treba više od 120 minuta od prvog medicinskog kontakta (193,206).

Kao i u drugim smjernicama, postoje tri klase preporuka i razine dokaza za revaskularizaciju miokarda, odnosno PCI donesenih od strane ESC-a (193) i to slijedom:

1) Klasa preporuka:

I. Dokazi i/ili opća suglasnost da je neki dijagnostički postupak/terapija/procedura uporabljiv i učinkovit;

II. Proturječni dokazi i/ili mišljenja o uporabljivosti/učinkovitosti terapije;

IIa. Dokazi/mišljenja govore u prilog uporabljivosti/učinkovitosti;

IIb. Uporabljvost/učinkovitost je na temelju dokaza/mišljenja manje sigurna;

III. Dokazi i/ili opća suglasnost je da neki dijagnostički postupak/terapija/procedura nije uporabljiv/učinkovit i u nekim slučajevima može biti škodljiv.

2) Razina dokaza:

A. Podaci iz više randomiziranih kliničkih pokusa ili meta analiza;

B. Podaci iz jednog randomiziranog kliničkog pokusa ili velikih nerandomiziranih studija;

C. Suglasnosti stručnjaka i/ili malih studija, retrospektivne studije i registri.

U skladu s navedenim, u Tablici 2.2.6-3. prikazane su preporuke za reperfuzijsku terapiju u bolesnika s akutnim STEMI (193).

Tablica 2.2.6-1. Preporuke za reperfuzijsku terapiju u akutnom STEMI

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Reperfuzijska terapija je indicirana kod svih pacijenata sa simptomima koji traju <12h i s perzistentnom elevacijom ST segmenta ili s (vjerojatnim) novim LBBB.	I	A
Reperfuzijska terapija (poželjno primarna PCI) je indicirana ako postoje dokazi o ishemiji koja je u tijeku, iako su simptomi možda počeli >12h ranije ili ako se bol i promjene u EKG-u mjenjanju.	I	C
Reperfuzijska terapija s primarnom PCI može se razmotriti kod stabilnih pacijenata koji se javljaju 12-24h nakon početka simptoma.	IIb	B
Rutinska PCI potpuno okludirane arterije >24h nakon početka simptoma kod stabilnih pacijenta bez znakova ishemije (bez obzira da li je fibrinoliza data ili ne) nije preporučljiva.	III	A

EKG – elektrokardiogram; LBBB – blok lijeve grane; PCI – perkutana koronarna intervencija; STEMI – infarkt miokarda s ST-elevacijom. Preuzeto i modificirano iz (193).

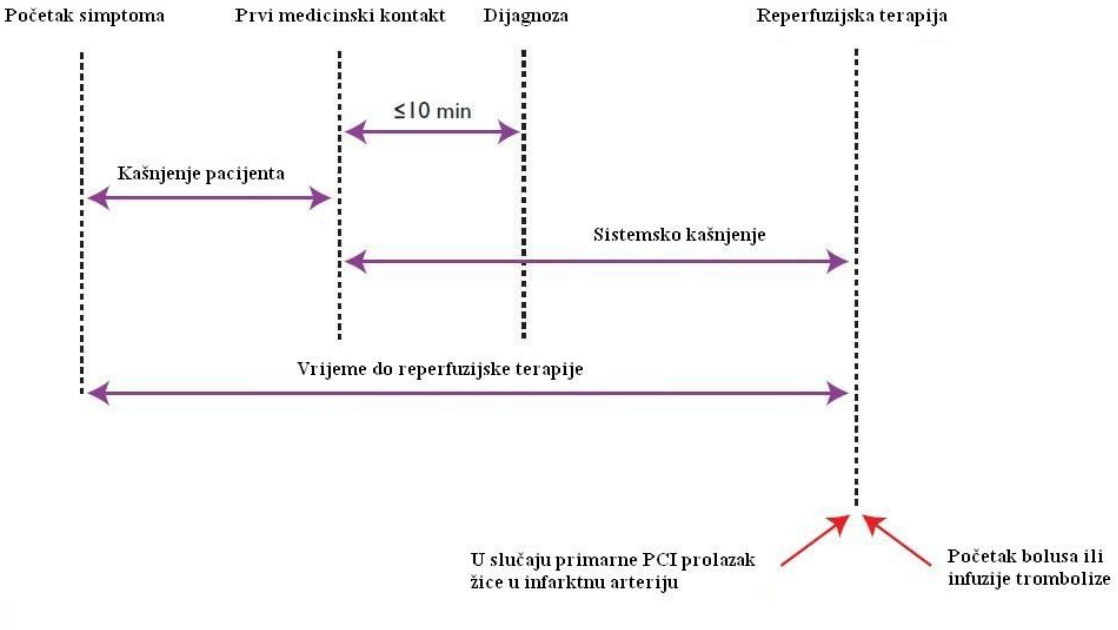
Kašnjenje u pravovremenom liječenju odvija se na nekoliko razina (slika 2.2.6-1.) (193), i to:

1) Kašnjenje pacijenta, tj. vremenski period od pojave simptoma i prvog medicinskog kontakta. Da bi se umanjilo kašnjenje pacijenta, javnost bi trebalo educirati kako prepoznati uobičajene simptome akutnog infarkta miokarda i pravovremeno pozvati hitnu medicinsku pomoć (HMP). Naročito je bitno educirati bolesnike s otprije poznatom KV bolešću i njihove obitelji;

2) Kašnjenje između prvog medicinskog kontakta i postavljanja dijagnoze, tj. vrijeme do prvog EKG-a. Suvremene smjernice predlažu da ono bude maksimalno do 10 minuta;

3) Kašnjenje između prvog medicinskog kontakta i reperfuzijske terapije. Ono je pokazatelj kvalitete zdravstvene usluge i prediktor ishoda. Lakše se modificira organizacijskim mjerama, nego kašnjenje pacijenta. Ako je reperfuzijska terapija primarna PCI, treba biti učinjena u roku od 90 minuta ili 60 minuta (u visokorizičnim slučajevima velikih anteriornih infarkta s ranom prezentacijom i/ili dva sata od početka simptoma). Ukoliko je reperfuzijska terapija fibrinoliza, treba biti učinjena u roku od 30 minuta;

4) Iz perspektive pacijenta, kašnjenje između početka simptoma i reperfuzijske terapije najznačajnije je te ga treba smanjiti što je više moguće s obzirom na to da se reflektira na ukupno ishemijsko vrijeme.



Slika 2.2.6-1. *Komponente kašnjenja u bolesnika s akutnim STEMI i idealni vremenski intervali za intervenciju. PCI – perkutana koronarna intervencija; STEMI – infarkt miokarda s ST-elevacijom. Preuzeto i modificirano iz (193).*

Služba HMP ima bitan značaj u tretiranju bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Trebala bi služiti ne samo za transport bolesnika, već i kao mjesto za postavljanje inicijalne dijagnoze, trijaže i liječenja. Predhospitalna dijagnoza, trijaža i inicijalno liječenje u HMP je dovelo do češće upotrebe reperfuzijske terapije, umanjenja kašnjenja i boljih kliničkih ishoda. Također, transport bolesnika kolima HMP omogućava pravovremenu dijagnozu i liječenje srčanog zastoja. Kvaliteta liječenja ponajprije ovisi o osposobljenosti ekipe HMP za prepoznavanje simptoma akutnog infarkta miokarda i za pravovremenu primjenu terapije (kisik, ublažavanje boli) i pružanje osnovne pomoći. Sva kola HMP trebala bi biti opremljena EKG aparatima, defibrilatorima i bar jednom obučenom osobom za naprednu životnu potporu. Postoje dokazi da, čak, i dobro obučeno paramedicinsko osoblje može efikasno dijagnosticirati akutni infarkt miokarda i omogućiti pravovremenu reperfuziju (193,207). No,

ključna strategija liječenja bolesnika s akutnim STEMI trebala bi se temeljiti na umreženju bolnica s različitim stupnjem tehnologije i efikasne službe hitne pomoći (193,208-213). Cilj ovog umreženja je pružanje optimalnog liječenja uz minimiziranje kašnjenja radi poboljšanja ishoda bolesti. Glavne postavke, odnosno karakteristike takve mreže su:

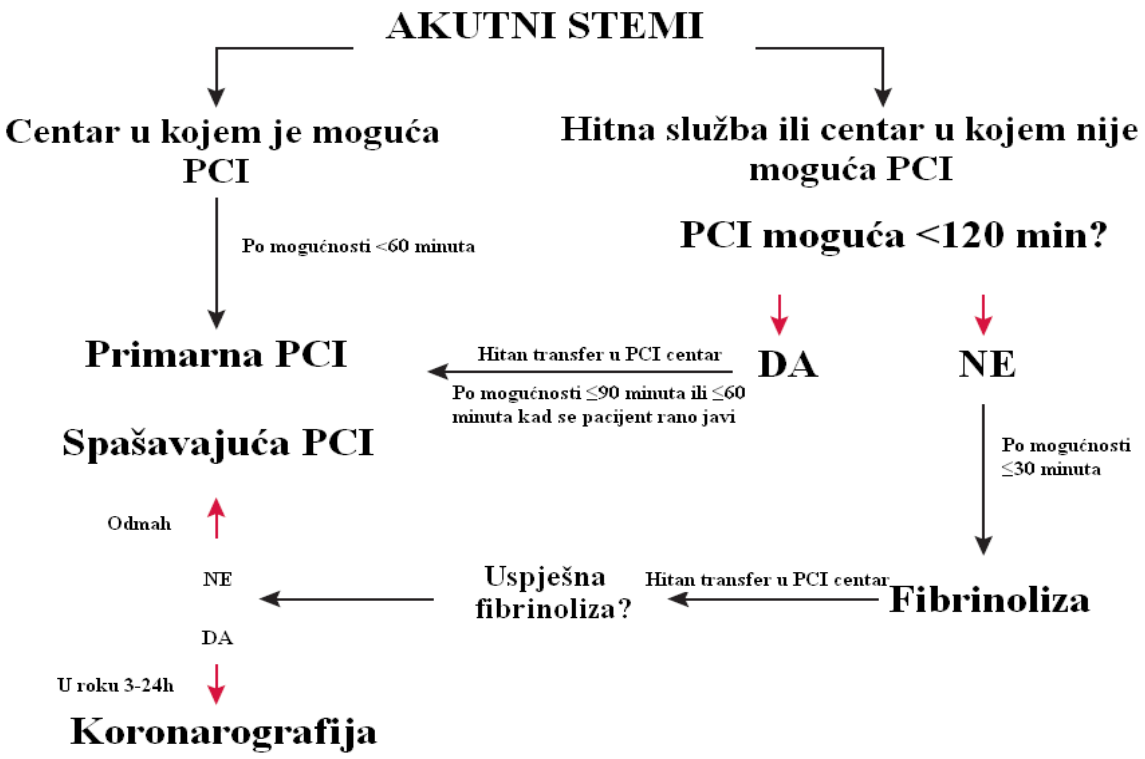
1) Jasno definiranje geografske zone odgovornosti;

2) Prehospitalna trijaža pacijenata s akutnim STEMI u kolima HMP i transport u adekvatne centre omogućava zaobilaženje bolnica koje nisu u mogućnosti izvesti primarnu PCI u okviru vremenskih ograničenja;

3) Po prijemu u odgovarajuću bolnicu pacijenta treba odmah i direktno proslijediti u salu za katetrizaciju;

4) U ustanovama koje nemaju mogućnosti izvedbe PCI, obučeno osoblje mora pacijente odgovarajuće zbrinuti i monitorirati, dok čekaju transport u PCI centar.

Dakle, u optimalnim uvjetima bolesnik zove centralni broj hitne službe po pojavi bolova u prsima (slika 2.2.6-2). Tada se šalje vozilo HMP s osobljem obučenim da interpretira EKG. Ako se na EKG-u registrira ST-elevacija ili novi LBBB, obavještava se najbliža PCI bolnica o očekivanom vremenu dolaska pacijenta. Tijekom prijevoza priprema se sala za kateterizaciju, okuplja osoblje i ukoliko je to neophodno pacijent se direktno prevozi u salu za kateterizaciju (zaobilazeći bolničku hitnu službu i koronarnu jedinicu). Ovaj scenarij najbolje se postiže u regionalnoj mreži s jednim većim PCI centrom okruženim s nekoliko PCI bolnica i jednim sustavom službe hitne medicine. Takve regionalne meže moraju imati jasno definirane i usklađene protokole za pacijente s akutnim STEMI. Obrada pacijenta po prijemu u bolnicu mora biti izuzetno brza, naročito postavljanje dijagnoze i ordiniranje fibrinolitičke terapije ili primarne PCI. Kandidati za primarnu PCI trebaju biti direktno transportirani u salu za kateterizaciju, dok kandidati za fibrinolizu moraju biti tretirani u predhospitalnim uvjetima, u hitnoj službi ili koronarnoj jedinici (193).

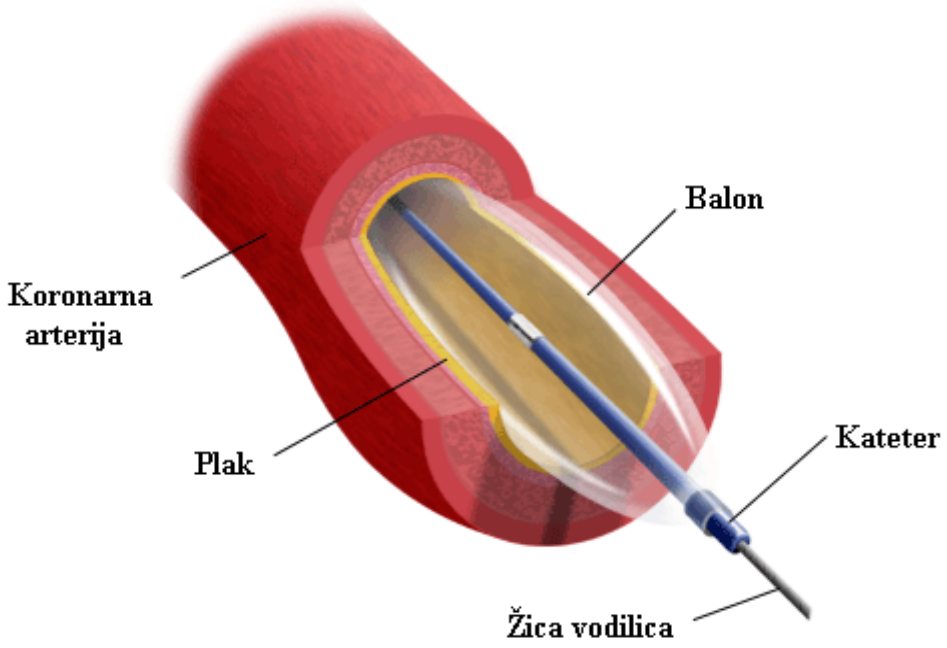


Slika 2.2.6-2. *Predhospitalno i rano hospitalno liječenje, reperfuzijske strategije u okviru 24h od prvog medicinskog kontakta. PCI – perkutana koronarna intervencija; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom. Preuzeto i modificirano iz (193).*

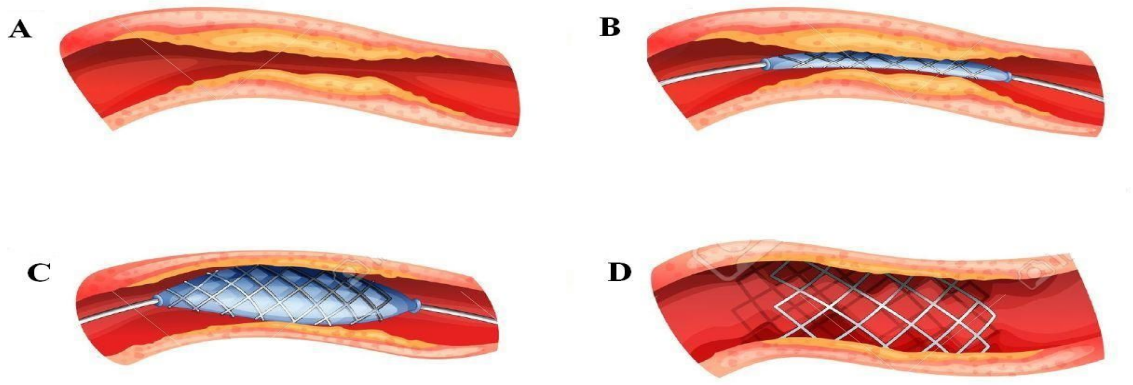
2.2.6.1. Primarna PCI

Posljednja dva desetljeća 20. stoljeća obilježena su spektakularnim razvojem i eksplozijom invazivnih intervencijskih kardioloških zahvata, posebno u liječenju koronarne bolesti i akutnog infarkta miokarda. To podrazumijeva izvođenje PCI u koju spada perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA, *engl. percutaneous transluminal coronary angioplastic*) sa ili bez postavljanja stenta (1,214). Sve do 1977. g. jedina metoda liječenja obstruktivne koronarne bolesti srca bila je kardiokirurška revaskularizacija pomoću CABG-a. Tehnika navedenog zahvata sastoji se u premoštenju suženih ili u potpunosti okludiranih koronarnih arterija upotrebom unutarnje torakalne arterije, radijalne arterije, gastroepiploične arterije ili velikih vena nogu. U rujnu 1977.g. dr. Andreas Gruentzig izveo je prvu PTCA na budnom bolesniku u Sveučilišnoj bolnici u Zurich-u. Zahvat se sastojao od perkutanog

uvođenja tankog balona u stenozu koronarne arterije putem posebnog vodećeg katetera i širenja suženog mjesta napuhavanjem balona. Od te godine, kada je PTCA uvedena u kliničku praksu, tehnološki napredak, posebice uvođenje intrakoronarnih stentova i nagomilano iskustvo operatera, omogućilo je široku primjenu te tehnike u liječenju koronarne bolesti (214,215). Tehnika PTCA sastoji se od mehaničke revaskularizacije ili proširenja - dilatacije potpuno okludirane ili značajno sužene koronarne arterije ili premosnice, te kod >80% bolesnika s intraluminalnom ugradnjom mrežaste potpornice (intrakoronarni stent) na mjestu intervencije čija je glavna uloga održavanje lumena krvne žile trajno otvorenim i što većim. Zahvat se izvodi perkutanom punkcijom femoralne, radijalne ili brahijalne arterije. Žičana vodilica umeće se u veliku perifernu arteriju i pod fluoroskopskom kontrolom uvodi do odgovarajućeg koronarnog ušća. Nakon sondiranja oboljele koronarne arterije vodećim kateterom, specijalnom dilatacijskom žicom prođe se kroz suženje ili totalnu okluziju te se po njoj uvede balonski kateter određena promjera, čijim se napuhavanjem suženje ili okluzija proširi ili u cijelosti ukloni, s posljedičnom restitucijom krvotoka u pefuzijskom području ishemične regije miokarda (slike 2.2.6.1-1. i 2.2.6.1-2.) (214).



