

Debljina, metabolički sindrom i kardiovaskularni rizik

Car, Jana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:899461>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-31**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jana Car

Debljina, metabolički sindrom i kardiovaskularni rizik

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb, na Zavodu za ishemijsku bolest srca, pod vodstvom dr.sc. Sandre Jakšić Jurinjak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021/2022.

AGRP- agouti-related peptid, eng.

AIDS- sindrom stečene imunodeficijencije (acquired immune deficiency syndrome, eng.)

ANG II- angiotenzin 2

ANGPTL-4 – angiopoietinu sličan protein 4 (angiopoietin-like 4, eng.)

BMI- indeks tjelesne mase (body mass indeks, eng.)

CART- kokainom i amfetaminom regulirani transkript (cocaine- and amphetamine-regulated transcript, eng.)

CRP- C-reaktivni protein

eNOS- endotelna sintaza dušikovog oksida

GLP-1- glukagonu sličan peptid-1 (glucagon-like peptide-1, eng.)

HDL- lipoprotein velike gustoće (high-density lipoprotein)

HIV- virus humane imunodeficijencije (human immunodeficiency virus, eng.)

ICAM-1- intracelularna adhezijska molekula 1 (intercellular adhesion molecule 1, eng.)

IDF- Međunarodna federacija za dijabetes (International Diabetes Federation, eng.)

IL-1- interleukin 1

IL-10- interleukin 10

IL-6 – interleukin 6

IL-8- interleukin 8

INF- γ - interferon gama

ITM- index tjelesne mase

KVB- kardiovaskularne bolesti

LDL- lipoprotein niske gustoće (low density lipoprotein, eng.)

LOX-1- oksidirani receptor lipoproteina niske gustoće poput lektina- 1

M- muškarac

M1- makrofagi tipa 1

M2- makrofagi tipa 2

MS- metabolički sindrom

NCEP ATP III- Nacionalni program obrazovanja o kolesterolu Panel liječenja za odrasle III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, eng)

NF- κ B- nuklearni faktor kapa-pojačivač lakog lanca aktiviranih B stanica

NK stanice- stanice prirodni ubojice, engl. natural killer cells

NO- dušikov oksid

NYP- neuropeptid Y

PCI- perkutana koronarna intervencija

POMC- proopiomelanokortin

RAAS- renin-angiotenzin-aldosteron sustav (renin–angiotensin–aldosterone system, eng.)

RAS- renin-angiotenzin sustav (renin–angiotensin system, eng.)

ROS- reaktivne vrste kisika (reactive oxygen species, eng.)

SAD- Sjedinjene Američke Države

SLE- sistemski eritematozni lupus

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

TG- trigliceridi

Th1- pomoćnički limfociti razreda 1 (T helper 1, eng.)

Th2- pomoćnički limfociti razreda 2 (T helper 2, eng.)

TNF- α - faktor tumorske nekroze alfa

VEGF- vaskularni endotelni faktor rasta (vascular endothelial growth factor, eng.)

VLDL- lipoprotein jako niske gustoće (very low density lipoprotein, eng.)

VO₂- maksimalna potrošnja kisika

Ž- žena

SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	1
2. SUMMARY	2
3. UVOD	3
3.1. DEBLJINA.....	3
3.1.1. DEFINICIJA.....	3
3.1.2. PODJELA	4
3.1.3. ETIOLOGIJA.....	4
3.1.4. EPIDEMIOLOGIJA.....	5
3.1.5. PATOFIZIOLOGIJA	6
3.2. METABOLIČKI SINDROM.....	6
3.2.1. DEFINICIJA.....	7
3.2.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI.....	8
3.2.3. EPIDEMIOLOGIJA.....	9
3.2.4. METABOLIČKI SINDROM U HRVATSKOJ.....	10
3.3. KARDIOVASKULARNI RIZIK.....	11
3.3.1. FRAMINGHAMSKJE TABLICE RIZIKA	11
3.3.2. QRISK3.....	13
3.3.3. ASSIGN	15
3.3.4. SCORE2	16
4. RAZRADA	22
4.1. UTJECAJ DEBLJINE NA RAZVOJ METABOLIČKOG SINDROMA.....	22
4.2. UTJECAJ DEBLJINE I METABOLIČKOG SINDROMA NA KARDIOVASKULARNI RIZIK	26
4.2.1. NAJČEŠĆE POSLJEDICE DEBLJINE NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV.....	29
4.3. PARADOKS PRETILOSTI	35
4.4. LIJEČENJE DEBLJINE	37
5. ZAKLJUČAK.....	38
6. ZAHVALE	40
7. LITERATURA	41
8. ŽIVOTOPIS.....	48