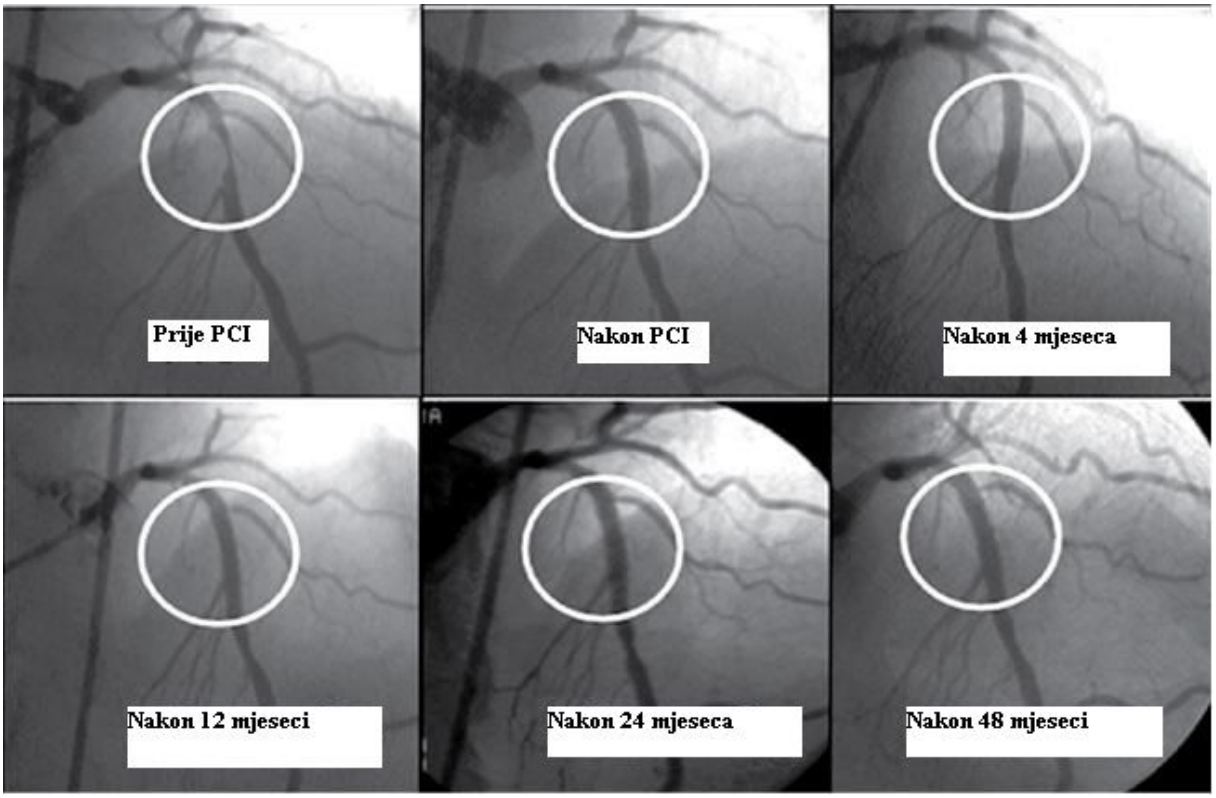
Slika 2.2.6.1-1. *Prikaz opreme za kateterizaciju koja se sastoji od žice vodilice, katetera i balona. Preuzeto i modificirano sa http://www.cedars-sinai.edu.*



Slika 2.2.6.1-2. *Prikaz intervencije na signifikantno suženoj koronarnoj arteriji. A – stenozirana arterija; B – prolazak kateterom kroz područje stenoze; C – dilatacija balonom; D – postavljanje stenta. Preuzeto i modificirano sa http://galleryhip.com/angioplasty-stent.html.*

PTCA povećava intraluminalni promjer koronarne arterije na nekoliko mogućih načina: kompresijom aterosklerotskog plaka, ograničenim lokaliziranim lomljenjem plaka, rastezanjem kontralateralne zdrave stijenke arterije kod ekscentričnih plakova, proširenjem cirkumferencije lumena rastezanjem stijenki arterije s minimalnom kompresijom – utiskivanjem plaka u stijenku i kombinacijom lokaliziranog loma plaka s ograničenom disekcijom lumena. Mjerila uspješnosti PTCA su: angiografska – rezidualna stenoza <20% uz TIMI (tromboliza u infarktu miokarda, *engl. thrombolysis in myocardial* infarction) III protok, proceduralna – izostanak periproceduralnih komplikacija i komplikacija tijekom hospitalizacije (smrt, akutni infarkt miokarda, potreba za hitnim CABG-om, cerebrovaskularni incident, komplikacije na mjestu arterijske punkcije – krvarenje, okluzija, disekcija, pseudoaneurizma, arterijsko-venska fistula, kontrastnim sredstvom uzrokovano zatajenje bubrega) i klinička – trajni prestanak simptoma ishemije uz objektivizaciju nestanka ili poboljšanja miokardijalne ishemije, prestanak pektanginoznih tegoba te trajno poboljšanje u trajanju od najmanje 6 mjeseci (slika 2.2.6.1-3.). Budući da je akutni infarkt miokarda posljedica naglog prestanka miokardijalne perfuzije, najčešće kao posljedica aterosklerotsko-trombotičke okluzije veće epikardijalne koronarne arterije, primarna PCI s ugradnjom stenta

kod više od 90% bolesnika predstavlja vrlo učinkovitu metodu ponovnog uspostavljanja normalne koronarne perfuzije (214).



Slika 2.2.6.1-3. *Uspješnost primarne PCI u periodu od 48 mjeseci nakon akutnog infarkta miokarda sa ST-elevacijom. Preuzeto i modificirano iz (218).*

Kod više od 90% bolesnika postiže se cilj reperfuzijske terapije – angiografski TIMI III protok ili potpuno normalna miokardijalna perfuzija. Randomizirana klinička ispitivanja u praćenju bolesnika s ugrađenim stentom u akutnom infarktu miokarda dokazala su značajno smanjenje broja reintervencija na istoj arteriji u usporedbi s bolesnicima kojima je rađena samo balonska angioplastika. Uspješnu kliničku primjenu intervencijskih metoda omogućio je i razvoj novih lijekova koji su prevenirali akutnu ili subakutnu trombozu tijekom intervencije. Da bi se izbjegla ta ozbiljna komplikacija, svi bolesnici s akutnim infarktom miokarda prije planirane intervencije na koronarnim arterijama moraju primiti antiagregacijsku i antikoagulantnu (ev. i trombolitičku) terapiju kako je opisano u nastavku teksta (193,214).

Primarna PCI definira se kao hitna PCI kod pacijenata koji nisu prethodno dobili fibrinolitičku terapiju. Kako je već navedeno, provodi je iskusni tim koji se sastoji od intervencijskih kardiologa i ostalog osoblja koje mora biti dobro obučeno. To znači da samo one bolnice koje imaju program interventne kardiologije dostupan 24/7 trebaju raditi primarnu PCI kao rutinski oblik liječenja. Zabilježen je niži mortalitet kod pacijenata kojima je učinjena primarna PCI u centrima u kojima se izvodi veliki broj ovih procedura (188). Primarna PCI je efikasna u uspostavljanju i očuvanju protoka kroz koronarnu arteriju i nema toliki rizik od krvarenja kao fibrinoliza. Randomizirane kliničke studije uspoređivale su hospitalno ordiniranje fibrinolize i primarnu PCI i dokazale su više puta da je primarna PCI superiornija u odnosu na hospitalnu fibrinolizu (217-220). U Tablici 2.2.6.1-1. jasno su prikazane preporuke ESC-a za izvođenje primarne PCI (193).

Tablica 2.2.6.1-1. Primarna PCI: indikacije i aspekti procedure u akutnom STEMI

Preporuke	**Klasa preporuka**	**Nivo dokaza**
Indikacije za primarnu PCI.		
Primarna PCI je preporučljivija reperfuzijska terapija u odnosu na fibrinolizu, ako je izvodi iskusan tim unutar 120 minuta od prvog medicinskog kontakta.	I	A
Primarna PCI je indicirana za pacijente s teškim akutnim popuštanjem srca ili kardiogenim šokom, osim ako očekivano kašnjenje vezano za PCI nije veliko, a pacijent se javlja brzo nakon početka simptoma.	I	B
Aspekti procedure za primarnu PCI.		
Plasiranje stenta je preporučljivije (u odnosu na samu balon angioplastiku) za primarnu PCI.	I	A
Primarna PCI bi trebala biti ograničena na ciljanu krvnu žilu. Izuzetak je stanje kardiogenog šoka i stalne ishemije nakon PCI pretpostavljene ciljane krvne žile.	IIa	B
Ako proceduru radi iskusan stručnjak za radijalni pristup, radijalni pristup bi trebao biti poželjniji.	IIa	B
Ako pacijent nema kontraindikacije za prolongiranu DAPT (indikacije za oralnu antikoagulaciju, ili proračunat dugoročni rizik od krvarenja), DES bi trebao biti poželjniji od BMS.	IIa	A

BMS – metalni stent; DAPT – dvojna antiagregacijska terapija; DES – stent sa oslobađanjem lijeka; PCI – perkutana koronanrna intervencija; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom. Preuzeto i modificirano iz (193).

Oko 50% pacijenata s akutnim STEMI ima značajnu višežilnu bolest. U toku inicijalne intervencije treba tretirati jedino arteriju koja je odgovorna za infarkt. Trenutne smjernice ne opravdavaju hitnu intervenciju lezija na ostalim koronarnim krvnim žilama koje nisu povezane s infarktom (193,221,222). Izuzetak su bolesnici u kardiogenom šoku s više značajnih stenoza ili vrlo nestabilnih lezija (angiografski znaci nestabilne lezije) te ukoliko perzistira ishemija i nakon PCI procedure na krvnoj žili sa tzv. „culprit" lezijom (lezija odgovorna za infarkt). Ipak, kod pacijenata koji imaju višežilnu bolest i kardiogeni šok, „non culprit" lezije koje nemaju značajno suženje, ne treba rutinski tretirati stentom (223).

Zbog potrebe za veoma potentnom antikoagulantnom i antitrombocitnom terapijom krvarenje je češće tijekom hitne PCI u komparaciji s elektivnom procedurom, što se naročito odnosi na arterijsko mjesto punkcije. Radijalni pristup smanjuje incidenciju krvarenja, posebno u akutnom koronarnom sindromu. RIVAL studija pokazala je da korištenje radijalnog pristupa smanjuje mortalitet u bolesnika s akutnim STEMI (224). Slični rezultati su dobiveni u RIFLE STEACS studiji (225). Ipak, RIVAL studija je pokazala da benefit od pristupa preko radijalne arterije zavisi od iskustva (vještine) samog operatera (intervencijskog kardiologa) (224). Kod primarne PCI, ugradnja stenta s otpuštanjem lijeka (DES, *engl. drug-eluting stent*) smanjuje rizik od ponovljene revaskularizacije u odnosu na metalni stent (BMS, *engl. bare-metal stent*) (226). Pacijent koji se priprema za primarnu PCI proceduru treba primiti dvojnu antiagregacijsku terapiju, kombinaciju aspirina i blokatora ADP-receptora, što je prije moguće i u dozama kako je navedeno u Tablicama 2.2.6.1-2., 2.2.6.1-3. i 2.2.6.1-4 (193).

Poželjno je da se aspirin aplicira oralno i sažvače, što osigurava kompletnu inhibiciju TXA2 zavisne agregacije trombocita, ali može biti primijenjen i intravenski kod pacijenata koji imaju problema s gutanjem (193). Primjena blokatora ADP-receptora je preporučena kao dodatak aspirinu kako je navedeno u Tablici 2.2.6.1-2. (193). Od blokatora ADP-receptora na raspolaganju su prasugrel, ticagrelor i klopidogrel. Primjena antikoagulantne terapije u bolesnika s akutnim STEMI i primarnom PCI je neizostavna, a uključuje primjenu nefrakcioniranog heparina (UFH, *engl. unfractioned* heparin) periproceduralno te enoksaparina ili bivalirudina postproceduralno (Tablica 2.2.6.1-2.), gdje je enoksaparin preporučen u nekoliko nerandomiziranih studija kao efikasniji u odnosu na UFH (193,227-229). Primjena GP IIb/IIIa inhibitora (abciximab, eptifibatid, tirofiban) kao dodatak u

primarnoj PCI ovisi o koronarografski procjenjenom stupnju tromboze koronarne arterije (193).

Tablica 2.2.6.1-2. Preporuke za antiagregacijsku i antikoagulacijsku terapiju kod izvođenja primarne PCI u akutnom STEMI

Preporuke	**Klasa preporuka**	**Nivo dokaza**
Antiagregacijska terapija		
Preporučen je aspirin per os ili i.v. ako oralna ingestija nije moguća.	I	B
Blokator ADP-receptora je preporučen kao dodatak aspirinu. Opcije su	I	A
• Prasugrel kod pacijenata bez klopidogrela, ako nema podataka o ranijem moždanom udaru/TIA-i, <75 godina.	I	B
• Tikagrelor	I	B
• Klopidogrel, po mogućnosti ako prasugrel ili tikagrelor nisu dostupni ili su kontraindicirani.	I	C
GP IIb/IIIa inhibitori trebali bi se razmotriti kao spašavajuća terapija ako postoji angiografski dokaz o masivnom trombu, sporom ili nikakvom protoku ili komplikacijama uz tromb.	IIa	C
Rutinska upotreba GP IIb/IIa inhibitora kao dodatka primarnoj PCI urađenoj s UFH može se razmotriti kod pacijenata koji nemaju kontraindikacije.	IIb	B
Pojačana upotreba GP IIb/IIIa inhibitora (vs. upotrebe u sali) može se razmotriti kod visokorizičnih pacijenata koji će se transportirati za primarnu PCI.	IIb	B
Opcije za GPIIb/IIIa inhibitore su:		
• Abciximab		A
• Eptifibatid (sa dvostrukim bolusom)		B
• Tirofiban (sa viokom dozom bolusa)		B
Antikoagulacija		
U primarnoj PCI mora se koristiti injektabilni antikoagulant.	I	C
Bivalirudin (sa upotrebom GPIIb/IIIa blokatora ograničenih za spašavajuću terapiju) je preporučljiviji u odnosu na UFH i GP IIb/IIIa blokatore.	I	B
Enoxaparin (sa ili bez rutinskog GPIIb/IIIa blokatora) može biti poželjniji u odnosu na UFH.	IIb	B
UFH sa ili bez rutinske upotrebe GP IIb/IIIa blokatora mora se koristiti kod pacijenata koji ne primaju bivalirudin ili enoxaparin.	I	C
Fondaparinux se ne preporučuje za primarnu PCI	III	B
Upotreba fibrinolize prije planirane PCI se ne preporučuje.	III	A

PCI – perkutana koronarna intervencija; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom; TIA – tranzitorna ishemijska ataka; UFH – nefrakcionirani heprain. Preuzeto i modificirano iz (193).

2.2.6.2. Fibrinolitička terapija

Fibrinoliza je značajan oblik liječenja, posebno u situacijama (mjestima) u kojima, u odgovarajućem vremenskom okviru, superiornija primarna PCI nije dostupna za pacijente s akutnim STEMI. Sukladno ESC preporukama navedenim u Tablici 2.2.6.2-1, fibrinolitička terapija preporučuje se u okviru 12 sati od početka simptoma kod bolesnika koji nemaju kontraindikacije te ukoliko primarnu PCI ne može učiniti iskusni tim u okviru 120 min. od prvog medicinskog kontakta (193). Preporučuje se primjena aspirina i klopidrogela s fibrin specifičnim preparatima (tenekteplaza, alteplaza, reteplaza).

Tablica 2.2.6.2-1. Preporuke za fibrinolitičku terapiju u akutnom STEMI

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Antitrombinska koterapija uz fibrinolizu		
Antikoagulansi se preporučuju kod bolesnika koji su liječeni fibrinolizom do revaskularizacije (ukoliko se ona izvrši) ili tijekom trajanja hospitalizacije, a do 8 dana. Antikoagulans može biti:	I	A
• enoksaparin i.v., nastavak s.c. (koristeći dolje opisani režim) (prednost u odnosu na UFH).	I	A
• UFH se daje u i.v. bolusu koji je korigiran prema tjelesnoj masi i u infuziji.	I	C
Kod bolesnika liječenih streptokinazom, fondaparinux se daje u i.v. bolusu, uz nastavak s.c. doze 24h poslije.	IIa	B
Transport u PCI centar nakon fibrinolize		
Indiciran za sve bolesnike nakon fibrinolize	I	A
Intervencije nakon fibrinolize		
Spašavajuća (rescue) PCI je indicirana ako je fibrinoliza bila neuspješna (rezolucija ST segmenta <50%).	I	A
Hitna PCI je indicirana u slučaju ponovne ishemije ili ako postoji dokaz o reokluziji nakon incijalno uspješne fibrinolize.	I	B
Hitna angiografija sa mogućnošću revakularizacije je indicirana kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom/šokom.	I	A
Angiografija s mogućnošću revaskularizacije (infarktne arterije) je indicirana nakon uspješne fibrinolize.	I	A
Optimalno vrijeme za angiografiju za stabilne bolesnike nakon uspješne trombolize: 3–24h	IIa	A

i.v. –intravenski; s.c. – subkutano; PCI – perkutana koronarna intervencija; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom; UFH – nefrakcionirani heparin. Preuzeto i modificirano iz (193).

2.2.6.3. Hospitalno liječenje

Nakon reperfuzijske terapije bolesnici s akutnim STEMI smještaju se u intenzivnu kardiološku ili koronarnu jedinicu. Kod svih bolesnika vrši se kontinuirani EKG monitoring aritmija i promjena ST segmenta najmanje 24h od pojave simptoma. Kada bolesnik napusti koronarnu jedinicu, monitoring se može nastaviti telemetrijski. Optimalnu dužinu boravka u koronarnoj jedinici treba odrediti individualno. Generalno, bolesnike liječene nekompliciranom uspješnom reperfuzijom treba zadržati u koronarnoj jedinici najmanje 24 sata, nakon čega se mogu premjestiti u poluintenzivnu njegu s monitoringom tijekom idućih 24-48 sati (193).

U posljednje vrijeme sve se više teži skraćenju duljine hospitalizacije (230,231). Rani otpust (unutar 72 sata) generalno je izvodljiv i siguran za niskorizične bolesnike sa STEMI bez komplikacija i uspješnom primarnom PCI, uz uvjet da im se osigura rana rehabilitacija i adekvatno praćenje (hospitalno ili ambulantno) (231-233). U tu skupinu spadaju bolesnici mlađi od 70 godina, sa ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula (EFLV) >45%, jednožilnom ili dvožilnom bolešću, uspješnom PCI i bez perzistentnih aritmija (232,233).

Nakon reperfuzije važno je prepoznati bolesnike s visokim rizikom za nastanak novih događaja (reinfarkt ili smrtni ishod) s ciljem njihovog sprječavanja. Klinički indikatori visokog rizika u akutnoj fazi su starija životna doba, tahikardija, hipotenzija, Killip klasa >1, infarkt prednjeg zida, prethodni infarkt, povišen ulazni kreatinin i prethodna srčana insuficijencija. Maligne aritmije, perzistentna bol u grudima i rana angina pri minimalnom naporu, također su povezani s lošijim ishodom (234-236).

Prema ESC smjernicama, pri prijemu svim bolesnicima treba učiniti laboratorijsku obradu markera metaboličkog rizika (ukupni kolesterol, LDL, HDL, trigliceride, GUK) i parametara bubrežne funkcije. Tijekom hospitalizacije treba procijeniti veličinu infarkta i funkciju lijevog ventrikula, obično ehokardiografski ili pomoću magnetske rezonance (MR). Ukoliko unatoč urađenoj angiografiji postoji sumnja na ishemiju, potrebno je nakon 4-6 tjedana učiniti ergometriju ili neku od slikovnih metoda (scintigrafija, dobutaminska stres-ehokardiografija, MR) (193). Iako skuplje, slikovne metode su preciznije i omogućavaju lociranje ishemije. Među njima, najvalidnije su scintigrafija i stres-ehokardiogarfija. MR ima visoku dijagnostičku točnost u procjeni transmuralne ekstenzivnosti ožiljka miokarda, ali

mogućnost detektiranja vijabilnosti i predikcije oporavka kontraktilnosti nije superiorna u odnosu na ostale slikovne tehnike (237). Disfunkcija lijevog ventrikula uslijed akutnog infarkta miokarda može nastati zbog nekroze, „ošamućenog“ vijabilnog miokarda u infarktnoj zoni, hiberniranog vijabilnog miokarda ili kombinacijom sva tri. Također, može nastati i zbog supraventrikularnih/ventrikularnih aritmija i valvularne disfunkcije. „Ošamućeni“ miokard oporavlja se tijekom dva tjedna od akutne ishemije ukoliko ona ne perzistira. Ukoliko se ishemija nastavi, tada „ošamućeni“ miokard postaje hibernirani i zahtijeva revaskularizaciju u cilju oporavka funkcije (193). Ovaj koncept je od najvećeg značaja za bolesnike s teško oštećenom funkcijom lijevog ventrikula nakon infarkta, kada se razmatra potreba za revaskularizacijom u cilju poboljšanja funkcije (npr. nakon uspješne fibrinolize). Bolesnici sa značajnom disfunkcijom vijabilnog miokarda vjerovatno imaju benefit od revaskularizacije miokarda i mogu pokazati poboljšanje u regionalnoj i globalnoj kontraktilnoj funkciji, simptomima, fizičkoj kondiciji i dugoročnoj prognozi (238).