1. SAŽETAK

Debljina, metabolički sindrom i kardiovaskularni rizik

Jana Car

Incidencija prekomjerne tjelesne težine sve je veća i predstavlja veliki javnozdravstveni problem u cijelom svijetu. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji prekomjerna tjelesna težina definira se kod osoba čiji je ITM veći od 25 kg/m². Čak 2 milijarde ljudi u svijetu boluje od prekomjerne tjelesne težine ili pretilosti. Pretilost možemo podijeliti na više različitih vrsta, a klinički nas najviše zabrinjava tzv. visceralna pretilost. Česta posljedica pretilosti je razvoj metaboličkog sindroma. To je naziv za skup poremećaja koji uključuju poremećaj regulacije masti u tijelu, neosjetljivost na inzulin, povišen krvni tlak, te visceralni tip debljine. Postoje različiti kriteriji kojima se dijagnosticira metabolički sindrom i njegova definicija nije još u potpunosti usuglašena. Dijagnostičke kriterije izradili su Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), Međunarodna federacija za dijabetes (IDF) i sudionici Nacionalnog programa obrazovanja o kolesterolu Panel liječenja za odrasle III (NCEP ATP III). Metabolički sindrom osim što znatno utječe na kvalitetu života, čini veliko opterećenje za zdravstveni sustav, te je povezan s incidencijom kardiovaskularnih bolesti koje su i dalje vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta u razvijenim zemljama svijeta, bez obzira na sve bolje ishode liječenja. Upravo iz tog razloga njihova pravodobna dijagnostika i prevencija od iznimne je važnosti. Postoji više načina predviđanja razvoja kardiovaskularnih bolesti u narednih 10 godina kod pacijenata s obzirom na različite parametre, a klinički najznačajniji su Framinghamske tablice rizika, QRISK3 (Cardiovascular risk score), ASSIGN i SCORE2. Cilj ovog rada bio je sažeti do sada poznato, te pokazati povezanost između ova tri klinički iznimno važna entiteta od kojih boluje veliki broj ljudi u svijetu.

Ključne riječi: debljina, metabolički sindrom, kardiovaskularni rizik

2. SUMMARY

Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular risk

Jana Car

The incidence of obesity is increasing and represents a major public health problem worldwide. According to the World Health Organization, obesity is defined in people whose BMI is greater than 25 kg / m². Around 2 billion people worldwide suffer from overweight or obesity. Obesity can be divided into several different types, and clinically we are most concerned about the so-called "visceral" obesity. A common consequence of obesity is the development of metabolic syndrome. This refers to the set of disorders that include a disorder of body fat regulation, insulin insensitivity, high blood pressure and visceral type obesity. There are various criteria for diagnosing metabolic syndrome and its definition is not yet fully agreed. The diagnostic criteria were developed by the World Health Organization (WHO), the International Diabetes Federation (IDF) and participants in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III). In addition to significantly affecting the quality of life, metabolic syndrome significantly burdens the overall health system and is associated with the incidence of cardiovascular diseases that continue to be the leading cause of mortality and morbidity in developed countries, despite the improving treatment outcomes. That's why their timely diagnosis and prevention is of utmost importance. There are several ways to predict the development of cardiovascular diseases in the next 10 years in patients with regard to various parameters. The most clinically significant are Framingham risk tables, QRISK3 (Cardiovascular risk score), ASSIGN and SCORE2. The aim of this paper was to summarize previous knowledge and to show the connection between these three clinically extremely important entities that afflict a large number of people worldwide.