Disfunkcija miokarda često se događa u akutnoj i subakutnoj fazi STEMI-a (193,239). Nakon uspješne revaskularizacije obično dolazi do brzog poboljašnja funkcije ventrikla. No, kod nekih bolesnika može doći do nastanka kronične srčane insuficijencije, naročito ukoliko se radilo o transmuralnom infarktu prednje stijenke ili, pak, o pojavi određenih aritmija. Klinički znaci srčane insuficijencije mogu biti dispneja, sinusna tahikaridja, galopni ritam, krepitacije te ehokardiografski verificirana dilatacija lijeve klijetke i sniženje EFLV-a. U pristupu bolesnicima s kroničnom srčanom insuficijencijom može pomoći određivanje natriuretskih peptida koji rastu kao odgovor na pojačano istezanje stijenke ventrikla. Njihova vrijednost u akutnoj srčanoj insuficijenciji koja prati infarkt miokarda je manje poznata, zbog naglih promjena u sistoličkoj i dijastoličkoj funkciji lijevog ventrikula koje prate infarkt miokarda i relativno dugog poluživota ovih peptida. Ne postoje definitivne granične vrijednosti kod bolesnika sa znacima i simptomima srčane insuficijencije u sklopu akutnog infarkta miokarda, a rezultate treba tumačiti u skladu s kliničkom slikom (240). Disfunkcija lijevog ventrikula je najjači pojedinačni prediktor mortaliteta od STEMI. Često postoji kombinacija sistoličke i dijastoličke disfunkcije. Srčana insuficijencija može se podijeliti prema Killipovoj klasifikaciji: klasa I – nema krepitacija i galopa, klasa II – plućna kongestija s krepitacijama na manje od polovine plućnih polja, sinusna tahikardija ili ritam galopa; klasa III – edem pluća s krepitacijama na više od polovice plućnih polja i klasa IV – kardiogeni šok. Ehokardiografija je glavno dijagnostičko sredstvo koje se koristi za procjenu funkcije i

volumena lijevog ventrikula, valvularne funkcije, stupnja oštećenja miokarda i uočavanje mehaničkih komplikacija. Pregled Color Dopplerom omogućava procjenu protoka, gradijenata, dijastoličke funkcije i tlaka punjenja. Radiološkom obradom toraksa procjenjuju se zastojne promjene te otkrivaju druga stanja poput pneumonije ili pleuralnog izljeva. Pristup bolesniku sa srčanom insuficijencijom podrazumijeva uzimanje detaljnih anamnestičkih podataka, uključujući prethodnu terapiju i fizikalni pregled s procjenom hemodinamskog statusa. Neophodno je prepoznati i liječiti poremećaje ritma, valvularne disfunkcije, postinfarktnu ishemiju i hipotenziju. Komorbiditeti, poput infekcije, bolesti pluća, poremećaja bubrežne funkcije, dijabetesa, anemije i drugih poremećaja u laboratorijskim nalazima, često doprinose ukupnoj kliničkoj slici (193,239). Terapija akutne srčane insuficijencije provodi se sukladno ESC smjernicama (188,239), i to:

1) U blagoj srčanoj insuficijenciji (Killip klasa II) i.v. diuretici Henleove petlje i/ili i.v. nitrati su često korisni u smanjenju prethodnog opterećenja (preload) i ublažavanju kongestije i dispneje. Hipotenziju treba liječiti da bi se spriječila daljnja dekompenzacija. ACE inhibitori/ARB i antagonisti aldosterona smanjuju dispneju, ublažavaju proces remodeliranja, povećavaju preživljavanje i mogu se dati u ranoj fazi ako nema hipotenzije, hipovolemije i poremećaja bubrežne funkcije;

2) U srednje teškoj srčanoj insuficijenciji s edemom pluća (Killip klasa III) i.v. primjena morfija smanjuje dispneju i ublažava uznemirenost. Intravenski diuretici Henleove petlje i/ili i.v. vazodilatatori su indicirani kod bolesnika koji nisu hipotenzivni (sistolički tlak >90mmHg). Neinvazivna ventilacija s kontinuiranim pozitivnim tlakom je efikasna u liječenju edema pluća kod bolesnika koji toleriraju aparat. Endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija je potrebna kod bolesnika s hipoksijom i hiperkapnijom zbog iscrpljenosti respiratornog sustava. Prema vrijednostima sistoličkog arterijskog tlaka uvode se vazopresori i inotopni lijekovi. Kod bolesnika koji su hipotenzivni (sistolički tlak <90 mmHg), sa simptomima i znacima srčane insuficijencije i loše perfuzije organa, treba razmotriti upotrebu dopamina (inotrop/vazopresor). Kod bolesnika sa simptomima i znacima srčane insuficijencije i dobrim krvnim tlakom (>90mmHg) preporučuju se dobutamin (inotrop) i levosimendan (inotrop/vazodilatator). Noradrenalin (vazopresor) se preporučuje kod bolesnika s hipotenzijom i znacima kardiogenog šoka ili septikemije;

3) Kardiogeni šok (Kilip klasa IV) se javlja u 6–10% svih slučajeva sa STEMI i ostaje vodeći uzrok smrti, s intrahospitalnim mortalitetom od blizu 50% (241). Bolesnici tipično imaju hipotenziju, znakove malog minutnog volumena (tahikardija u mirovanju, poremećaj svijesti, oligurija, hladna periferija) i kongestiju pluća. Hemodinamski kriteriji za kardiogeni šok su srčani indeks <2,2 L/min/m^2 i povišeni kapilarni tlak u plućima (>18mmHg). Šok je prisutan i kod diureze manje od 20ml/h i ukoliko je neophodna primjena i.v. inotropa ili intraaortne balon pumpe za održavanje sistoličkog tlaka >90mmHg. Obično se događa kod velikog oštećenja lijevoga ventrikula, ali se može dogoditi i kod infarkta miokarda desne klijetke. Za procjenu i zbrinjavanje kardiogenog šoka treba hitno procijeniti EFLV i udružene mehaničke komplikacije primjenom dvodimenzionalne ehokardiografije i Color Dopplera (242-245). U terapiji su obično potrebni i.v. inotropi/vazopresori da bi se održavali sistolički tlak >90mmHg, adekvatan minutni volumen i bubrežna perfuzija. Kod bolesnika refrakternih na klasičnu terapiju i kod kojih postoje dokazi perzistirajuće ishemije, ST elevacija koja se održava ili novonastali LBBB, treba razmotriti hitnu revaskularizaciju (PCI,CABG), uključujući i višežilnu bolest (246,247). U bolesnika s refraktornim šokom u obzir dolazi i primjena intraaortne balon pumpe (IABP) te mehaničkih uređaja za cirkulatornu potporu lijevog ventrikula.

Bolesnici s ekstenzivnim oštećenjem miokarda tijekom akutne faze mogu razviti simptome i znakove kronične srčane insuficijencije te zahtjevaju liječenje prema trenutno važećim preporukama (248). Posebno treba istaknuti bolesnike s prisutnom električnom disinhronijom, koji mogu biti kandidati za ugradnju kardioverter defibrilatora (ICD, *engl. implantable cardioverter* defibrilator) i srčanu resinkornizacijsku terapiju (CRT, *engl. cardiac resinchronization therapy*).

Aritmije i poremećaji provođenja uobičajene su u prvim satima akutnog infarkta miokarda. Učestalost novonastale atrijske fibrilacije je 28%, nepostojane ventrikulske tahikardije (VT) 13%, atrioventrikulskog bloka III. stupnja 10%, sinusne bradikardije 7%, srčanog zastoja 5%, postojane VT 3% i ventrikularne fibrilacije (VF) 3% unutar 10-ak dana od akutnog infarkta (249). Reperfuzijske aritmije mogu biti manifestacija perzistirajuće ishemije miokarda, srčane insuficijencije, izmijenjenog vegetativnog tonusa, hipoksije i elektrolitnog ili acidobaznog poremećaja i svi oni zahtijevaju praćenje i korektivne mjere

(193). Načela liječenja fibrilacije atrija, ventrikulskih aritmija te poremećaja kondukcije u akutnoj fazi navedena su u Tablicama 2.2.6.3-1 i 2.2.6.3-2.

Tablica 2.2.6.3-1. Preporuke za liječenje fibrilacije atrija u akutnom STEMI

Preporuke	**Klasa preporuka**	**Nivo dokaza**		
Razmotriti kontrolu ritma kod pacijenta s atrijskom fibrilacijom nastalom sekundarno uslijed razloga koji je do nje doveo a koji je ispravljen (npr. ishemija).	IIa	C		
Akutna kontrola brzine atrijske fibrilacije				
Intravenski β-blokatori ili ne-dihidropiridini (npr. diltiazem, verapamil) indicirani su ako ne postoje klinički znaci srčane slabosti.	I	A		
Amiodaron ili i.v. digitalis indicirani su u slučaju brzog ventrikularnog odgovora u prisustvu pridružene srčane slabosti ili hipotenzije.	I	B		
Kardioverzija				
Neposredna elektrokardioverzija je indicirana kada se ne može brzo postići adekvatna kontrola brzine s farmakološkim agensima kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom i ishemijom koja je u toku, ozbiljno kompromitiranom hemodinamskom stabilnošću i srčanom slabošću.	I	C		
Indiciran je i.v. amiodaron za kardioverziju u sinusni ritam kod stabilnih pacijenata sa skorašnjom pojavom atrijske fibrilacije i strukturalnom bolešću srca.	I	A		
Digoksin, verapamil, sotalol, metoprolol i drugi β-blokatori su neefikasni u kardioverziji svježe nastale atrijske fibrilacije u sinusni ritam i ne bi se trebali koristiti za kontrolu ritma (iako se β-blokatori i digoksin mogu koristi za kontrolu frekvencije).	III	A	B	C

i.v. – intravenski, STEMI – infarkt miokarda sa ST – elevacijom. Preuzeto i modificirano iz (193).

Tablica 2.2.6.3-2. Preporuke za liječenje VT/VF i poremećaja kondukcije u akutnom STEMI

Preporuke	**Klasa preporuka**	**Nivo dokaza**
Indicirana je direktna elektrokardioverzija za postojanu VT i VF.	I	C
Kod stalne monomorfne VT koja se vraća ili ne reagira na direktnu elektrokardioverziju: trebalo bi razmotriti liječenje sa i.v. amiodaronom.[a]	IIa	C
mogla bi se liječiti sa i.v. lidokainom ili sotalololom.	IIb	C
Transvenska kateterska pejsing terminacija bi se trebala učiniti ako VT ne reagira na kardioverziju ili recidivira unatoč terapiji.	IIa	C
Ponavljajuće simptomatske salve nestalne monomorfne VT su ili za konzervativni tretman (pažljivo čekanje) ili za davanje i.v. β-blokatora[a], ili sotalola[a], ili amiodarona.	IIa	C
Polimorfna VT		
Mora biti tretirana sa i.v. beta blokatorom.[a]	I	B
ili i.v. amiodaronom.	I	C
Ako se ne može isključiti postojanje ishemije miokarda, hitna angiografija.	I	C
Može se tretirati sa i.v. lidokainom.	IIb	C
Mora se brzo procjeniti i korigirati poremećaj elektrolita (magnezij).	I	C
Trebala bi se tretirati s premošćavajućim pejsingom koristeći privremeni transvenski odvod desnog ventrikula ili infuziju isoprotenerola.	IIa	C
Kod sinus bradikardije s hipotenzijom, AV blokom II. (Mobitz 2) ili AV blokom III. stupnja s bradikardijom koja uzrokuje hipotenziju/srčanu slabost:		
Intravenski atropin/privremeni pejsing kod nereakcije na atropine.	I	C
Urgentna angiografija s revaskularizacijom ako pacijent nije ranije dobio reperfuzijsku terapiju.	I	C
Tretman ventrikularnih aritmija i evaluacija rizika od iznenadne smrti na duži vremenski period		
Indicirana je posebna elektrofiziološka evaluacija za implataciju ICD za sekundarnu prevenciju iznenadne srčane smrti kod pacijenata s disfunkcijom LV-a, koji boluju od hemodinamski nestabilne stalne VT i koji su reanimirani od VF koja se pojavila izvan inicijalne akutne faze.	I	A
Sekundarna preventivna terapija s ICD kako bi se smanjio mortalitet kod pacijenata sa značajnom disfunkcijom LV-a, i hemodinamski nestabilnom stalnom VT ili preživljenom VF, koja se ne pojavljuje unutar inicijalne akutne faze.	I	A
Uraditi procjenu rizika od iznenadne srčane smrti da bi se procijenile indikacije za primarno preventivnu ICD terapiju, procjenjujući EFLV najmanje 40 dana nakon akutnog događaja kod pacijenata s EFLV ≤40%.	I	A

[a]*Izbjegavati lijekove koji uzrokuju QT prolongaciju. AV – atrioventrikularan; EFLV – ejekcijska frakcija lijevog ventrikla; ICD – implantabilni kardioverter defibrilator; i.v. – intravenski; LV – lijevi ventrikul; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom; VF – ventrikulska fibrilacija, VT – ventrikulska tahikardija. Preuzeto i modificirano iz (193).*

2.2.6.4. Dugoročna terapija i sekundarna prevencija

Dugoročna terapija temelji se na promjenama životnih navika i kontroli faktora rizika. Ključne promjene životnog stila uključuju prestanak pušenja, strogu kontrolu krvnog tlaka i regulaciju tjelesne težine adekvatnom prehanom i provođenjem redovite fizičke aktivnosti. Međutim, životne navike se ne mijenjaju lako, a implementacija i praćenje ovih promjena provodi se dugotrajno. U tom smislu je vrlo važna bliska suradnja kardiologa, liječnika opće medicine, farmaceuta, dijetetičara i fizioterapeuta (193).

Bolesnici koji puše imaju dva puta veću šansu da dožive STEMI u usporedbi s nepušačima, što ukazuje na jaki protrombotski učinak pušenja. Prestanak pušenja dovodi do smanjenja mortaliteta u narednim godinama i predstavlja najefikasniju mjeru sekundarne prevencije (250).

Adekvatna prehrana podrazumijeva konzumiranje raznovrsne hrane, prilagođavanje unosa kalorija u cilju prevencije pretilosti, veći unos voća i povrća, žitarica, ribe bogate omega-3 masnim kiselinama, nemasnog mesa i mliječnih proizvoda s niskim udjelom masnoće, zamjena zasićenih i trans-masti nezasićenim mastima iz povrća i plodova mora, redukciju ukupnih masti (od kojih manje od jedne trećine treba biti zasićena) na <30% ukupnog unosa kalorija i redukciju unosa soli ako je povišen krvni tlak (251).

Prema trenutnim ESC smjernicama, BMI <25 kg/m2 se smatra optimalnim (193). Redukcija tjelesne težine preporučuje se kod BMI ≥30 kg/m2, odnosno kada je WC >102 cm kod muškaraca ili >88 cm kod žena. Redukcija tjelesne težine može smanjiti mnoge faktore rizika povezane s pretilošću. U sklopu rehabilitacije nakon akutnog STEMI provodi se redoviti program pojačane fizičke aktivnosti koja je povezana sa smanjenjem rizika od reinfarkta, poboljšanjem kondicije i kvalitete života nakon infarkta miokarda, redukcijom stresa te smanjenjem mortaliteta od srčanih bolesti za 26% i sveukupnog mortaliteta za 8-14% (252,253). To se postiže poboljšanjem endotelne funkcije, smanjenem progresije koronarnih lezija, smanjenjem trombogenog rizika i poboljšanem kolateralne cirkulacije (254). Preporučuje se 30 minuta aerobnog vježbanja umjerenog intenziteta najmanje pet puta tjedno (251). Preporuke o svakodnevnim životnim aktivnostima treba davati individualno, ovisno o disfunkciji lijeve klijetke, potpunosti revaskularizacije i adekvatnoj kontroli srčanog ritma. Produljeno bolovanje obično ima negativan učinak, pa kod bolesnika treba poticati laganu do

umjerenu fizičku aktivnost nakon otpusta iz bolnice. Seksualna aktivnost može se nastaviti rano ako je prilagođena fizičkim mogućnostima (193).

Aspirin treba uzimati trajno u dozi od 70-100 mg. Bolesnici koji ne podnose aspirin mogu uzimati klopidogrel (75 mg dnevno) za dugotrajnu sekundarnu prevenciju (255,256). Dvojna antitrombocitna terapija, kombinacija aspirina i blokatora ADP-receptora (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor), preporučuje se do 12 mjeseci bolesnicima sa STEMI koji su liječeni primarnom PCI (najmanje mjesec dana za bolesnike kojima je implantiran BMS i najmanje 6 mjeseci za bolesnike kojima je implantiran DES), fibrinolizom i bolesnicima kojima nije urađena revaskularizacija. Kod bolesnika sa STEMI, fibrilacijom atrija i potrebom za permanentnom antikoagulacijom nakon primarne PCI, kombinacija aspirina, antagonista ADP-receptorta i oralne antikoagulantne terapije preporučuje se u cilju smanjenja tromboembolijskih komplikacija povezanih s atrijskom fibrilacijom i smanjenja rizika od tromboze stenta (257-259). Međutim, preporuča se skraćenje trajanja dvojne antiagregacijske terapije zbog potencijalnog rizika od krvarenja, po mogućnosti korištenjem BMS umjesto DES stenta (257,260,261). Primjena inhibitora protonske pumpe korisna je za zaštitu želuca kod bolesnika s prethodnim gastrointestinalnim krvarenjem te kod onih s multiplim faktorima rizika za krvarenje, kao što su starost, istovremena upotreba antikoagulanasa, steroida ili nesteroidnih antireumatika (uključujući visoke doze aspirina) i infekcija sa Helicobacter pylori i trebala bi trajati tijekom korištenja dvojne antiagregacijske terapije (262).

Rana intravenska upotreba β-blokatora je kontraindicirana u bolesnika s kliničkim znacima hipotenzije ili kongestivne srčane insuficijencije, a može biti korisna u niskorizičnih, hemodinamski stabilnih bolesnika. Ipak, kod većina bolesnika poželjno bi bilo pričekati stabilizaciju njihovog stanja prije započinjanja terapije β-blokatorima i to peroralnom prije nego intravenskom primjenom (193).

Primjena statina u sekundarnoj prevenciji nedvojbeno je dokazana korisnom (263-265). Statine treba davati svim bolesnicima s akutnim infarktom miokarda, neovisno o koncentraciji kolesterola. Liječenje visokim dozama (80 mg atorvastatina dnevno) započinje odmah pri prijemu, budući da je dokazano da intenzivnija terapija statinima smanjuje rizik od KV smrti, nefatalnog infarkta miokarda, ishemijskog CVI i koronarne revaskularizacije (266). Ciljna terapijska koncentracija LDL kolesterola je <1,8 mmol/L. Lipide treba prekontrolirati nakon

4-6 tjedana da bi se odredilo je li postignuta navedena ciljna vrijednost te se u skladu s tim doza statina može mijenjati (193).

U hipertenzivnih bolesnika nužna je dobra kontrola krvnog tlaka. Ciljni sistolički tlak trebalo bi održavati u rasponu 110-140 mmHg (267). Za postizanje ovog cilja neophodno je provoditi ranije spomenute promjene životnih navika i, ukoliko je potrebno, započeti sa farmakoterapijom (β-blokatori, ACE-inhibitori ili ARB lijekovi). Terapija ACE-inhibitorima započinje u prva 24 sata od STEMI kod svih bolesnika u odsustvu kontraindikacija, odnosno kod bolesnika sa srčanom slabošću, disfunkcijom lijevog ventrikula, dijabetesom ili infarktom prednjeg zida. Primjena ACE-inhibitora je sigurna, dobro tolerirana i povezana sa smanjenjem mortaliteta unutar mjesec dana nakon infarkta (268). Valsartan predstavlja alternativu ACE-inhibitorima za bolesnike koji imaju kliničke znakove srčane slabosti i/ili EFLV ≤40%, posebno za bolesnike koji ne toleriraju ACE-inhibitore. Antagonisti aldosterona primjerice eplerenon, indicirani su kod bolesnika s kliničkim znacima srčane slabosti i/ili EFLV ≤40%, dijabetesom, u odsustvu bubrežne insuficijencije ili hiperkalemije (193).

3

HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Do sada nije objavljeno istraživanje koje opisuje utjecaj antropometrijskih parametara i MetS, definiranog revidiranim NCEP-ATP III kriterijima, na težinu i prognozu akutnog STEMI na uzorku hrvatske populacije. Tu posebice mislimo na njihov utjecaj na raspodjelu zahvaćenosti koronarnih segmenata signifikantnom stenozom te na duljinu trajanja bolovanja, parametre do sada neobrađivane u kontekstu MetS i akutnog STEMI u svjetskoj literaturi.

3.1. Hipoteza istraživanja

Bolesnici s MetS i pretilošću imaju težu kliničku i ukupnu sliku akutnog STEMI te lošiju prognozu nakon akutnog STEMI i učinjene primarne PCI.

3.2. Ciljevi istraživanja

Koristeći revidiranu NCEP-ATP III definiciju MetS i antropometrijske parametre za dijagnosticiranje i klasifikaciju pretilosti u bolesnika s akutnim STEMI liječenih primarnom PCI, glavna svrha i ciljevi ovog istraživanja su:

1) Evaluacija osnovnih parametara u bolesnika s akutnim STEMI, MetS i pretilošću te usporedba rezultata sa STEMI bolesnicima bez MetS i pretilosti.

2) Evaluacija težine akutnog STEMI kod bolesnika s MetS i pretilošću te usporedba rezultata sa STEMI bolesnicima bez MetS i pretilosti.

3) Evaluacija prognoze akutnog STEMI kod bolesnika s MetS i pretilošću te usporedba rezultata sa STEMI bolesnicima bez MetS i pretilosti.

4) Procjena pouzdanosti različitih antropometrijskih parametara u predviđanju težine i prognoze akutnog STEMI.

4

BOLESNICI I METODE

4.1. Populacija bolesnika

Ova prospektivna monocentrična studija provedena je na 250 uzastopnih bolesnika s akutnim STEMI, koji su liječeni primarnom PCI u Zavodu za kardiologiju Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice", u periodu od rujna 2011. do rujna 2012. godine. Dijagnoza je postavljena i primarna PCI provedena prema ESC kriterijima (269,270). Bolesnici koji su bili uključeni u studiju zadovoljavali su sljedeće kriterije: prezentacija u roku od 12 sati od početka simptoma (bol u prsima/nelagoda u trajanju 10-20 minuta ili više, ne odgovara u potpunosti na primjenu nitroglicerina), perzistentna elevacija ST-segmenta u EKG-u u najmanje dva uzastopna odvoda ili novonastali LBBB te oni sa povišenim srčanim laboratorijskim biomarkerima (cTnT, CK).

4.2. Prikupljanje podataka

Nakon primarne PCI, bolesnici su hospitalizirani na odjelu Zavoda za kardiologiju i podijeljeni u dvije skupine, sa i bez MetS. Skupine su potom analizirane i komparirane prema njihovim osnovnim parametrima te parametrima težine i prognoze akutnog STEMI. Prognoza je evaluirana praćenjem glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE, *engl. major adverse cardiovascular events*) i duljine bolovanja (molim v. sekciju 4.2.3.).

Također, bolesnici su prema antropometrijskim parametrima i njihovim vrijednostima podijeljeni u tri skupine, kako slijedi:

1) BMI (<25.0, 25.0-29.9 i ≥30.0 kg/m^2);

2) WC (<102/88 cm i WC ≥102/88 cm za muškarce/žene);

3) WHR (<0.90/0.85 i ≥0.90/0.85 za muškarce/žene).

Skupine su također analizirane i komparirane prema njihovim osovnim parametrima te parametrima težine i prognoze akutnog STEMI. Prognoza je evaluirana praćenjem MACE parametara i duljine bolovanja (molim v. sekciju 4.2.3.). Tjelesna težina i visina mjerene su u stojećem položaju bez cipela i teške odjeće. BMI je izračunat dijeljenjem tjelesne mase u kilogramima s kvadratom tjelesne duljine u metrima (kg/m^2). WC je izmjeren u stojećem položaju u srednjoj liniji između donjeg ruba rebara i gornjeg grebena ilijačne kosti. Opseg bokova je izmjeren u stojećem položaju između oba velika femoralna trohantera. WHR je izračunat dijeljenjem opsega struka i opsega bokova (5,14).

4.2.1. Osnovni parametri

Osnovni demografski i klinički parametri bolesnika uključivali su spol, dob, pušenje, pozitivnu obiteljsku anamnezu za infarkt miokarda i CVI te prethodni infarkt miokarda, prethodni PCI i CABG kod bolesnika. Abdominalna debljina, hipertrigliceridemija, niski HDL-kolesterol, arterijska hipertenzija i hiperglikemija dijagnosticirani su prema revidiranim NCEP-ATP III kriterijima navedenim u Tablici 1.3.2-1.

4.2.2. Parametri težine akutnog STEMI

Težina akutnog STEMI procijenjena je na temelju kliničke prezentacije (angina pektoris, dispneja, trajanje hospitalizacije), bolničkih komplikacija (aritmije, poremećaji provođenja, reperfuzijske aritmije, srčana insuficijencija, kardiogeni šok, srčani zastoj, mehanička ventilacija, reinfarkt, ponovni PCI, mortalitet, ukupne komplikacije), nalaza koronarne angiografije, laboratorijskih vrijednosti kardioselektivnih enzima (maksimalnog cTnT i CK) i nalaza ehokardiografije (EFLV).

Koronarna angiografija (Axiom Artis, Siemens, Erlangen Njemačka) provedena je kao što je preporučeno u aktualnim smjernicama (270). Pacijenti su dobili 70 IE/kg nefrakcioniranog heparina, 300 mg aspirina, a udarnu dozu od 600 mg klopidogrela i GPIIb/IIIa inhibitora prema procjeni interventnog kardiologa. Suženje koronarnih arterija za više od 50% je smatrano klinički značajnim. Analizirali smo broj značajno stenoziranih koronarnih arterija, broj, dužinu i promjer postavljenih stentova. Osim toga, analizirali smo i segmente koronarnih arterija koji su bili značajno suženi. Prema modificiranoj AHA klasifikaciji (20), koronarne arterije podijeljene su u 16 segmenata. Segmenti su podijeljeni u dvije skupine, kako slijedi:

1). Proksimalni i srednji koronarni segmenti: segment 1 (RCA, proksimalni dio), segment 2 (RCA, srednji dio), segment 5 (LCA), segment 6 (LAD, proksimalni dio), segment 7 (LAD, srednji dio), segment 9 (LAD, D1), segment 11 (LCX, proksimalni dio), segment 12 (LCX, OM);

2). Distalni koronarni segmenti: segment 3 (RCA, distalni dio), segment 4 (RCA, PDA), segment 8 (LAD, distalni dio), segment 10 (LAD, D2), segment 13 (LCX, distalni dio), segment 14 (LCX, posterolateralni dio), segment 15 (LCX, posterodescendentni dio), segment 16 (RCA, posterolateralni dio).

Kocentracija CK u serumu je mjerena spektrofotometrijski (Olympus 680, Beckman Coulter Inc., California, SAD), a cTnT elektrokemiluminiscencijom (ECLIA) (Cobas e411, Roche Diagnostics, Sussex, Velika Britanija). Tijekom hospitalizacije, ehokardiografija je učinjena svim bolesnicima (ACUSON Sequoia 512, Siemens, Munich, Njemačka) prema

kliničkim standardima i u skladu s preporukama koje se odnose na važeće ehokardiografske smjernice (271).

4.2.3. Parametri prognoze akutnog STEMI

Prognoza je evaluirana pomoću MACE parametara (reinfarkt, koronarna restenoza, nova stenoza, kardiogeni i nekardiogeni uzroci rehospitalizacije, CVI, hitni CABG, smrtnost, ukupni MACE) tijekom 12 mjeseci nakon akutnog STEMI. Podaci su prikupljeni putem redovitih liječničkih kontrola, provjerom medicinske dokumentacije, telefonskim kontaktima s pacijentima, članovima njihovih obitelji ili kućnim liječnicima. Osim toga, tijekom istog perioda praćenja, prikupili smo podatke o duljini bolovanja zaposlenih ispitanika.

4.3. Statistička analiza

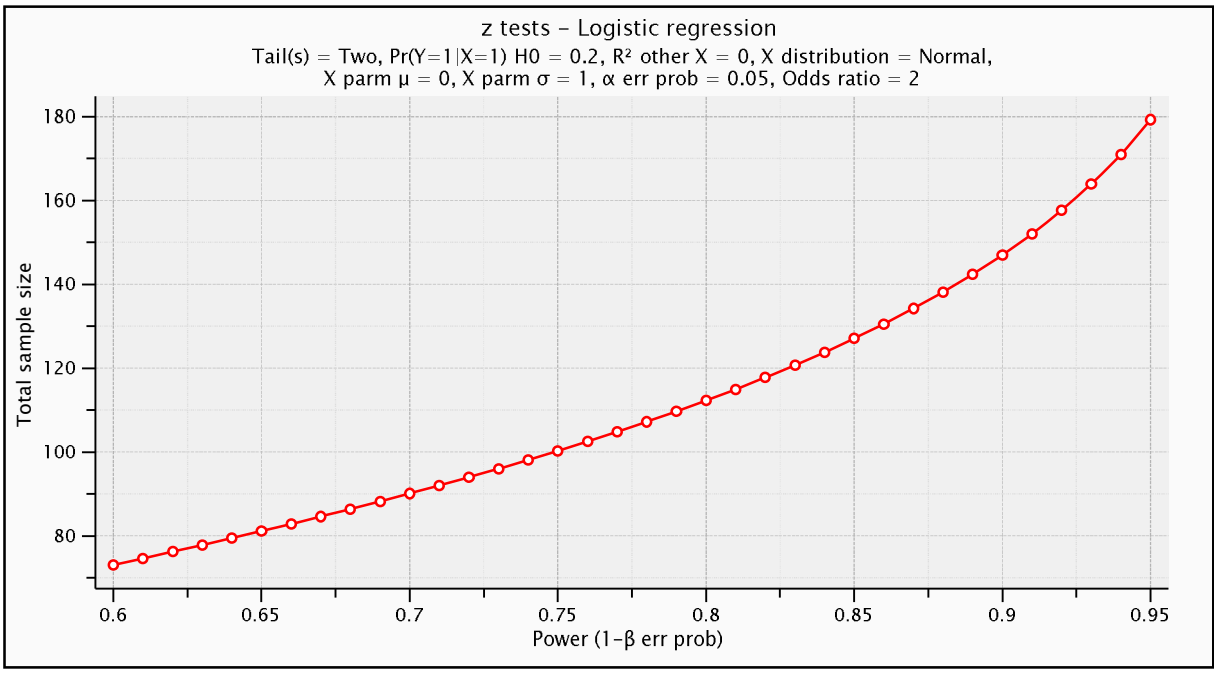
4.3.1. Obrazloženje veličine uzorka

Napravljena je analiza snage testa za binarnu logističku regresiju u kojoj su korišteni sljedeći parametri: očekivani Odds ratio za predikciju težine i prognoze kod bolesnika sa STEMI od 2, razina značajnosti α=0.05, pretpostavljena normalna raspodjela kontinuiranih vrijednosti. Pri snazi testa od 95% potrebno je uključiti 180 ispitanika (slika 4.3.1-1.). Kao što je navedeno, u istraživanje je uključeno 250 ispitanika.

4.3.2. Statistička obrada podataka

Kvalitativni podaci prikazani su u apsolutnom broju i postotku. Koristili smo Hi-kvadrat test s Yatesovom korekcijom. Kvantitativni podaci prikazani su s medijanom i odgovarajućim interkvartilnim rasponom. Razlike između dviju skupina ispitane su Mann-Whitney U testom. Razlike između triju skupina ispitivane su Kruskal-Wallisovim ANOVA testom. Hi-kvadrat test i logistička regresija korišteni su za istraživanje odnosa između jedne zavisne i jedne ili više nezavisnih varijabli koje mogu utjecati ili predvidjeti vrijednost

zavisne varijable. Granica statističke značajnosti je $p<0.05$. Obrada je učinjena na računalnom programu Statistica 6.0 za Windows.



Slika 4.3.1-1. *Rezultat analize snage testa.*

5

REZULTATI

5.1. Metabolički sindrom – osnovni parametri, težina i prognoza akutnog STEMI

Od ukupno 250 bolesnika, njih 136 (54.4%) je imalo MetS. Dobili smo sljedeće rezultate:

1) Očekivano, bolesnici s MetS imali su značajno veću učestalost arterijske hipertenzije, hipertrigliceridemije, sniženog HDL-kolesterola, hiperglikemije, WC ≥102/88 cm i BMI ≥30.0 kg/m^2. Ostali osnovni parametri (spol, dob, pušenje, obiteljska anamneza, prethodni infarkt miokarda, PCI i CABG) bili su bez statistički značajne razlike u odnosu na one bez MetS (Tablica 5.1-1);

Tablica 5.1-1. Osnovne karakteristike bolesnika s akutnim STEMI prema prisutnosti MetS

	PARAMETRI	Bez MetS (n=114)	MetS (n=136)	*p*
Demografski, medicinski i antropometrijski podaci	Muškarci, n (%)*	90 (78.9)	93 (68.4)	0.083
	Žene, n (%)*	24 (21.1)	43 (31.6)	0.083
	Dob (godine)†	59.5 (39 – 91)	63 (25 – 92)	0.090
	Arterijska hipertenzija, n (%)*	51 (44.7)	130 (95.6)	**0.000**
	Dislipidemija, n (%)*	71 (62.3)	119 (87.5)	**<0.0001**
	Hiperglikemija, n (%)*	7 (6.1)	54 (39.7)	**0.000**
	WC ≥102/88 cm, n (%)*	32 (28.1)	117 (86.0)	**0.000**
	BMI <25.0 kg/m^2, n (%)*	41 (36.0)	19 (14.0)	**0.000**
	BMI 25.0-29.9 kg/m^2, n (%)*	64 (56.1)	54 (39.7)	**0.014**
	BMI ≥30.0 kg/m^2, n (%)*	9 (7.9)	63 (46.3)	**0.000**
	WHR ≥0.90/0.85, n (%)*	96 (84.2)	126 (92.6)	0.057
	Pušaći, n (%)*‡	59 (51.8)	70 (51.5)	0.960
	Obiteljska anamneza (IM/CVI), n (%)*	44 (38.6)	63 (46.3)	0.219
	Prethodni IM, n (%)*	7 (6.1)	15 (11.0)	0.174
	Prethodni PCI, n (%)*	7 (6.1)	16 (11.8)	0.125
	Prethodni CABG, n (%)*	0 (0)	1 (0.7)	-

**Rezultati su prikazani absolutnim brojem i postotkom te komparirani Hi-kvadratnim testom. †Rezultati su prikazani medijanom i rasponom te komparirani Mann-Whitney U testom. BMI – indeks tjelesne mase; CABG – aortokoronarno premoštenje; CVI – cerebrovaskularni inzult; IM – infarkt miokarda; MetS – metabolički sindrom; PCI – perkutana koronarna intervencija; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom, WC – opseg struka; WHR – omjer opsega struka i bokova.*

2) Rezultati parametara težine i prognoze akutnog STEMI prikazani su u Tablicama 5.1-2. i 5.1-3. Bolesnici s MetS imali su značajno dulju hospitalizaciju, učestalije ukupne bolničke komplikacije, veći broj značajno stenoziranih koronarnih arterija i širi promjer implantiranih stentova, učestalije siginifikantno stenozirane proksimalne i srednje koronarne segmente te dulje bolovanje.

Tablica 5.1-2. Težina akutnog STEMI prema prisutnosti MetS

	PARAMETRI	Bez MetS (n=114)	MetS (n=136)	*p*
Klinička prezentacija	Angina pektoris, n (%)*	111 (97.4)	134 (98.5)	0.514
	Dispneja, n (%)*	30 (26.3)	45 (33.1)	0.244
	Duljina hospitalizacije (dani)†	8 (2 – 32)	9 (3 – 31)	**0.042**
Bolničke komplikacije	Aritmije, n (%)*	14 (12.3)	29 (21.3)	0.059
	Smetnje provođenja, n (%)*	4 (3.5)	12 (8.8)	0.087
	Reperfuzijske aritmije, n (%)*	7 (6.1)	11 (8.1)	0.553
	Srčana insuficijencija, n (%)*	23 (20.2)	41 (30.2)	0.072
	Kardiogeni šok, n (%)*	8 (7.0)	10 (7.4)	0.919
	Kardiogeni arest, n (%)*	13 (11.4)	23 (16.9)	0.217
	Mehanička ventilacija, n (%)*	3 (2.6)	7 (5.2)	0.312
	Reinfarkt, n (%)*	0 (0)	1 (0.7)	-
	Ponovljen PCI, n (%)*	2 (1.8)	2 (1.5)	0.859
	Mortalitet, n (%)*	8 (7.1)	11 (8.2)	0.740
	Ukupno, n (%)*	39 (34.2)	65 (47.8)	**0.041**
Laboratorij	Maksimalni cTnT (ng/ml) †	3.12 (0.02-10.0)	3.04 (0.02-10.0)	0.802
	Maksimalni CK (U/L) †	1897 (70-15617)	1834 (25-14094)	0.710
UZV srca	Ejekcijska frakcija LV, n (%)†	53.5 (30 – 76)	50 (25 – 70)	0.350
Koronarna angiografija	Stenozirane koronarne arterije†	1 (1 – 4)	2 (1 – 4)	**0.021**
	≥2 stenoz. koron.art., n (%)*	50 (43.9)	78 (57.4)	**0.046**
	Broj stentova†	1 (1 - 4)	1 (1 – 3)	0.213
	Promjer stentova (mm) †	3 (2.75 – 4.0)	3.5 (2.25 – 4.0)	**0.010**
	Duljina stentova (mm) †	20 (8 – 38)	20 (8 – 38)	0.615
	Stenoza proksimalni/srednjih koronarnih segmenata, n (%)*	98 (86.7)	128 (94.1)	**0.044**
	Stenoza distalnih koronarnih segmenata, n (%)*	44 (38.9)	53 (39.0)	0.996

**Rezultati su prikazani absolutnim brojem i postotkom te komparirani Hi-kvadratnim testom. †Rezultati su prikazani medijanom i rasponom te komparirani Mann-Whitney U testom. CK - kreatin kinaza; cTnT – srčani troponin T; LV – lijevi ventrikul; MetS – metabolički sindrom; PCI – perkutana koronana intervencija; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom.*

Tablica 5.1-3. Prognoza akutnog STEMI prema prisutnosti MetS

	PARAMETRI	Bez MetS (n=114)	MetS (n=136)	*p*
MACE	Reinfarkt, n (%)*	1 (1.0)	1 (0.8)	-
	Restenoza, n (%)*	4 (3.8)	3 (2.4)	0.541
	Nova stenoza, n (%)*	3 (2.9)	4 (3.2)	0.873
	Kardijalna rehospitalizacija, n (%)*	16 (15.4)	20 (16.3)	0.857
	Nekardijalna rehospitalizacija, n (%)*	4 (3.8)	5 (4.1)	0.933
	CVI, n (%)*	0 (0)	1 (0.8)	-
	Hitni CABG, n (%)*	2 (1.9)	4 (3.2)	0.534
	Mortalitet, n (%)*	2 (1.9)	2 (1.6)	0.865
	Ukupno, n (%)*	21 (20.0)	26 (20.8)	0.881
Ostalo	Duljina bolovanja (tjedni)†	10 (1 - 48)	16 (2 - 52)	**0.005**

**Rezultati su prikazani absolutnim brojem i postotkom te komparirani Hi-kvadratnim testom. †Rezultati su prikazani medijanom i rasponom te komparirani Mann-Whitney U testom. CABG – aortokoronarno premoštenje; CVI – cerebrovaskularni inzult; MACE – glavni neželjeni kardiovaskularni događaji; MetS – metabolički sindrom; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom.*

5.2. Antropometrija – osnovni parametri, težina i prognoza akutnog STEMI

Od ukupno 250 bolesnika, imali smo 72 (28.8%) s BMI ≥30.0 kg/m², 149 (59.6%) s WC≥102/88 cm i 222 (88.8%) bolesnika s WHR≥0.90/0.85. Nadalje, dobili smo sljedeće rezultate:

1) Bolesnici s BMI ≥30.0 kg/m² imali su češće hipertenziju i dislipidemiju, bez statistički značajnih razlika u ostalim osnovnim parametrima (Tablica 5.2-1.);

Tablica 5.2-1. Osnovne karakteristike bolesnika s akutnim STEMI prema BMI (kg/m^2)

	PARAMETRI	BMI < 25.0 (n = 60)	BMI 25.0-29.9 (n = 118)	BMI ≥ 30.0 (n = 72)	*p*
Demografski, medicinski i antropometrijski podaci	Muškarci, n (%)*	37 (61.7)	88 (74.6)	52 (72.2)	0.191
	Žene, n (%)*	23 (38.3)	30 (25.4)	20 (27.8)	0.191
	Dob (godine)†	63.5 (40-90)	62 (25–92)	60.5 (39-85)	0.201
	Arterijska hipertenzija,n(%)*	34 (56.7)	84 (71.2)	63 (87.5)	**0.000**
	Dislipidemija, n (%)*	40 (66.7)	88 (74.6)	62 (86.1)	**0.030**
	Hiperglikemija, n (%)*	13 (21.7)	26 (22.0)	22 (30.6)	0.353
	Pušaći, n (%)*	37 (61.7)	54 (45.8)	38 (52.8)	0.130
	Obiteljska anamneza (IM/CVI), n (%)*	19 (31.7)	55 (46.6)	33 (45.8)	0.135
	Prethodni IM, n (%)*	5 (8.3)	10 (8.5)	7 (9.7)	0.948
	Prethodni PCI, n (%)*	5 (8.3)	11 (9.3)	7 (9.7)	0.961
	Prethodni CABG, n (%)*	0 (0)	0 (0)	1 (1.4)	-

**Rezultati su prikazani absolutnim brojem i postotkom te komparirani Hi-kvadratnim testom. †Rezultati su prikazani medijanom i rasponom te komparirani Mann-Whitney U testom. BMI – indeks tjelesne mase; CABG – aortokoronarno premoštenje; CVI – cerebrovaskularni inzult; IM – infarkt miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencija; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom.*

2) Bolesnici s BMI <25.0 kg/m^2 i BMI 25.0-29.9 kg/m^2 imali su najvišu, odnosno najnižu učestalost dispneje, dok su oni s BMI ≥30.0 kg/m^2 imali dulju hospitalizaciju i širi promjer ugrađenih stentova, bez drugih značajnih razlika u parametrima težine i prognoze (Tablice 5.2-2. i 5.2-3.);

Tablica 5.2-2. Težina akutnog STEMI prema BMI (kg/m²)