Key words: obesity, metabolic syndrome, cardiovascular risk

3. UVOD

3.1. DEBLJINA

Debljina je, kako u Hrvatskoj, tako i u cijelom svijetu jedan od vodećih javnozdravstvenih problema jer dovodi do negativnih zdravstvenih i funkcionalnih posljedica, te povećava mortalitet.

3.1.1. DEFINICIJA

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira debljinu kao abnormalno ili prekomjerno nakupljanje masti koje predstavlja rizik za zdravlje. Postoji više načina za procjenu debljine, ali danas se najčešće koristi indeks tjelesne mase (ITM). Njega izračunavamo tako da tjelesnu masu osobe u kilogramima podijelimo sa kvadratom visine iste osobe u metrima. Primjerice, osoba teška 55 kg i visoka 1,65 m imat će ITM jednak 21 kg/m². Normalnom tjelesnom težinom smatra se ITM od 18,5 kg/m² do 24,9 kg/m². ITM nije sasvim idealna mjera jer će kod visokih i/ili muskulaturno razvijenijih osoba on biti visok, premda je njihov udio masnog tkiva relativno nizak. Iz tog razloga za procjenu rizika za razvoj bolesti povezanih s prekomjernom tjelesnom težinom moramo uzeti u obzir još neki parameter, kao što je odnos omjera struka i bokova ili samo opseg struka. Prema SZO, ITM veći od 25 kg/m² karakterizira prekomjernu tjelesnu težinu ili preuhranjenost, dok se ITM veći od 30 kg/m² smatra pretilošću, odnosno debljinom. Debljinu dalje možemo podijeliti u tri stupnja, tako da ITM 30,00 - 34,99 kg/m² predstavlja debljinu prvog stupnja, ITM 35,00 - 39,99 kg/m² drugog stupnja, a ITM ≥ 40,00 kg/m² debljinu trećeg stupnja (1).

3.1.2. PODJELA

Prema mjestu nakupljanja masnog tkiva debljinu možemo podijeliti na dva tipa, abdominalni tip i ginoidni tip debljine. Abdominalni tip još se naziva i visceralni ili androidni tip. Kod njega dolazi do nakupljanja masnog tkiva u području trbušne maramice i trbušnih organa. U ginoidnom tipu masno tkivo se nakuplja potkožno, u području bokova i natkoljenica.

Visceralno masno tkivo je opasnije od potkožnog masnog tkiva jer je metabolički vrlo aktivno. Ono luči čimbenike upale u krv, te povećava rizik metaboličkih komplikacija kao što su inzulinska rezistencija (šećerna bolest tip 2), visoki krvni tlak, bolesti kardiovaskularnog sustava, nealkoholna masna bolest jetre, apneja u snu i ostale. Abdominalni tip debljine karakterističniji je kod muškaraca i rezultira tzv. "jabukolikim" izgledom tijela. Kod žena je karakterističniji ginoidni tip debljine, a on rezultira tzv. "kruškolikim" tjelesnim izgledom.

Debljinu također možemo podijeliti prema broju i veličini masnih stanica na hipertrofičnu i hiperplastičnu. Kod hipertrofičnog tipa debljine povećan je volumen masnih stanica, dok je kod hiperplastičnog tipa povećan njihov broj. Prilikom smanjenja tjelesne težine broj masnih stanica ostaje isti, a smanjuje se samo njihov volumen (2).

3.1.3. ETIOLOGIJA

Pretilost, odnosno debljina, posljedica je interakcije različitih okolišnih i genetičkih čimbenika. Ona može biti uzrokovana metaboličkim poremećajima, mutacijama jednog ili više različitih gena, poremećajima endokrinog sustava, konzumacijom nekih lijekova (pogotovo psihotropnih), no ipak je najčešće posljedica nesrazmjera unosa i potrošnje energije u organizmu, odnosno unošenja više hrane nego što je potrebno za aktivnost i

održavanje životnih funkcija. Suvišnu, nepotrošenu energiju organizam pohranjuje u obliku masnih zaliha.

Glavna dva faktora za nastanak debljine su prehrana i tjelesna aktivnost. Promatrajući prehrambene navike novijih generacija primjećeno je da je tzv. brza hrana sve dostupnija širokoj populaciji, a u školama se nalaze aparati sa slatkišima i gaziranim pićima koje djeca vrlo rado konzumiraju umjesto užine i vode. Uz to, porcije obroka su se bitno povećale u odnosu na one prije 20-30 godina (3).