	PARAMETRI	BMI < 25.0 (n = 60)	BMI 25.0-29.9 (n = 118)	BMI ≥ 30.0 (n = 72)	*P*
Klinička prezentacija	Angina pektoris, n (%)*	60 (100.0)	114 (96.6)	71 (98.6)	0.283
	Dispneja, n (%)*	25 (41.7)	27 (22.9)	23 (31.9)	**0.032**
	Duljina hospitalizacije (dani)†	9 (2 – 31)	8.5 (2 – 21)	9 (6 – 32)	**0.028**
Bolničke komplikacije	Aritmije, n (%)*	11 (18.3)	20 (17.0)	12 (16.7)	0.964
	Smetnje provođenja, n (%)*	6 (10.0)	6 (5.1)	4 (5.6)	0.422
	Reperfuzijske aritmije, n (%)*	4 (6.7)	9 (7.6)	5 (6.9)	0.968
	Srčana insuficijencija, n (%)*	17 (28.3)	25 (21.2)	22 (30.6)	0.306
	Kardiogeni šok, n (%)*	6 (10.0)	8 (6.8)	4 (5.6)	0.598
	Kardiogeni arest, n (%)*	9 (15.0)	16 (13.6)	11 (15.3)	0.937
	Mehanička ventilacija, n (%)*	2 (3.3)	5 (4.2)	3 (4.2)	0.955
	Reinfarkt, n (%)*	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	-
	Ponovljen PCI, n (%)*	1 (1.7)	3 (2.5)	0 (0)	-
	Mortalitet, n (%)*	6 (10.0)	6 (5.1)	7 (9.7)	0.365
	Ukupno, n (%)*	27 (45.0)	45 (38.1)	32 (44.4)	0.575
Laboratorij	Maksimalni cTnT (ng/ml) †	3.7 (0.02-10)	3.0 (0.02-10)	2.9 (0.02-10)	0.642
	Maksimalni CK (U/L) †	1915.5 (107-15617)	1779 (25-13769)	1900 (85-14094)	0.952
UZV srca	Ejekcijska frakcija LV, n (%)†	50 (28 – 70)	53 (25 – 70)	50 (30 – 76)	0.949
Koronarna angiografija	Stenozirane koronarne arterije†	2 (1 – 4)	2 (1 – 4)	1 (1 – 3)	0.456
	≥2 stenoz. koron.art., n (%)*	33 (55.0)	60 (50.8)	35 (48.6)	0.761
	Broj stentova†	1 (1 – 4)	1 (1 – 3)	1 (1 – 3)	0.266
	Promjer stentova (mm) †	3 (2.5 – 4.0)	3.5 (2.25–4.0)	3.5(2.75-4.0)	**0.000**
	Duljina stentova (mm) †	18 (8 – 36)	20 (8 – 38)	20 (8 – 38)	0.099
	Stenoza proksimalnih/srednjih koronarnih segmenata, n (%)*	54 (90.0)	106 (90.6)	66 (91.7)	0.944
	Stenoza distalnih koronarnih segmenata, n (%)*	27 (45.0)	47 (40.2)	23 (31.9)	0.289

**Rezultati su prikazani apsolutnim brojem i postotkom te kompарirani Hi-kvadratnim testom. †Rezultati su prikazani medijanom i rasponom te kompарirani Kruskal-Wallis ANOVA testom. BMI – indeks tjelesne mase; CK-kreatin kinaza; cTnT – srčani troponin T; LV – lijevi ventrikul; PCI – perkutana koronana intervencija; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom.*

Tablica 5.2-3. Prognoza akutnog STEMI prema BMI (kg/m²)

	PARAMETRI	BMI < 25.0 (n = 60)	BMI 25.0-29.9 (n = 118)	BMI ≥ 30.0 (n = 72)	*p*
MACE	Reinfarkt, n (%)*	1 (1.9)	0 (0)	1 (1.5)	-
	Restenoza, n (%)*	2 (3.8)	4 (3.8)	1 (1.5)	0.655
	Nova stenoza, n (%)*	1 (1.9)	3 (2.8)	3 (4.4)	0.712
	Kardijalna rehospitalizacija, n (%)*	8 (15.1)	18 (17.0)	11 (16.2)	0.954
	Nekardijalna rehospitalizacija, n (%)*	5 (9.4)	3 (2.8)	1 (1.5)	0.059
	CVI, n (%)*	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	-
	Hitni CABG, n (%)*	1 (1.9)	3 (2.8)	2 (2.9)	0.925
	Mortalitet, n (%)*	3 (5.7)	1 (0.9)	0 (0)	-
	Ukupno, n (%)*	11 (20.8)	20 (18.4)	16 (23.5)	0.706
Ostalo	Duljina bolovanja (tjedni)†	12 (2-52)	12 (1-28)	14 (2-48)	0.401

**Rezultati su prikazani apsolutnim brojem i postotkom te komparirani Hi-kvadratnim testom. †Rezultati su prikazani medijanom i rasponom te komparirani Kruskal-Wallis ANOVA testom. BMI – indeks tjelesne mase; CABG – aortokoronarno premoštenje; CVI – cerebrovaskularni inzult; IM – infarkt miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencija; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom.*

3) Bolesnici s centralnom pretilosti mjerenom WC bili su češće žene, imali su češće hipertenziju, no bez razlika u ostalim osnovnim parametrima u odnosu na one bez centralne pretilosti (Tablica 5.2-4.). Također, nije bilo značajne razlike u svim parametrima težine i prognoze (Tablice 5.2-5. i 5.2-6.);

Tablica 5.2-4. Osnovne karakteristike bolesnika s akutnim STEMI prema WC (cm)

	PARAMETRI	WC (<102/88) (n = 101)	WC (≥ 102/88) (n = 149)	*p*
Demografski, medicinski i antropometrijski podaci	Muškarci, n (%)*	87 (86.1)	90 (60.4)	**0.000**
	Žene, n (%)*	14 (13.9)	59 (39.6)	**0.000**
	Dob (godine)†	60 (41-90)	63 (25-92)	0.080
	Arterijska hipertenzija, n (%)*	54 (53.5)	127 (85.2)	**0.000**
	Dislipidemija, n (%)*	72 (71.3)	118 (79.2)	0.151
	Hiperglikemija, n (%)*	23 (22.8)	38 (25.5)	0.622
	Pušaći, n (%)*	57 (56.4)	72 (48.3)	0.208
	Obiteljska anamneza (IM/CVI), n (%)*	44 (43.6)	63 (42.3)	0.841
	Prethodni IM, n (%)*	10 (9.9)	12 (8.1)	0.613
	Prethodni PCI, n (%)*	11 (10.9)	12 (8.1)	0.442
	Prethodni CABG, n (%)*	0 (0)	1 (0.7)	-

**Rezultati su prikazani apsolutnim brojem i postotkom te komparirani Hi-kvadratnim testom. †Rezultati su prikazani medijanom i rasponom te komparirani Kruskal-Wallis ANOVA testom. CABG – aortokoronarno premoštenje; CVI – cerebrovaskularni inzult; IM – infarkt miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencija; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom; WC – opseg struka.*

Tablica 5.2-5. Težina akutnog STEMI prema WC (cm)

	PARAMETRI	WC (<102/88) (n = 101)	WC (≥ 102/88) (n = 149)	*P*
Klinička prezentacija	Angina pektoris, n (%)*	99 (98.0)	146 (98.0)	0.985
	Dispneja, n (%)*	27 (26.7)	48 (32.2)	0.353
	Duljina hospitalizacije (dani)†	8 (2 – 30)	9 (3 – 32)	0.126
Bolničke komplikacije	Aritmije, n (%)*	14 (13.9)	29 (19.5)	0.250
	Smetnje provođenja, n (%)*	4 (4.0)	12 (8.1)	0.194
	Reperfuzijske aritmije, n (%)*	3 (3.0)	15 (10.1)	0.060
	Srčana insuficijencija, n (%)*	20 (19.8)	44 (29.5)	0.084
	Kardiogeni šok, n (%)*	7 (6.9)	11 (7.4)	0.892
	Kardiogeni arest, n (%)*	12 (11.9)	24 (16.1)	0.350
	Mehanička ventilacija, n (%)*	2 (2.0)	8 (5.4)	0.180
	Reinfarkt, n (%)*	0 (0)	1 (0.7)	-
	Ponovljen PCI, n (%)*	1 (1.0)	3 (2.0)	-
	Mortalitet, n (%)*	10 (9.9)	9 (8.3)	0.258
	Ukupno, n (%)*	36 (35.6)	68 (45.6)	0.116
Laboratorij	Maksimalni cTnT (ng/ml) †	3.46 (0.02-10.0)	2.83 (0.02-10.0)	0.246
	Maksimalni CK (U/L) †	2571 (70-15617)	1701 (25-14094)	0.296
UZV srca	Ejekcijska frakcija LV, n (%)†	50 (25 – 64)	50 (28 – 76)	0.521
Koronarna angiografija	Stenozirane koronarne arterije†	1 (1 – 4)	2 (1 – 4)	0.399
	≥2 stenoz. koron.art., n (%)*	48 (47.5)	80 (53.7)	0.339
	Broj stentova†	1 (1 – 4)	1 (1 – 3)	0.269
	Promjer stentova (mm)†	3.0 (2.75 – 4.0)	3.5 (2.25 – 4.0)	0.184
	Duljina stentova (mm)†	18.5 (8.0 – 38)	20 (8 – 38)	0.060
	Stenoza proksimalni/srednjih koronarnih segmenata, n (%)*	88 (88.0)	138 (92.6)	0.217
	Stenoza distalnih koronarnih segmenata, n (%)*	38 (39.2)	59 (39.6)	0.800

**Rezultati su prikazani apsolutnim brojem i postotkom te komparirani Hi-kvadratnim testom. †Rezultati su prikazani medijanom i rasponom te komparirani Mann-Whitney U testom. CK- kreatin kinaza; cTnT – srčani troponin T; LV – lijevi ventrikul; PCI – perkutana koronana intervencija; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom; WC – opseg struka.*

Tablica 5.2-6. Prognoza akutnog STEMI prema WC (cm)

	PARAMETRI	WC (<102/88) (n = 101)	WC (≥ 102/88) (n = 149)	*P*
MACE	Reinfarkt, n (%)*	1 (1.1)	1 (0.7)	-
	Restenoza, n (%)*	4 (4.4)	3 (2.2)	0.349
	Nova stenoza, n (%)*	4 (4.4)	3 (2.1)	0.349
	Kardijalna rehospitalizacija, n (%)*	13 (14.3)	24 (17.6)	0.502
	Nekardijalna rehospitalizacija, n (%)*	4 (4.4)	5 (3.7)	0.786
	CVI, n (%)*	0 (0)	1 (0.7)	-
	Hitni CABG, n (%)*	1 (1.1)	5 (3.7)	0.236
	Mortalitet, n (%)*	2 (2.2)	2 (1.5)	-
	Ukupno, n (%)*	18 (19.8)	29 (20.9)	0.842
Ostalo	Duljina bolovanja (tjedni)†	12 (1-48)	12 (3-52)	0.093

**Rezultati su prikazani apsolutnim brojem i postotkom te komparirani Hi-kvadratnim testom. †Rezultati su prikazani medijanom i rasponom te komparirani Mann-Whitney U testom. CABG – aortokoronarno premoštenje; CVI – cerebrovaskularni inzult; MACE – glavni neželjeni kardiovaskularni događaji; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom; WC – opseg struka.*

4) Bolesnici s centralnom pretilosti mjerenom WHR bili su mlađe životne dobi, češće muškarci, imali su češće dislipidemiju, no bez razlika u ostalim osnovnim parametrima u odnosu na one s normalnim WHR (Tablica 5.2-7.). Također, imali su učestalije stenoze proksimalnih i srednjih koronarnih segmenata, ali bez značajnih razlika u ostalim parametrima težine i prognoze akutnog STEMI (Tablice 5.2-8. i 5.2-9.);

Tablica 5.2-7. Osnovne karakteristike bolesnika s akutnim STEMI prema WHR

	PARAMETRI	WHR (<0.90/0.85) (n = 28)	WHR (≥0.90/0.85) (n = 222)	*p*
Demografski, medicinski i antropometrijski podaci	Muškarci, n (%)*	8 (28.6)	169 (76.1)	**0.000**
	Žene, n (%)*	20 (71.4)	53 (23.9)	**0.000**
	Dob (godine)†	69.5 (39-88)	61 (25-92)	**0.021**
	Arterijska hipertenzija, n (%)*	21 (75.0)	160 (72.1)	0.744
	Dislipidemija, n (%)*	17 (60.7)	173 (77.9)	**0.044**
	Hiperglikemija, n (%)*	6 (21.4)	55 (24.8)	0.698
	Pušaći, n (%)*	11 (39.3)	118 (53.2)	0.166
	Obiteljska anamneza (IM/CVI), n (%)*	12 (42.9)	95 (42.8)	0.995
	Prethodni IM, n (%)*	3 (10.7)	19 (8.6)	0.704
	Prethodni PCI, n (%)*	2 (7.1)	21 (9.5)	0.689
	Prethodni CABG, n (%)*	0 (0)	1 (0.5)	-

**Rezultati su prikazani apsolutnim brojem i postotkom te komparirani Hi-kvadratnim testom. †Rezultati su prikazani medijanom i rasponom te komparirani Kruskal-Wallis ANOVA testom. CABG – aortokoronarno premoštenje; CVI – cerebrovaskularni inzult; IM – infarkt miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencija; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom; WHR – omjer opsega struka i bokova.*

Tablica 5.2-8. Težina akutnog STEMI prema WHR

	PARAMETRI	WHR (<0.90/0.85) (n = 28)	WHR (≥0.90/0.85) (n = 222)	*p*
Klinička prezentacija	Angina pektoris, n (%)*	27 (96.4)	218 (98.2)	0.529
	Dispneja, n (%)*	10 (35.7)	65 (29.3)	0.484
	Duljina hospitalizacije (dani)†	9 (5 – 25)	9 (2 – 32)	0.193
Bolničke komplikacije	Aritmije, n (%)*	2 (7.1)	41 (18.5)	0.135
	Smetnje provođenja, n (%)*	3 (10.7)	13 (5.9)	0.322
	Reperfuzijske aritmije, n (%)*	3 (10.7)	15 (6.8)	0.707
	Srčana insuficijencija, n (%)*	9 (32.1)	55 (24.8)	0.400
	Kardiogeni šok, n (%)*	1 (3.6)	17 (7.7)	0.431
	Kardiogeni arest, n (%)*	2 (7.1)	34 (15.3)	0.246
	Mehanička ventilacija, n (%)*	0 (0)	10 (4.5)	0.252
	Reinfarkt, n (%)*	0 (0)	1 (0.5)	-
	Ponovljen PCI, n (%)*	0 (0)	4 (1.8)	-
	Mortalitet, n (%)*	2 (7.1)	17 (7.7)	0.923
	Ukupno, n (%)*	10 (35.7)	94 (42.3)	0.503
Laboratorij	Maksimalni cTnT (ng/ml) †	2.1 (0.04-10.0)	3.2 (0.02-10.0)	0.071
	Maksimalni CK (U/L) †	1324 (85-11425)	1926 (25-15617)	0.122
UZV srca	Ejekcijska frakcija LV, n (%)†	50 (30 – 70)	50 (25 – 76)	0.944
Koronarna angiografija	Stenozirane koronarne arterije†	1.5 (1 – 4)	2 (1 – 4)	0.750
	≥2 stenoz. koron.art., n (%)*	14 (50.0)	114 (51.4)	0.893
	Broj stentova†	1 (1 – 3)	1 (1 – 4)	0.119
	Promjer stentova (mm) †	3 (2.75 – 4.0)	3.5 (2.25 – 4.0)	0.515
	Duljina stentova (mm) †	20 (8 – 36)	20 (8 – 38)	0.905
	Stenoza proksimalni/srednjih koronarnih segmenata, n (%)*	21 (75.0)	205 (92.8)	**0.002**
	Stenoza distalnih koronarnih segmenata, n (%)*	15 (53.6)	82 (37.1)	0.092

**Rezultati su prikazani apsolutnim brojem i postotkom te komparirani Hi-kvadratnim testom. †Rezultati su prikazani medijanom i rasponom te komparirani Mann-Whitney U testom. CK- kreatin kinaza; cTnT – srčani troponin T; LV – lijevi ventrikul; PCI – perkutana koronana intervencija; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom; WHR – omjer opsega struka i bokova.*

Tablica 5.2-9. Prognoza akutnog STEMI prema WHR

	PARAMETRI	WHR (<0.90/0.85) (n = 28)	WHR (≥0.90/0.85) (n = 222)	*p*
MACE	Reinfarkt, n (%)*	0 (0)	2 (1.0)	-
	Restenoza, n (%)*	1 (3.7)	6 (3.0)	-
	Nova stenoza, n (%)*	2 (7.4)	5 (2.5)	-
	Kardijalna rehospitalizacija, n (%)*	2 (7.4)	35 (17.5)	0.183
	Nekardijalna rehospitalizacija, n (%)*	1 (3.7)	8 (4.0)	0.941
	CVI, n (%)*	0 (0)	1 (0.5)	-
	Hitni CABG, n (%)*	0 (0)	6 (3.0)	-
	Mortalitet, n (%)*	0 (0)	4 (2.0)	-
	Ukupno, n (%)*	7 (25.9)	40 (19.7)	0.451
Ostalo	Duljina bolovanja (tjedni)†	12 (10-26)	12 (1-52)	0.656

**Rezultati su prikazani apsolutnim brojem i postotkom te komparirani Hi-kvadratnim testom. †Rezultati su prikazani medijanom i rasponom te komparirani Mann-Whitney U testom. CABG – aortokoronarno premoštenje; CVI – cerebrovaskularni inzult; MACE – glavni neželjeni kardiovaskularni događaji; STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom; WHR – omjer opsega struka i bokova.*

5) Koristeći hi-kvadratni test i logističku regresijsku analizu u istraživanju utjecaja MetS i njegovih pojedinih konstitutivnih parametara (abdominalna pretilost, hipertrigliceridemija, nizak HDL-kolesterol, hipertenzija, hiperglikemija) na težinu i prognozu akutnog STEMI, pokazali smo da je MetS neovisno povezan s većim rizikom od ukupnih bolničkih komplikacija (47.8% *vs.* 34.2%) (Odds ratio (OR) 1.76, Confidence interval (CI) [1.05-2.94], *p*=0.031) (Tablica 5.2-10.).

Tablica 5.2-10. Utjecaj MetS, njegovih komponenti i antropometrijskih parametara na rizik pojave ukupnih bolničkih komplikacija

PARAMETRI	DA	NE	Odds ratio	Confidence interval	*p*
MetS, n (%)	65 (47.8)	39 (34.2)	1.76	1.05 – 2.94	**0.031**
WC ≥102/88 cm, n (%)	68 (45.6)	36 (35.6)	1.52	0.90 – 2.55	0.117
Arterijska hipertenzija, n (%)	80 (44.2)	24 (34.8)	1.49	0.84 – 2.64	0.178
Dislipidemija, n (%)	75 (39.5)	29 (48.3)	0.70	0.39 – 1.25	0.226
Hiperglikemija, n (%)	31 (50.8)	73 (38.6)	1.64	0.92 – 2.94	0.094
BMI <25.0 kg/m^2, n (%)	27 (45.0)	77 (40.5)	1.20	0.67 – 2.16	0.540
BMI 25.0-29.9 kg/m^2, n (%)	45 (38.1)	59 (44.7)	0.76	0.46 – 1.26	0.294
BMI ≥30.0 kg/m^2, n (%)	32 (44.4)	72 (40.4)	1.18	0.68 – 2.05	0.562
WHR ≥0.90/0.85, n (%)	94 (42.3)	10 (35.7)	1.32	0.58 – 2.99	0.504

BMI – indeks tjelesne mase; MetS – metabolički sindrom; WC – opseg struka; WHR – omjer opsega struka i bokova.

Također, MetS je neovisno povezan i s većim rizikom pojave ≥2 značajno stenoziranih koronarnih arterija (57.4% *vs*. 43.9%) (OR 1.72, CI [1.04-2.84], *p*=0.034) (Tablica 5.2.-11).

Tablica 5.2-11. Utjecaj MetS, njegovih komponenti i antropometrijskih parametara na rizik pojave ≥2 značajno stenoziranih koronarnih arterija

PARAMETRI	DA	NE	Odds ratio	Confidence interval	*p*
MetS, n (%)	78 (57.4)	50 (43.9)	1.72	1.04-2.84	**0.034**
WC ≥102/88 cm, n (%)	80 (53.7)	48 (47.5)	1.28	0.77-2.12	0.339
Arterijska hipertenzija, n (%)	97 (53.6)	31 (44.9)	1.42	0.81-2.47	0.221
Dislipidemija, n (%)	101 (53.2)	27 (45.0)	1.39	0.77-2.48	0.270
Hiperglikemija, n (%)	35 (57.4)	93 (49.2)	1.39	0.77-2.48	0.268
BMI <25.0 kg/m^2, n (%)	33 (55.0)	95 (50.0)	1.22	0.68-2.19	0.500
BMI 25.0-29.9 kg/m^2, n (%)	60 (50.8)	68 (51.5)	0.97	0.59-1.60	0.916
BMI ≥30.0 kg/m^2, n (%)	35 (48.6)	93 (52.2)	0.86	0.50-1.50	0.603
WHR ≥0.90/0.85, n (%)	114 (51.4)	14 (50.0)	1.06	0.48-2.31	0.893

BMI – indeks tjelesne mase; MetS – metabolički sindrom; WC – opseg struka; WHR – omjer opsega struka i bokova.

Hiperglikemija je neovisno povezana s povećanim rizikom od srčane insuficijencije (36.1% *vs* 22.2%) (OR 1.97, CI [1.05-3.70] *p*=0.033) (Tablica 5.2-12).

Tablica 5.2-12. Utjecaj MetS, njegovih komponenti i antropometrijskih parametara na rizik pojave srčane insuficijencije

PARAMETRI	DA	NE	Odds ratio	Confidence interval	*p*
MetS, n (%)	41 (30.2)	23 (20.2)	1.71	0.95-3.07	0.072
WC ≥102/88 cm, n (%)	44 (29.5)	20 (19.8)	1.69	0.93-3.10	0.086
Arterijska hipertenzija, n (%)	48 (26.5)	16 (23.2)	1.20	0.62-2.28	0.590
Dislipidemija, n (%)	46 (24.2)	18 (30.0)	0.75	0.39-1.42	0.370
Hiperglikemija, n (%)	22 (36.1)	42 (22.2)	1.97	1.05-3.70	**0.033**
BMI <25.0 kg/m^2, n (%)	17 (28.3)	47 (24.7)	1.20	0.63-2.31	0.578
BMI 25.0-29.9 kg/m^2, n (%)	25 (21.2)	39 (29.5)	0.64	0.36-1.14	0.132
BMI ≥30.0 kg/m^2, n (%)	22 (30.6)	42 (23.6)	1.42	0.77-2.62	0.255
WHR ≥0.90/0.85, n (%)	55 (24.8)	9 (32.1)	0.70	0.30-1.63	0.402

BMI – indeks tjelesne mase; MetS – metabolički sindrom; WC – opseg struka; WHR – omjer opsega struka i bokova.

Normalna težina (BMI <25.0 kg/m^2) je neovisno povezana s većim rizikom dispneje (41.7% *vs.* 26.3%, OR 2.00, CI [1.10-3.67], *p*=0.025), dok prekomjerna tjelesna težina (BMI 25.0-29.9 kg/m^2) smanjuje rizik pojave dispneje (22.9% *vs.* 36.4%, OR 0.51, CI [0.29 – 0.90], *p*=0.020) (Tablica 5.2-13.)

Tablica 5.2-13. Utjecaj MetS, njegovih komponenti i antropometrijskih parametara na rizik pojave dispneje

PARAMETRI	DA	NE	Odds ratio	Confidence interval	*p*
MetS, n (%)	45 (33.1)	30 (26.3)	1.38	0.80-2.40	0.245
WC ≥102/88 cm, n (%)	48 (32.2)	27 (26.7)	1.30	0.74-2.28	0.354
Arterijska hipertenzija, n (%)	59 (32.6)	16 (23.2)	1.60	0.85-3.04	0.147
Dislipidemija, n (%)	55 (29.0)	20 (33.3)	0.81	0.44-1.52	0.518
Hiperglikemija, n (%)	21 (34.4)	54 (28.6)	1.31	0.71-2.43	0.386
BMI <25.0 kg/m^2, n (%)	25 (41.7)	50 (26.3)	2.00	1.10-3.67	**0.025**
BMI 25.0-29.9 kg/m^2, n (%)	27 (22.9)	48 (36.4)	0.51	0.29-0.90	**0.020**
BMI ≥30.0 kg/m^2, n (%)	23 (31.9)	52 (29.2)	1.14	0.63-2.05	0.670
WHR ≥0.90/0.85, n (%)	10 (35.7)	65 (29.3)	0.75	0.33-1.70	0.485

BMI – indeks tjelesne mase; MetS – metabolički sindrom; WC – opseg struka; WHR – omjer opsega struka i bokova.

6) Nakon prilagodbe prema EFLV i stenozi distalnih koronarnih segmenata, broj signifikantno stenoziranih koronarnih arterija povećava rizik ukupnog MACE (OR 1.79, CI [1.17-2.77], *p*=0.008).

6

RASPRAVA

Osim proučavanja utjecaja MetS definiranog prema revidiranim NCEP-ATP III kriterijima (14,15) i antropometrijskih parametara na težinu i prognozu akutnog STEMI kod bolesnika liječenih primarnom PCI, važno obilježje ove studije bilo je istraživanje njihovog utjecaja na zahvaćenost koronarnih segmenata signifikantnom stenozom i na duljinu bolovanja što do sada nije opisano u literaturi.

U većini epidemioloških studija korišteni su revidirani NCEP-ATP III kriteriji za dijagnosticiranje MetS i određivanje njegove prisutnosti u različitim populacijama (272). Učestalost MetS je veća u populaciji s akutnim koronarnim sindromom (273,274). U bolesnika s akutnim STEMI kreće se između 46.0% i 59.4%, i češća je kod žena (275,276). Prevalencija MetS u naših bolesnika s akutnim STEMI bila je 54.4%. MetS je bio češći kod žena, ali bez statističkog značaja. Nadalje, Lee i sur. (275) nisu pronašli značajne razlike u anamnestičkim medicinskim podacima (obiteljska anamneza kardiovaskularnih događaja, prethodni infarkt miokarda, prethodni PCI i CABG) između bolesnika sa i bez MetS, što je u skladu s našim rezultatima.

Do sada je objavljeno nekoliko studija o utjecaju MetS na ishode tijekom hospitalizacije i težinu koronarne bolesti kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda (275-279). Pokazana je povezanost MetS s teškim zatajenjem srca, višim bolničkim mortalitetom i ukupnim bolničkim komplikacijama. Nadalje, MetS pacijenti imaju ozbiljniju koronarnu bolest, učestaliju trožilnu bolest, veći broj ugrađenih stentova bez razlike u duljini, ali s razlikom u promjeru.

Naši rezultati pokazuju da bolesnici s MetS imaju znatno učestalije ukupne bolničke komplikacije i dulju hospitalizaciju; aritmije, poremećaji provođenja, srčana insuficijencija i hospitalni mortalitet također su češći kod bolesnika s MetS, ali bez statističkog značaja. Ovo je prvo prospektivno istraživanje koje se bavi utjecajem MetS na zahvačanje koronarnih segmenata signifikantnim stenotičkim promjenama. Dokazali smo da bolesnici s MetS imaju veći broj signifikantno stenoziranih koronarnih arterija, veću učestalost signifikantno stenoziranih proksimalnih i srednjih koronarnih segmenata, veći promjer stentova, no bez statistički značajne razlike u njihovom broju i duljini.

Nekoliko autora objavilo je svoje rezultate o utjecaju MetS na prognozu temeljem praćenja MACE parametara (279-281). MetS je neovisan prognostički čimbenik za MACE i revaskularizaciju nakon primarne PCI (279). Dokazano je da pacijenti s MetS nemaju povećani rizik za revaskularizaciju ili više MACE u usporedbi s kontrolom tijekom 12 mjeseci nakon primarne PCI (280,281). Naši pacijenti s MetS imali su ukupno više MACE kao i neke pojedinačne MACE (nova stenoza, kardijalna i nekardijalna rehospitalizacija, CVI, hitni CABG) tijekom 12 mjeseci, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na one bez MetS. Jedina značajna razlika je u trajanju prosječne duljine bolovanja koje je bilo značajno dulje u bolesnika s MetS. Također, pokazali smo da broj signifikantno stenoziranih koronarnih arterija povećava rizik ukupnog MACE, što je u skladu s literaturnim podacima (282).

Prema našim rezultatima, MetS je neovisno povezan s ukupnim bolničkim komplikacijama (47.8% *vs.* 34.2%, $p<0.05$) i težinom koronarne bolesti (≥2 stenoziranih koronarnih arterija, 57.4% *vs.* 43.9%, $p<0.05$), ali bez utjecaja na druge sastavnice težine i prognoze. Najčešće komponente MetS su arterijska hipertenzija (95.6%), trbušna pretilost (86.0%), snižen HDL-kolesterol (70.6%), hipertrigliceridemija (57.4%), dok je hiperglikemija bila manje česta (39.7%). Osim hiperglikemije, koja je neovisno povezana s većim rizikom od zatajenja srca, svaki od navedenih čimbenika *per se* nije imao značajan utjecaj na kliničku

težinu i prognozu. Prema Zeller i sur., hiperglikemija je glavni čimbenik rizika za razvoj teškog zatajenja srca tijekom akutnog infarkta miokarda (283). Naši rezultati potvrđuju najvažniju činjenicu da je MetS, kao patofiziološki koncept, superiorniji u predviđanju rizika u bolesnika s akutnim STEMI i primarnom PCI u odnosu na pojedinačne sastavnice.

Već smo spomenuli da revidirana NCEP-ATP III definicija MetS daje značajnu važnost mjerenju WC kao antropometrijskom parametru za određivanje abdominalne pretilosti (14,15). Abdominalna pretilost je neovisno povezana s povećanim rizikom od akutnih koronarnih zbivanja (6). Prisutnost povećanog WC je povezana s većom nekrozom miokarda i lošijom EFLV u bolesnika s akutnim infarktom miokarda (284,285). Međutim, dokazana je i određena zaštitna uloga povećanog WC za prisutnost signifikantne koronarne bolesti, odnosno paradoks centralne debljine (286). Potkožno masno tkivo je odgovorno za paradoksalni zaštitni učinak abdominalne pretilosti, a nakupine visceralnog masnog tkiva mogu imati suprotno djelovanje i povećati rizik za angiografski signifikantu koronarnu bolest. Prema rezultatima GRACE studije, mjerenje WC nije adekvatno za predviđanje smrtnosti 6 mjeseci nakon infarkta miokarda, odnosno ponovnog infarkta miokarda (287). Drugi autori su pokazali kako povećani WC nije povezan s povećanom učestalošću MACE tijekom 30 dana praćenja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (288). Mi smo također pronašli elemente paradoksa centralne debljine, tj. nije bilo značajne razlike u parametrima težine i prognoze između bolesnika sa i bez centralne debljine definirane mjerenjem WC.

Određivanje WHR bolje opisuje distribuciju masnog tkiva. Razlika u WC korelira s varijacijama u potkožnom i trbušnom visceralnom masnom tkivu, a mjerenje WHR uključuje dodatno muskulaturu i potkožno glutealno masno tkivo (289). Prema rezultatima Dallas Heart studije, koja se bavila proučavanjem akumulacije kalcija u koronarnim arterijama pomoću MSCT koronarografije, među antropometrijskim parametrima samo je WHR nezavisno povezan sa subkliničkom aterosklerozom (290). Nadalje, povišeni WHR je direktno povezan sa signifikantnom stenozom koronarnih arterija, ali ne i sa proširenošću koronarne bolesti, odnosno s brojem zahvačenih koronarnih arterija (291). Bolesnici s povišenim WHR i akutnim STEMI učestalije imaju srčanu insuficijenciju, a pokazao se i kao neovisan prediktor šestomjesečnog mortaliteta u bolesnika s akutnim STEMI (292). Od razlika u parametrima težine akutnog STEMI, mi smo pronašli razliku u težini koronarne bolesti – bolesnici s

povišenim WHR imali su učestalije zahvačanje proksimalnih i srednjih koronarnih segmenata signifikantnom stenozom, dok nije bilo značajne razlike u prognostičkim parametrima.

BMI je još jedan antropometrijski parametar za određivanje pretilosti i procjenu KV rizika, ali inferioran u odnosu na WC i WHR (10-13). U literaturi je opisan obrnuti odnos između BMI i kalcifikacije koronarnih arterija (293). Također, dokazano je da bolesnici s normalnom tjelesnom težinom imaju veći hospitalni mortalitet, kao i MACE tijekom 12 mjeseci nakon primarne PCI (294). Objašnjenje može biti da pretili bolesnici imaju veće magistralne koronarne arterije i time povoljniji omjer arterija/kateter (295-298). Veza između povišene tjelesne težine i povoljnog kliničkog ishoda u bolesnika s akutnim STEMI opisana je kao paradoks debljine (299-302). Primjerice, u KAMIR studiji, bolesnici s povišenim BMI ($\geq$25.0 kg/m^2) bili su češće mlađe žene, s većom učestalošću hipertenzije, dijabetesa i hiperlipidemije, normalnom EFLV, značajno nižom razinom CK, sniženim hospitalnim mortalitetom te sniženom stopom MACE tijekom perioda praćenja od 12 mjeseci. Također, imali su širi promjer ugrađenih stentova (303). Drugi autori pokazali su da prekomjerna tjelesna težina i debljina nisu povezani s većim oštećenjem miokarda i izraženijom disfunkcijom miokarda u odnosu na normalnu tjelesnu težinu, u akutnoj fazi i 6 mjeseci nakon akutnog infarkta miokarda i primarne PCI (304). Li i sur. (305) nisu našli značajnije razlike među različitim BMI kategorijama u ishodima tijekom 3 i 12 mjeseci nakon akutnog STEMI i primarne PCI, a Iakobishvili i sur. (306) nisu pronašli značajne razlike u veličini infarkta između sve tri BMI kategorije. U našoj studiji, nismo našli značajne razlike između BMI kategorija u prognostičkim parametrima. Među parametrima težine, normalna tjelesna težina (BMI <25.0 kg/m^2) je neovisno povezana s povećanim rizikom dispneje, a što bi se moglo također objasniti već spomenutim paradoksom debljine.

7

ZAKLJUČAK

Ispitivan je utjecaj MetS i antropometrijskih parametara na težinu i prognozu akutnog STEMI, a posebice njihov utjecaj na zahvaćenost koronarnih segmenata signifikantnom stenozom i duljinu bolovanja. Došli smo do sljedećih zaključaka:

1) Bolesnici s MetS imaju značajno dulju hospitalizaciju, učestalije ukupne bolničke komplikacije, veći broj značajno stenoziranih koronarnih arterija i širi promjer implantiranih stentova, učestalije siginifikantno stenozirane proksimalne i srednje koronarne segmente te dulje bolovanje (p<0.05);

2) Bolesnici s normalnom (BMI <25.0 kg/m^2) i prekomjernom (BMI 25.0-29.9 kg/m^2) tjelesnom težinom imaju najvišu odnosno najnižu učestalost dispneje. Pretili bolesnici (BMI ≥30.0 kg/m^2) imaju dulju hospitalizaciju i veći promjer ugrađenih stentova, bez drugih značajnih razlika u parametrima težine i prognoze (p<0.05);

3) Bolesnici s centralnom pretilosti mjerenom WC nemaju teži i prognostički nepovoljniji STEMI u komparaciji s onima koji imaju normalni WC (p<0.05);

4) Bolesnici s centralnom pretilosti mjerenom WHR imaju težu koronarnu bolest, tj. učestalije stenoze proksimalnih/srednjih koronarnih segmenata, ali bez značajnih razlika u ostalim parametrima težine i prognoze u komparaciji s onima koji imaju normalni WHR (p<0.05);

5) Istraživanje utjecaja MetS i njegovih pojedinih konstitutivnih parametara (abdominalna pretilost, hipertrigliceridemija, nizak HDL-kolesterol, hipertenzija, hiperglikemija) na težinu i prognozu akutnog STEMI pokazalo je da je MetS neovisno povezan s većim rizikom nastanka ukupnih bolničkih komplikacija i pojavom ≥2 značajno stenoziranih koronarnih arterija (p<0.05);

6) Hiperglikemija je neovisno povezana s većim rizikom od zatajenja srca (p<0.05);

7) Normalna težina (BMI <25.0 kg/m^2) je neovisno povezana s većim rizikom pojave dispneje, dok prekomjerna tjelesna težina (BMI 25.0-29.9 kg/m^2) smanjuje rizik pojave dispneje;

8) Broj signifikantno stenoziranih koronarnih arterija povećava rizik ukupnog MACE.

8

LITERATURA

1. Bergovec M, Katić T. Koronarna bolest. U: Ivančević Z i sur. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2.izdanje. Split: Placebo; 2010.str. 626-52.

2. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N°311, updated march 2013. Available from http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.

3. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. BMC Public Health 2008;8:200.

4. Sönmez K, Akçakoyun M, Akçay A, Demir D, Duran NE, Gençbay M, et al. Which method should be used to determine the obesity, in patients with coronary artery disease? (body mass index, waist circumference or waist-hip ratio). Int J Obes Relat Metab Disord 2003;27:341-6.

5. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. J Am Coll Cardiol 2011;57:1877-86.

6. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. Eur Heart J 2002;23:706-13.

7. Lee CD, Jacobs DR Jr, Schreiner PJ, Iribarren C, Hankinson A. Abdominal obesity and coronary artery calcification in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Am J Clin Nutr 2007;86:48-54.

8. Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. Arterioscler Thromb 1992;12:647-56.

9. O'Brien KD, Chait A. The biology of the artery wall in atherogenesis. Med Clin North Am 1994;78:41-67.

10. Prineas RJ, Folsom AR, Kaye SA. Central adiposity and increased risk of coronary artery disease mortality in older women. Ann Epidemiol 1993;3:35–41.

11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet 2005;366:1640–9.

12. Hsieh SD, Yoshinaga H. Waist / height ratio as a simple and useful predictor of coronary heart disease risk factors in women. Intern Med 1995;34:1147–52.

13. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. JAMA 1998;280:1843–8.

14. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Dis Model Mech 2009;2:231-7.

15. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. BMC Med 2011;9:48.

16. Pompa JJ, Kuntz RE, Baim DS. Percutaneous Coronary and Valvular Intervention. U: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7.izdanje. Philadephia: Elsevier Saunders, 2005: str. 1367-1402.

17. Fiss DM. Normal coronary anatomy and anatomic variations. Appl Radiol 2007;36:14-26.

18. Krmpotić-Nemanić J, Keros P. Krvnožilni sustav. U: Krmpotić-Nemanić J i sur. Anatomija čovjeka. 5.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 1993. str. 531-48.

19. Nikus KC. Coronary angiography. U: Pahlm O, Wagner G, ur. Multimodal Cardiovascular Imaging. New York: Mcgraw Hill; 2011. str. 71-80.

20. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. Circulation 1975;51(4 Suppl):5-40.

21. Manojlović S. Bolesti krvnih žila. U: Jukić S i sur. Osnove patologije. 2. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 1994. str. 277-304.

22. Rumboldt Z, Galešić K. Ateroskleroza i ostali oblici arterioskleroze. U: Ivančević Ž i sur. Harrison - Principi interne medicine. 1. hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 1997. str. 965-73.

23. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. U: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6. izdanje. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2001.str.995-1009.

24. Libby P. The pathogenesis of atherosclerosis. U: Kasper DL i sur. Harrison's principles of internal medicine.16. izdanje. New York: Mcgraw Hill; 2005. str. 1425-30.

25. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. U: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Heart Disease. 9. izdanje. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. str. 897-913.

26. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009;120:1640-5.

27. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet 2005;366:1059-62.

28. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL; SMART Study Group. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. Eur Heart J 2004;25:342-8.

29. Shaw JE, Chisholm DJ. 1: Epidemiology and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. Med J Aust 2003;179:379-83.

30. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglycamie-Hyperurikamie syndrom. Zentralblatt fuer Innere Medizin 1923;105–127.

31. Vague J. Sexual differentiation. A factor affecting the forms of obesity. Presse Medicale 1947; S39–S40.

32. Avogaro P, Crepaldi G. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. Diabetologia 1965; 137.

33. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.

34. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 1989;149:1514-20.

35. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes 1992;41:715-22.

36. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005;365:1415-28.

37. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in US populations. Endocrinol Metab Clin North Am 2004;33:333-50.

38. Desroches S, Lamarche B. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. Appl Physiol Nutr Metab 2007;32:23-32.

39. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. Am J Med Sci 2007;333:362-71.

40. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from http://www.idf.org/metabolic-syndrome.

41. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinol Metab Clin North Am 2004;33:351-75.

42. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2003;163:427-36.

43. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287:356-9.

44. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 1999;159:1104-9.

45. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, et al.; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 2004;27:788-93.

46. Ponholzer A, Temml C, Rauchenwald M, Marszalek M, Madersbacher S. Is the metabolic syndrome a risk factor for female sexual dysfunction in sexually active women? Int J Impot Res 2008;20:100-4.

47. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? Circulation 2003;108:1546-51.

48. Andreadis EA, Tsourous GI, Tzavara CK, Georgiopoulos DX, Katsanou PM, Marakomichelakis GE, et al. Metabolic syndrome and incident cardiovascular morbidity and mortality in a Mediterranean hypertensive population. Am J Hypertens 2007;20:558-64.

49. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005;112:2735-52.

50. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Circulation 2005;112:3066-72.

51. Eckel RH. The Metabolic Syndrome. U: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17. izdanje. New York: McGraw-Hill;2008.str.1509-14.

52. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. Endocrinol Metab Clin North Am 2008;37:753-68.

53. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. J Lipid Res 2005;46:2347-55.

54. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atheroslcerosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;288:H2031-41.

55. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr 2004;92:347-55.

56. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH Jr, et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:2558-64.

57. Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M, Mayr M, Egger G, Notdurfter M, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. Eur Heart J 2009;30:107-15.

58. Jacobs M, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, Ferreira I, Blaak EE, Feskens EJ, et al. Low-grade inflammation can partly explain the association between the metabolic syndrome and either coronary artery disease or severity of peripheral arterial disease: the CODAM study. Eur J Clin Invest 2009;39:437-44.

59. Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. Diabetes 2001;50:1612-7.

60. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cellfunction as explanations for metabolic diversity. J Nutr 2001;131:354S-60S.

61. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2697-703.

62. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:1496-504.

63. González AS, Guerrero DB, Soto MB, Díaz SP, Martinez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. Eur J Clin Nutr 2006;60:802-9.

64. Deepa R, Velmurugan K, Arvind K, Sivaram P, Sientay C, Uday S, et al. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemotactic protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). Metabolism 2006;55:1232-8.

65. Guldiken S, Demir M, Arikan E, Turgut B, Azcan S, Gerenli M, et al. The levels of circulating markers of atherosclerosis and inflammation in subjects with different degrees of body mass index: Soluble CD40 ligand and high-sensitivity C-reactive protein. Thromb Res 2007;119:79-84.

66. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. Circulation 2003;107:391-7.

67. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? J Muscle Res Cell Motil 2003;24:113-9.

68. Stenlöf K, Wernstedt I, Fjällman T, Wallenius V, Wallenius K, Jansson JO. Interleukin-6 levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight/obese subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4379-83.

69. Diamant M, Lamb HJ, van de Ree MA, Endert EL, Groeneveld Y, Bots ML, et al. The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1495-501.

70. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001;286:327-34.

71. Zuliani G, Volpato S, Blè A, Bandinelli S, Corsi AM, Lauretani F, et al. High interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community-dwelling older adults: the InChianti study. Atherosclerosis 2007;192:384-90.

72. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:2200-7.

73. Cigolini M, Targher G, Bergamo Andreis IA, Tonoli M, Agostino G, De Sandre G. Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16:368-74.

74. Alessi MC, Juhan-Vague I. Contribution of PAI-1 in cardiovascular pathology. Arch Mal Coeur Vaiss 2004;97:673-8.

75. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. N Engl J Med 2000;342:1792-801.

76. Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. Biochem J 2009;425:41-52.

77. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:29-33.

78. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. Diabetes Care 2002;25:971-6.

79. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA 2004;291:1730-7.

80. Fumeron F, Aubert R, Siddiq A, Betoulle D, Péan F, Hadjadj S, et al.; Epidemiologic Data on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) Study Group. Adiponectin gene polymorphisms and adiponectin levels are independently associated with the development of hyperglycemia during a 3-year period: the epidemiologic data on the insulin resistance syndrome prospective study. Diabetes 2004;53:1150-7.

81. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. Diabetes 2001;50:2094-9.

82. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun 2003;301:1045-50.

83. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. Am J Med Sci 2005;330:280-9.

84. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. Hypertension 2002;39(2 Pt 2):496-501.

85. Marsh AJ, Fontes MA, Killinger S, Pawlak DB, Polson JW, Dampney RA. Cardiovascular responses evoked by leptin acting on neurons in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus. Hypertension 2003;42:488-93.

86. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. Hypertension 2003;41:1072-9.

87. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1996;334:292-5.

88. Bravata DM, Wells CK, Concato J, Kernan WN, Brass LM, Gulanski BI. Two measures of insulin sensitivity provided similar information in a U.S. population. J Clin Epidemiol 2004;57:1214-7.

89. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. Diabetes 1996;45:633-8.

90. Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ, Saad M, et al. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. JAMA 1998;279:669-74.

91. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, et al.; KANWU Study. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. Diabetologia 2001;44:312-9.

92. Gill H, Mugo M, Whaley-Connell A, Stump C, Sowers JR. The key role of insulin resistance in the cardiometabolic syndrome. Am J Med Sci 2005;330:290-4.

93. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. Am J Med 2006;119(5 Suppl 1):S10-6.

94. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. J Clin Invest 1989;83:1168-73.

95. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2007;18:1246-61.

96. Reiner Z, Sucic M. Poremećaji metabolizma lipida. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. Interna medicina. 3.izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003.str. 1314-22.

97. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. Nutrients 2013;5:1218-40.

98. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. Diabetes Care 1996;19:390-3.

99. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. Arch Med Res 2005;36:232-40.

100. Ferrannini E, Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance. Am Heart J 1991;121(4 Pt 2):1274-82.

101. Malhotra A, Kang BP, Cheung S, Opawumi D, Meggs LG. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. Diabetes 2001;50:1918-26.

102. Morse SA, Zhang R, Thakur V, Reisin E. Hypertension and the metabolic syndrome. Am J Med Sci 2005;330:303-10.

103. Briones AM, Nguyen Dinh Cat A, Callera GE, Yogi A, Burger D, He Y, et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways:

implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. Hypertension 2012;59:1069-78.

104. Kraemer-Aguiar LG, Laflor CM, Bouskela E. Skin microcirculatory dysfunction is already present in normoglycemic subjects with metabolic syndrome. Metabolism 2008;57:1740-6.

105. Hansson GK. Mechanisms of disease: inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005;16:1685–95.

106. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. J Clin Invest 1997;100:2153-7.

107. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2595-600.

108. Wong ND. Intensified screening and treatment of the metabolic syndrome for cardiovascular risk reduction. Prev Cardiol 2005;8:47-52.

109. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. Hypertension 2007;49:40-7.

110. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2003;108:414-9.

111. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. J Intern Med 2005;257:503–13.

112. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, et al. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. J Intern Med 2005;257:454–60.

113. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, et al. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. J Hypertens 2004;22:1991–8.

114. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. Hypertension 2005;45:1978–82.

115. de Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, et al. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. J Hypertens 2002;20:323–31.

116. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, et al. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. Hypertension 2006;47:881–6.

117. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C, et al. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. J Hypertens 2005;23:875–82.

118. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. Intern Med 2005;44:1232–8.

119. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. J Hypertens 2005;23:1589–95.

120. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest 2003;111:1805–12.

121. Nesto R. C-reactive protein its role in inflammation Type 2 diabetes cardiovascular disease the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. Diabet Med 2004;21:810–7.

122. Deen D. Metabolic syndrome: time for action. Am Fam Physician 2004;69:2875-82.

123. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-818.

124. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011;32:1345-61.

125. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. J Am Board Fam Med 2006;19:310-6.

126. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al.; Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood Press 2014;23:3-16.

127. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2005. Diabetes Care 2005;28 Suppl 1:S1-79.

128. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res 1998;6 Suppl 2:51S-209S.

129. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.

130. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. Diabetes 2005;54:1150-6.

131. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002;359:2072-7.

132. Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, Marchesini G; Fatty Liver Italian Network. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: The need for a multidisciplinary approach. Hepatology 2008;47:746-54.

133. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Arch Intern Med 1998;158:1855-67.

134. Fabricatore AN. Behavior therapy and cognitive-behavioral therapy of obesity: is there a difference? J Am Diet Assoc 2007;107:92-9.

135. Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercisetraining, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. Diabetes Care 2003;26:557-62.

136. Lien LF, Brown AJ, Ard JD, Loria C, Erlinger TP, Feldstein AC, et al. Effects of PREMIER lifestyle modifications on participants with and without the metabolic syndrome. Hypertension 2007;50:609-16.

137. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. JAMA 1998;279:839-46.

138. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. Arch Intern Med 1987;147:1749-53.

139. Ross R, Janssen I, Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, et al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. Obes Res 2004;12:789-98.

140. Hill JO, Wyatt HR. Role of physical activity in preventing and treating obesity. J Appl Physiol 2005;99:765-70.

141. Haslam DW, James WP. Obesity. Lancet 2005;366:1197-209.

142. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A Recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995;273:402-7.

143. Ford ES, Kohl HW 3rd, Mokdad AH, Ajani UA. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. Obes Res 2005;13:608-14.

144. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). Circulation 2003;107:3109-16.

145. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Circulation 2004;109:551-6.

146. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. Circulation 2000;101:828-33.

147. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. Diabetes Care 2002;25:2165-71.

148. Koplan JP, Dietz WH. Caloric imbalance and public health policy. JAMA 1999;282:1579-81.

149. Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeuw IH. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. Int J Obes Relat Metab Disord 1997;21 Suppl 1:S5-9.

150. Miles JM, Jensen MD. Counterpoint: visceral adiposity is not causally related to insulin resistance. Diabetes Care 2005;28:2326-8.

151. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nuñez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. Diabetes Care 2007;30:2957-9.

152. Landaeta-Díaz L, Fernández JM, Da Silva-Grigoletto M, Rosado-Alvarez D, Gómez-Garduño A, Gómez-Delgado F, et al. Mediterranean diet, moderate-to-high intensity training, and health-related quality of life in adults with metabolic syndrome. Eur J Prev Cardiol 2013;20:555-64.

153. Paletas K, Athanasiadou E, Sarigianni M, Paschos P, Kalogirou A, Hassapidou M, et al. The protective role of the Mediterranean diet on the prevalence of metabolic syndrome in a population of Greek obese subjects. J Am Coll Nutr 2010;29:41-5.

154. Babio N, Bulló M, Basora J, Martínez-González MA, Fernández-Ballart J, Márquez-Sandoval F, et al.; Nureta-PREDIMED Investigators. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:563-70.

155. Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schling P, Bader M, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. Hypertension 2005;45:356-62.

156. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al.; American College of Sports Medicine; American Heart Association. Physical activity and public

health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Circulation 2007;116:1081-93.

157. Goodpaster BH, He J, Watkins S, Kelley DE. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5755-61.

158. Folli F, Pontiroli AE, Schwesinger WH. Metabolic aspects of bariatric surgery. Med Clin North Am 2007;91:393-414.

159. Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, Raatz SK, Brinkley L, Chen YD, Grundy SM, Huet BA, et al. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. JAMA 1994;271:1421-8.

160. Mitch WE. Beneficial responses to modified diets in treating patients with chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2005;S133-5.

161. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM; American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2006;47:296-308.

162. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. JAMA 1997;277:1624-32.

163. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care 2002;25:202-12.

164. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, et al. Glycemic index: overview of implications in health and disease. Am J Clin Nutr 2002;76:266S-73S.

165. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. Diabetes Care 2004;27:538-46.

166. Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. Circulation 2003;108:1422-4.

167. Krejs GJ. Metabolic benefits associated with sibutramine therapy. Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26 Suppl 4:S34-7.

168. Miles JM, Leiter L, Hollander P, Wadden T, Anderson JW, Doyle M, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabetes Care 2002;25:1123-8.

169. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. Circulation 2002;106:2908-12.

170. Clearfield MB. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. J Am Osteopath Assoc 2005;105:409-16.

171. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al.; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002;288:1882-8.

172. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al.; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004;351:1952-61.

173. Black HR, Davis B, Barzilay J, Nwachuku C, Baimbridge C, Marginean H, et al.; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Diabetes Care 2008;31:353-60.

174. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.

Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.

175. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al.; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 2004;351:2683-93.

176. Wolfe BM, Morton JM. Weighing in on bariatric surgery: procedure use, readmission rates, and mortality. JAMA 2005;294:1960-3.

177. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, Davignon J, Isaacsohn JL, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. JAMA 1996;275:128-33.

178. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998;279:1615-22.

179. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. Ann Intern Med 2005;142:611-9.

180. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. Diabetes Care 2005;28:888-94.

181. Rajagopalan R, Iyer S, Khan M. Effect of pioglitazone on metabolic syndrome risk factors: results of double-blind, multicenter, randomized clinical trials. Curr Med Res Opin 2005;21:163-72.

182. Morgan JM, Capuzzi DM, Baksh RI, Intenzo C, Carey CM, Reese D, et al. Effects of extended-release niacin on lipoprotein subclass distribution. Am J Cardiol 2003;91:1432-6.

183. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. Arch Intern Med 2003;163:2006-10.

184. NEEL JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? Am J Hum Genet 1962;14:353-62.

185. Hunninghake DB, McGovern ME, Koren M, Brazg R, Murdock D, Weiss S, et al. A dose-ranging study of a new, once-daily, dual-component drug product containing niacin extended-release and lovastatin. Clin Cardiol 2003;26:112-8.

186. Mills E, Prousky J, Raskin G, Gagnier J, Rachlis B, Montori VM, et al. The safety of over-the-counter niacin. A randomized placebo-controlled trial [ISRCTN18054903]. BMC Clin Pharmacol 2003;3:4.

187. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, et al.; Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. Arch Intern Med 2002;162:1568-76.

188. Leaf DA, Connor WE, Illingworth DR, Bacon SP, Sexton G. The hypolipidemic effects of gemfibrozil in type V hyperlipidemia. A double-blind, crossover study. JAMA 1989;262:3154-60.

189. Steiner G. Fibrates in the metabolic syndrome and in diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 2004;33:545-55.

190. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting

without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:2999-3054.

191. Sabatine MS, Cannon CP. Approach to the Patient with Chest Pain. U: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9.izdanje. Philadephia: Elsevier Saunders; 2012. str. 1076-86.

192. Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. U: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 17. izdanje. New York: Mcgraw Hill; 2008. str. 1527-32.

193. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569-619.

194. Antman EM. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features. U: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9.izdanje. Philadephia: Elsevier Saunders; 2012. str. 1087-110.

195. World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact sheet N°310, updated June 2011. Available from http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html.

196. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. Eur Heart J 2010;31:943-957.

197. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M. The incidence, treatment strategies, outcomes of acute coronary syndromes in the “reperfusion network” of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. Int J Cardiot 2007;119:212-9.

198. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. Am J Med 2011;124:40-7.

199. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012;125:188-97.

200. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J 2006;27:2285-93.

201. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindback J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. J Am Med Assoc 2011;305:1677-84.

202. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr., Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. J Am Med Assoc 2007;297:1892-900.

203. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BrMedJ 2006;333:1091.

204. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and underrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK- Belgian Study). Eur Heart J 2010;31:2755-64.

205. Antman EM, Braunwald E. ST-segment Elevation Myocardial Infarction. U: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 16. izdanje. New York: Mcgraw Hill; 2005.str. 1448-59.

206. Hackett D, Davies G, Chierchia S, Maseri A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction. Value of combined thrombolytic and vasodilator therapy. N Engl J Med 1987;317:1055-9.

207. Welsh RC, Chang W, Goldstein P, Adgey J, Granger CB, Verheugt FW, et al. Time to treatment and the impact of a physician on pre-hospital management of acute ST elevation myocardial infarction: insights from the ASSENT-3 PLUS trial. Heart 2005;91:1400-6.

208. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). Circulation 2006;113:2398-405.

209. Knot J, Widimsky P, Wijns W, Stenestrand U, Kristensen SD, Van THA, et al. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. EuroIntervention 2009;5:299,301-9.

210. Nallamothu BK, Krumholz HM, Ko DT, LaBresh KA, Rathore S, Roe MT, et al. Development of systems of care for STelevation myocardial infarction patients: gaps, barriers, and implications. Circulation 2007;116:e68-e72.

211. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. Circulation 2006;114:2019-25.

212. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Mattera JA, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006;355: 2308-20.

213. Steg PG, Cambou JP, Goldstein P, Durand E, Sauval P, Kadri Z, et al. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: the USIC 2000 registry. Heart 2006;92:1378-83.

214. Ernst A, Strozzi M. Invazivne dijagnostičke i intervencijske metode u kardiologiji. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. Interna medicina. 3.izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003.str. 457-64.

215. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Non-operative dilatation of coronary artery stenosis – percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Eng J Med 1979;301:61.

216. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1999; 341:1413-9.

217. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty vs. Intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003;361:13-20.

218. Baim DS. Percutaneous Coronary Intervention. U: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17. izdanje. New York: McGraw-Hill;2008.str.1544-8.

219. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. Eur Heart J 2003;24:94-104.

220. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2003;349:733-42.

221. Widimsky P, Holmes DR Jr. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? Eur Heart J 2011;32:396-403.

222. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation

myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). Am J Cardiol 2009;104:507-13.

223. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, et al. Prognostic impact of staged vs. "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONSAMI (Harmonizing Outcomes with RevascularIZatiON and stents in Acute Myocardial Infarction) trial. J Am Coll Cardiol 2011;58:704-11.

224. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial vs. femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. Lancet 2011;377:1409-20.

225. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, et al. Radial vs. femoral randomized investigation in ST elevation acute coronary syndromes: The RIFLE STEACS study. J Am Coll Cardiol 2012; in press.

226. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare- metal stents in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28:2706-13.

227. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001-15.

228. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopi- dogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-57.

229. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITONTIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009;373:723-31.

230. Spencer FA, Lessard D, Gore JM, Yarzebski J, Goldberg RJ. Declining length of hospital stay for acute myocardial infarction and postdischarge outcomes: a community-wide perspective. Arch Intern Med 2004;164:733 -40.

231. Berger AK, Duval S, Jacobs DR Jr., Barber C, Vazquez G, Lee S, et al. Relation of length of hospital stay in acute myocardial infarction to postdischarge mortality. Am J Cardiol 2008;101:428-34.

232. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, Griffin J, Donohue B, Costantini CR, et al. Safety and cost- effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1998;31:967-72.

233. De Luca G, Suryapranata H, van 't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Dambrink JH, et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. Circulation 2004; 109:2737-2743.

234. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. Circulation 2000;102:2031-7.

235. Fox KA, Anderson FA Jr., Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Heart 2007;93:177-82.

236. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. Circulation 1995;91:1659-68.

237. La Canna G, Rahimtoola SH, Visioli O, Giubbini R, Alfieri O, Zognio M, et al. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of non-invasive tests, singly and in combination, for diagnosis of hibernating myocardium. Eur Heart J 2000;21:1358-67.

238. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2002;39:1151-8.

239. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33:1787-847.

240. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003;349:1893 -1906.

241. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty- year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population- based perspective. Circulation 2009;119:1211-9.

242. Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, Mendes LA, Thompson CR, Dzavik V, et al. Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. Circulation 2003;107:279-84.

243. Engstrom AE, Vis MM, Bouma BJ, van den Brink RB, Baan J Jr., Claessen BE, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor for mortality in ST-elevation myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock on admission. Eur J Heart Fail 2010;12:276-82.

244. Jeger RV, Lowe AM, Buller CE, Pfisterer ME, Dzavik V, Webb JG, et al. Hemodynamic parameters are prognostically important in cardiogenic shock but similar following early revascularization or initial medical stabilization: a report from the SHOCK Trial. Chest 2007;132:1794-1803.

245. Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, Dzavik V, Harrington RA, Van de Werf F, et al. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. JAMA 2007;297:1657-66.

246. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. N Engl J Med 1999;341:625-34.

247. Hussain F, Philipp RK, Ducas RA, Elliott J, Dzavik V, Jassal DS, et al. The ability to achieve complete revascularization is associated with improved inhospital survival in cardiogenic shock due to myocardial infarction: Manitoba cardiogenic SHOCK Registry investigators. Catheter Cardiovasc Interv 2011;78:540-8.

248. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008;29:2388-442.

249. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ, Moerch Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, et al. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. Circulation 2010;122:1258-64.

250. Thomson CC, Rigotti NA. Hospital and clinic-based smoking cessation interventions for smokers with cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 2003;45:459-79.

251. PerkJ, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, et al. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) *Developed with the special contribution of the

European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012;33:1635-1701.

252. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am Heart J 2011;162:571-84.

253. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD001800.

254. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercisebased rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2004;116:682-92.

255. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849-60.

256. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996;348:1329-39.

257. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2010;31:2501-55.

258. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010;31:2369-429.

259. Lip GY. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at 'moderate risk' [CHADS2 score=1]: simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. Thromb Haemost 2010;103:683-5.

260. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsboll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 2010;170:1433-41.

261. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary-a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2010;31:1311-18.

262. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focussed update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2010;56:2051-66.

263. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective metaanalysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-78.

264. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Atorvastatin for acute coronary syndromes. JAMA 2001;286:533-5.

265. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504.

266. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-818.

267. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. Circulation 2010;122:2142-51.

268. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1995;345:669-85.

269. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29:2909-45.

270. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010;31:2501-55.

271. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). Circulation 2003;108:1146-62.

272. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:629-36.

273. Zaliūnas R, Slapikas R, Babarskiene R, Slapikiene B, Luksiene D, Milvidaite I, et al. The prevalence of the metabolic syndrome components and their combinations in men and women with acute ischemic syndromes. Medicina (Kaunas) 2008;44:521-8.

274. Feinberg MS, Schwartz R, Behar S. Impact of metabolic syndrome in patients with acute coronary syndrome. Adv Cardiol 2008;45:114-26.

275. Lee MG, Jeong MH, Ahn Y, Chae SC, Hur SH, Hong TJ, et al. Impact of the metabolic syndrome on the clinical outcome of patients with acute ST-elevation myocardial infarction. J Korean Med Sci 2010;25:1456-61.

276. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, Laurent Y, Janin-Manificat L, L'Huillier I, et al.; Observatoire des Infarctus de Côte-d'Or Survey Working Group. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. Arch Intern Med 2005;165:1192-8.

277. Miller AM, Alcaraz Ruiz A, Borrayo Sánchez G, Almeida Gutiérrez E, Vargas Guzmán RM, Jáuregui Aguilar R. Metabolic syndrome: clinical and angiographic impact on patients with acute coronary syndrome. Cir Cir 2010;78:113-20.

278. Clavijo LC, Pinto TL, Kuchulakanti PK, Torguson R, Chu WW, Satler LF, et al. Metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction is associated with increased infarct size and in-hospital complications. Cardiovasc Revasc Med 2006;7:7-11.

279. Ji MS, Jeong MH, Ahn Y, Kim YJ, Chae SC, Hong TJ, et al.; Other Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. One-Year Clinical Outcomes among Patients with Metabolic Syndrome and Acute Myocardial Infarction. Korean Circ J 2013;43:519-26.

280. Bøhmer E, Seljeflot I, Arnesen H, Hoffmann P, Abdelnoor M, Halvorsen S. The association between metabolic syndrome and infarct size in patients with acute myocardial infarction. Scand J Clin Lab Invest 2010; 70:287-93.

281. Hoffmann R, Stellbrink E, Schröder J, Grawe A, Vogel G, Blindt R, et al. Impact of the metabolic syndrome on angiographic and clinical events after coronary intervention using bare-metal or sirolimus-eluting stents. Am J Cardiol 2007;100:1347-52.

282. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28:1709-16.

283. Rana JS, Monraats PS, Zwinderman AH, de Maat MP, Kastelein JJ, Doevendans PA, et al.; GENDER study. Metabolic syndrome and risk of restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Diabetes Care 2005;28:873-7.

284. Iglesias Bolaños P, Olivar Roldán J, Peñalver Talavera D, Díaz Guardiola P, Vega Piñero B, Monereo Megías S. [Effect of abdominal obesity on size of myocardial infarction]. Endocrinol Nutr 2009;56:4-8. Spanish.

285. Azarfarin R, Samadikhah J, Shahvalizadeh R, Golzari SE. Evaluation of anthropometric indices of patients with left ventricle dysfunction fallowing first acute anterior myocardial infarction. J Cardiovasc Thorac Res 2012;4:11-5.

286. Bechlioulis A, Vakalis K, Naka KK, Bourantas CV, Papamichael ND, Kotsia A, et al. Paradoxical protective effect of central obesity in patients with suspected stable coronary artery disease. Obesity (Silver Spring) 2013;21:E314-21.

287. Martins A, Ribeiro S, Gonçalves P, Correia A. Role of central obesity in risk stratification after an acute coronary event: does central obesity add prognostic value to the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score in patients with acute coronary syndrome? Rev Port Cardiol 2013;32:769-76.

288. Lopes de Souza PA, Trussardi Fayh AP, Lúcia Portal V. Abdominal circumference as a predictor of 30-day outcome in acute coronary syndrome. Arq Bras Cardiol 2011;96:399-404.

289. Seidell JC, Pérusse L, Després JP, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. Am J Clin Nutr 2001;74:315-21.

290. See R, Abdullah SM, McGuire DK, Khera A, Patel MJ, Lindsey JB, et al. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis: the Dallas Heart Study. J Am Coll Cardiol 2007;50:752-9.

291. Zen V, Fuchs FD, Wainstein MV, Gonçalves SC, Biavatti K, Riedner CE, et al. Neck circumference and central obesity are independent predictors of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. Am J Cardiovasc Dis 2012;2:323-30.

292. Lee SH, Park JS, Kim W, Shin DG, Kim YJ, Kim DS, et al.; Korean Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Impact of body mass index and waist-to-hip ratio on clinical outcomes in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry). Am J Cardiol 2008;102:957-65.

293. Kovacic JC, Lee P, Baber U, Karajgikar R, Evrard SM, Moreno P, et al. Inverse relationship between body mass index and coronary artery calcification in patients with clinically significant coronary lesions. Atherosclerosis 2012;221:176-82.

294. Lancefield T, Clark DJ, Andrianopoulos N, Brennan AL, Reid CM, Johns J, et al.; MIG (Melbourne Interventional Group) Registry. Is there an obesity paradox after percutaneous coronary intervention in the contemporary era? An analysis from a multicenter Australian registry. JACC Cardiovasc Interv 2010;3:660-8.

295. Foley DP, Melkert R, Serruys PW. Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. Circulation 1994;90:1239-51.

296. Schunkert H, Harrell L, Palacios IF. Implications of small reference vessel diameter in patients undergoing percutaneous coronary revascularization. J Am Coll Cardiol 1999;34:40-8.

297. Gurm HS, Whitlow PL, Kip KE; BARI Investigators. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes inpatients undergoing coronary revascularization. Insights from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). J Am Coll Cardiol 2002;39:834-40.

298. O'Connor NJ, Morton JR, Birkmeyer JD, Olmstead EM, O'Connor GT. Effect of coronary artery diameter in patients undergoing coronary bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Circulation 1996;93:652-5.

299. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? J Am Coll Cardiol 2002;39:578-84.

300. Minutello RM, Chou ET, Hong MK, Bergman G, Parikh M, Iacovone F, et al. Impact of body mass index on in-hospital outcomes following percutaneous coronary intervention (report from the New York State Angioplasty Registry). Am J Cardiol 2004;93:1229-32.

301. Gurm HS, Brennan DM, Booth J, Tcheng JE, Lincoff AM, Topol EJ. Impact of body mass index on outcome after percutaneous coronary intervention (the obesity paradox). Am J Cardiol 2002;90:42-5.

302. Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Asada Y, et al.; Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Impact of body mass index on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for ST segment elevation acute myocardial infarction. Circ J 2008;72:521-5.

303. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, et al.; Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Obesity paradox in Korean patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. J Cardiol 2010;55:84-91.

304. Pietrucha AZ, Stryjewski PJ, El-Massri N, Gajos G, Kruszelnicka O, Badacz L, et al. The influence of obesity on progression of coronary arteriosclerosis and clinical course

after ST elevation acute myocardial infarction treated with primary coronary interventions. Adv Med Sci 2011;56:241-8.

305. Li YZ, Sun YJ, Zhang B, Jiang DM, Gao Y, Yu HJ, et al. [The impact of body mass index on the presentation, treatment and clinical outcomes of patients with ST-segment elevated myocardial infarction]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2012;33:1288-92. Chinese.

306. Iakobishvili Z, Danicek V, Porter A, Assali AR, Battler A, Hasdai D. Is increased body mass index associated with a cardioprotective effect after ST-segment-elevation myocardial infarction? Acute Card Care 2006;8:95-8.

9

POPIS KRATICA

ACE	angiotenzin konvertirajući enzim (*engl. angiotensin converting enzyme)*
ADP	adenozin difosfat (*engl. adenosine diphosphate)*
AH	arterijska hipertenzija
AHA	Američko udruženje kardiologa (*engl. American Heart Association)*
AM	akutna marginalna arterija (*engl. acute marginal artery)*
Apo	apoprotein
ARB	blokator angiotenzinskog receptora (*engl. angiotensin receptor blocker)*
AV	atrioventrikularan

BMI	indeks tjelesne mase (*engl. body mass index*)
BMS	metalni stent (*engl. bare-metal stent)*
CABG	koronarna premosnica (*engl. coronary artery bypass graft*)
CCL	ligand CC-kemokina (*engl. CC-chemokine ligand)*
CCS	Kanadsko kardiološko društvo (*engl. Canadian Cardiology Society)*
CD	površinska stanična molekula (*engl. cluster of differention*)
CETP	prenosioc kolesterolskih estera (*engl. cholesteryl-ester transfer protein)*
CK	kreatin kinaza (*engl. creatine kinase*)
MB-CK	MB-izoenzim kreatin kinaze
CRP	C-reaktivni protein
CRT	srčana resinkronizacijska terapija (*engl. cardiac resinchronization therapy)*
cTnT/I	kardioselektivni troponin T/I (*engl. cardiac troponin T/I*)
CVI	cerebrovaskularni inzult
D	dijagonalna arterija (*engl. diagonal artery*)
DASH	prehranom protiv hipertenzije (*engl. Dietary Approaches to Stop Hypertension)*
DAPT	Dvojna antiagregacijska terapija (*engl. dual antiplatelet therapy)*
DAT	dijastolički arterijski tlak
DES	stent sa oslobađanjem lijeka (*engl. drug eluting stent)*
DMT2	dijabetes melitus tip 2
EFLV	ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

EGIR	Europska grupa za proučavanje inzulinske rezistencije (*engl. European Group for the Study of Insulin Resistance)*
EKG	elektrokardiografija
ESC	Europsko kardiološko društvo (*engl. European Society of Cardiology*)
GLUT4	transporter glukoze tip 4 (*engl. glucose transporter type 4*)
GUK	glukoza u krvi
HDL	lipoprotein visoke gustoće (*engl. high density lipoprotein*)
HMP	hitna medicinska pomoć
IABP	intraaortna balonska pumpa
ICAM	intercelularna adhezijska molekula (*engl. intercellular adhesion molecule*)
ICD	implantabilni kardioverter defibrilator (*engl. implantable cardioverter defibrilator)*
IDL	lipoprotein srednje gustoće (*engl. intermediate density lipoprotein)*
IDF	Međunarodna dijabetološka federacija (engl. *International Diabetes Federation*)
IFN	interferon
IL	interleukin
i.v.	intravenski
KBB	kronična bubrežna bolest
KV	kardiovaskularni
KVB	kardiovaskularna bolest
LAD	prednja silazna arterija (*engl. left anterior descending artery*)

LBBB	blok lijeve grane (*engl. left bundle branch block*)
LCAT	lecitin-kolesterol aciltransferaza (*engl. lecithin—cholesterol acyltransferase)*
LCX	lijeva cirkumfleksna arterija (*engl. left circumflex artery*)
LDL	lipoprotein niske gustoće (*engl. low density lipoprotein*)
LMCA	deblo lijeve koronarne arterije (*engl. left main coronary artery*)
LV	lijevi ventrikul
MACE	glavni neželjeni kardiovaskularni događaj (*engl.* m*ajor adverse cardiovascular event)*
MAP	mitogenom-aktivirani protein
MCP	monocitni kemotaksični protein (*engl. monocyte chemotactic protein*)
MetS	metabolički sindrom
MR	magnetska rezonanca
NCEP-ATP III	Nacionalni program obrazovanja o kolesterolu (*engl. National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*)
NHANES	Nacionalna studija ispitivanja zdravlja i ishrane (*engl. National Health and Nutrition Examination Survey*)
NHLBI	Nacionalni institut za srce, pluća i krv (*engl. National Heart, Lung and Blood Institute*)
NSTEMI	infarkt miokarda bez ST-elevacije (*engl. non-ST elevation myocardial infarction*)
OM	marginalni ogranak (*engl. obtuse marginal branch*)
OO	oštečenje organa

PAI	inhibitor aktivatora plazminogena (*engl. plasminogen activator inhibitor*)
PCI	perkutana koronarna intervencija (*engl. percutaneous coronary intervention*)
PDGF	trombocitni faktor rasta (*engl. platelet-derived growth factor*)
PI3K	fosfoinozitid 3-kinaza (*engl. phosphoinositide 3-kinase*)
PDA	posterodescendentna arterija (*engl. posterodescendent artery)*
PLTP	prenosioc fosfolipida (*engl. phospholipid-transfer protein)*
PTCA	perkutana transluminalna koronarna angioplastika (*engl. percutaneous transluminal coronary angioplastic*)
RCA	desna koronarna arterija (*engl. right coronary artery*)
RAS	reninsko – angiotenzinski sustav
SA	sinoatrijalni
SAT	sistolički arterijski tlak
s.c.	subkutano (*engl. subcutaneous)*
SCORE	evaluacija koronarnog rizika (*engl. Systematic Coronary Risk Evaluation)*
SR – B1	scavenger receptor - klasa B (tip 1)
STEMI	infarkt miokarda sa ST-elevacijom (*engl. ST-elevation myocardial infarction*)
TGF	transformirajući faktor rasta (*engl. transforming growth factor*)
TIA	tranzitorna ishemijska ataka
TIMI	tromboliza u infarktu miokarda (*engl. thrombolysis in myocardial infarction)*
TNF	tumorski nekrotizirajući faktor

TXA2	tromboksan A2 (*engl. thromboxane A2)*
U	jedinica (*engl. unit)*
UFH	nefrakcionirani heparin (*engl. unfractioned heparin)*
VCAM	vaskularna adhezijska molekula (*engl. vascular cell adhesion molecule*)
VF	ventrikulska fibrilacija
VLDL	lipoprotein vrlo niske gustoće (*engl. very low density lipoprotein*)
VT	ventrikulska tahikardija
vWF	von Wilebrandtov faktor
WC	opseg struka (*engl. waist circumference*)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (*engl. World Health Organization*)
WHR	omjer opsega struka i bokova (*engl. waist-to-hip ratio*)

10

POPIS PRILOGA

10.1. Popis slika

Slika 1.1-1. Koronarna cirkulacija, lijeva koronarna arterija i njezini ogranci..... 4

Slika 1.1-2. Koronarna cirkulacija, desna koronarna arterija i njezini ogranci…….....5

Slika 1.1-3. Podjela koronarnih arterija u segmente prema klasifikaciji Američkog udruženja kardiologa ……. 6

Slika 1.2.1-1. Patogeneza ateroskleroze.....9

Slika 1.3.4-1. Sastavnice MetS i njihova međusobna interakcija u patogenetskom procesu……15

Slika 1.3.4.3-1. Shematski prikaz interakcije lipoproteinskih čestica…….....21

Slika 1.3.4.3-2. Shematski prikaz interakcije lipoproteinskih čestica u bolesnika sa MetS i inzulinskom rezistencijom…… 23

Slika 1.3.5-3. Određivanje KV rizika primjenom SCORE tablice……..29

Slika 2.1-1. Klasifikacija akutnog koronarnog sindroma na temelju nalaza EKG-a i određivanja vrijednosti srčanih biomarkera…....41

Slika 2.2.5.2-1. Dinamika serumskih vrijednosti srčanih biomarkera (cTnT, CK-MB) u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda…….....47

Slika 2.2.6-1. Komponente kašnjenja u bolesnika s akutnim STEMI i idealni vremenski intervali za intervenciju..... 51

Slika 2.2.6-2. Predhospitalno i rano hospitalno liječenje, reperfuzijske strategije u okviru 24h od prvog medicinskog kontakta.....53

Slika 2.2.6.1-1. Prikaz opreme za kateterizaciju koja se sastoji od žice vodilice, katetera i balona..... 54

Slika 2.2.6.1-2. Prikaz intervencije na signifikantno suženoj koronarnoj arteriji..... 55

Slika 2.2.6.1-3. Uspješnost primarne PCI u periodu od 48 mjeseci nakon akutnog infarkta miokarda sa ST-elevacijom ……..56

Slika 4.3.1-1. Rezultati analize snage testa..... 76

10.2. Popis tablica

Tablica 1.3.2-1. Kriteriji za dijagnosticiranje MetS.....13

Tablica 1.3.5-1. Čimbenici koji utječu na procjenu ukupnog KV rizika……..25

Tablica 1.3.5-2. Stratifikacija ukupnog KV rizika……26

Tablica 1.3.5-3. Preporuke za uvođenje antihipertenzivne terapije s obzirom na vrijednosti tlaka i pridružene KV faktore rizika…….. 27

Tablica 1.3.5-4. Liječenje bolesnika s obzirom na vrijednosti LDL-a i ukupni KV rizik..30

Tablica 2.2.6-1. Preporuke za reperfuzijsku terapiju u akutnom STEMI..... 50

Tablica 2.2.6.1-1. Primarna PCI: indikacije i aspekti procedure u akutnom STEMI…….. 57

Tablica 2.2.6.1-2. Preporuke za antiagregacijsku i antikoagulacijsku terapiju kod izvođenja primarne PCI u akutnom STEMI …..……..59

Tablica 2.2.6.2-1. Preporuke za fibrinolitičku terapiju u akutnom STEMI..... 61

Tablica 2.2.6.3-1. Preporuke za liječenje fibrilacije atrija u akutnom STEMI..... 66

Tablica 2.2.6.3-2. Preporuke za liječenje VT/VF i poremećaja kondukcije u akutnom STEMI.....67

Tablica 5.1-1. Osnovne karakteristike bolesnika s akutnim STEMI prema prisutnosti MetS..... 79

Tablica 5.1-2. Težina akutnog STEMI prema prisutnosti MetS..... .80

Tablica 5.1-3. Prognoza akutnog STEMI prema prisutnosti MetS..... 81

Tablica 5.2-1. Osnovne karakteristike bolesnika s akutnim STEMI prema BMI (kg/m^2)…… 82

Tablica 5.2-2. Težina akutnog STEMI prema BMI (kg/m²).....83

Tablica 5.2-3. Prognoza akutnog STEMI prema BMI (kg/m²)..... .84

Tablica 5.2-4. Osnovne karakteristike bolesnika s akutnim STEMI prema WC (cm)....85

Tablica 5.2-5. Težina akutnog STEMI prema WC (cm)..... 86

Tablica 5.2-6. Prognoza akutnog STEMI prema WC (cm)..... 87

Tablica 5.2-7. Osnovne karakteristike bolesnika sa akutnim STEMI prema WHR.....88

Tablica 5.2-8. Težina akutnog STEMI prema WHR.....89

Tablica 5.2-9. Prognoza akutnog STEMI prema WHR..... 90

Tablica 5.2-10. Utjecaj MetS, njegovih komponenti i antropometrijskih parametara na rizik pojave ukupnih bolničkih komplikacija……...91

Tablica 5.2-11. Utjecaj MetS, njegovih komponenti i antropometrijskih parametara na rizik pojave ≥2 značajno stenoziranih koronarnih arterija……...92

Tablica 5.2-12. Utjecaj MetS, njegovih komponenti i antropometrijskih parametara na rizik pojave srčane insuficijencije……92

Tablica 5.2-13. Utjecaj MetS, njegovih komponenti i antropometrijskih parametara na rizik pojave dispneje…… 93

11

ŽIVOTOPIS I POPIS RADOVA

Ime i prezime: Marko Mornar Jelavić
Datum i godina rođenja: 27.06.1978.
Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Trenutno zaposlenje
2013. – danas. Dom zdravlja Zagreb-Istok, Centar za internu medicinu i hemodijalizu.

Edukacija i radno iskustvo
2013. – danas. Specijalist interne medicine, Voditelj Centra za internu medicinu i hemodijalizu, Dom zdravlja Zagreb-Istok.
2013. Edukacija iz hemodijalize, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Rebro.
2011. – danas. Postdiplomski doktorski studij, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu.

2010. – danas. Član Stručnog vijeća, Dom zdravlja Zagreb-Istok.

2010. – 2014. Član Upravnog vijeća, Dom zdravlja Zagreb-Istok.

2009. – 2013. Specijalizant interne medicine (Dom zdravlja Zagreb-Istok), Klinika za unutarnje bolesti, KBC Rebro.

2009. Edukacija iz dijagnostičkog ultrazvuka, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Rebro.

2007. – 2008. Liječnik opće medicine, Dom zdravlja Zagreb-Istok.

2006. – 2007. Volonter u Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinici za onkologiju i radioterapiju, KBC Sestre Milosrdnice. Suradnik na doktorskoj disertaciji "Mikroftalmijski transkripcijski čimbenik i tirozinaza kao biljezi za otkrivanje melanomskih stanica u perifernoj krvi bolesnika s melanomom".

2005. – 2006. Pripravnički staž, Psihijatrijska bolnica Vrapče.

1999. – 2004. Samostalni poduzetnik. Dobitnik Priznanja Institute for Business Inteligence, upisan u „Zlatnu knjigu" za uspješno poslovanje.

1998. – 2005. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu.

1997. – 1998. Prirodoslovno-matematički fakultet, Odsjek za fiziku, Sveučilište u Zagrebu.

1985. – 1997. Osnovna škola, Prirodoslovno-matematička gimnazija, Zagreb.

Članstva:

Hrvatska liječnička komora, Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za hipertenziju, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Hrvatsko društvo za debljinu, Hrvatsko katoličko liječničko društvo, Hrvatsko kardiološko društvo, European Renal Association – European Dialysis and Transplantation Association, European Atherosclerosis Society, European Society of Cardiology.

Strani jezici:

Aktivno: engleski

Pasivno: talijanski, francuski

Popis radova:

1. Pulanic R, Jelavic M, Premuzic M, Opacic M, Jakic-Razumovic J, Padovan-Stern R, Vrbanec D. Breast cancer metastases to the stomach and colon: two case reports. Lijec Vjesn. 2012;134:159-63.
2. Mornar Jelavic M, Babic Z, Pintaric H. Metabolic syndrome: influence on clinical severity and prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Acta Cardiol. 2015;70:149-56. (Current Contents)
3. Mornar Jelavic M, Babic Z, Pintaric H. Influence of the metabolic syndrome definitions on electrocardiographic abnormalities. Acta Medica Mediterr. 2015;31:401-8. (SCI Expanded)
4. Mornar Jelavić M, Doko S, Perenčević A. Četvrt stoljeća hemodijalize u Sesvetama. Zdravstvene ustanove Grada Zagreba u praksi i znanosti. Nastavni Zavod za hitnu medicinu Grada Zagreba. 2015;73-8.