Manjak tjelesne aktivnosti i sjedilački način života obilježja su današnjice i, nakon prevelikog unosa hrane, drugi su glavni razlog nastanka pretilosti (4).

Postoji oko 25-30 poremećaja koje kao jedan od kliničkih simptoma karakterizira i pretilost. Najčešći su Prader-Willijev sindrom, Bardet-Biedlov sindrom, Alstromov sindrom, Börjeson- Forssman-Lehmannov sindrom, Cohenov sindrom, Albrightova nasljedna osteodistrofija i Sindrom fragilnog X-kromosoma (5).

3.1.4. EPIDEMIOLOGIJA

Debljina je poprimila pandemijske razmjere i njezina pojava je u porastu u svim zemljama svijeta bez obzira na ekonomski status. 2017. godine globalni izvještaj o prehrani pokazao je da 2 milijarde odraslih ljudi u svijetu ima prekomjernu tjelesnu težinu ili je pretilo. Također pokazalo se da 41 milijun djece ima prekomjernu tjelesnu težinu (6). Prema podacima SZO iz 2015. godine najvišu stopu debljine u svijetu ima Sjeverna Amerika s gotovo trećinu stanovništva čiji je ITM viši od 30,0 kg/m². Najnižu stopu imaju Azijske zemlje kao što su Indija, Kina, Japan i Tajland, te ona iznosi od 3,3 do 8,5% stanovništva. U Europi više od 40% ljudi ima prekomjernu tjelesnu težinu, a oko 20% ih je pretilo.

Kao i u svijetu, debljina je veliki javnozdravstveni problem i u Hrvatskoj. Više od 50% žena i 60% muškaraca ima prekomjernu tjelesnu težinu, a petina ukupnog stanovništva pati od pretilosti. Također zabrinjava podatak da je svako četvrto dijete preuhranjeno, a

taj broj stalno raste. S obzirom na sve prethodno navedeno Hrvatska se nalazi na samom vrhu liste zemalja članica Europske Unije po broju pretilih osoba (7).

Uz iznimku osoba starijih od 75 godina, prevalencija osoba s prekomjernom tjelesnom težinom raste s porastom dobi. Najveći postotak pretilih osoba ima između 65 i 74 godina. S obzirom na razinu obrazovanja može se primijetiti da je veći udio osoba s prekomjernom tjelesnom težinom među onima nižeg stupnja obrazovanja.

3.1.5. PATOFIZIOLOGIJA

Fiziološki sustav za održavanje i nadzor tjelesne težine ima svoje dvije komponente, centralnu i perifernu. Već je više od 50 godina poznato da centralnu čini hipotalamus (8). U njegovom se bazomedijalnom dijelu nalaze glavni centri za glad i regulaciju ponašanja vezanog uz hranjenje (9). Ondje se objedinjuju signali iz periferije i kore velikog mozga, te se šalju natrag uz koordinaciju njihove funkcije. Centar za glad se nalazi u ventrolateralnoj jezgri, a centar za sitost u ventromedijalnoj i paraventricularnoj jezgri hipotalamusa. Periferni dio sustava za regulaciju tjelesne mase čine masno tkivo, probavni i endokrini sustav, te u njega uključeni i autonomni živčani sustav. Skupine neurona AGRP/NYP i POMC/CART osjetljivi su na cirkulirajuće metabolite i hormone kao što su leptin, grelin, inzulin i glukoza, te živčane signale koji odražavaju nutritivni status crijeva a prenose se putem vagusa i moždanog debla. Ova skladna cjelina u hipotalamus šalje informacije o količini i vrsti konzumirane hrane, trajanju hranjenja, tjelesnoj aktivnosti itd., a bilo kakva smetnja u normalnoj funkciji ovog sustava izaziva poremećaj u regulaciji energetske ravnoteže organizma.

3.2. METABOLIČKI SINDROM

Zbog sve veće zastupljenosti sjedilačkog načina života i pretjeranog unosa kalorija metabolički sindrom postaje sve češći zdravstveni problem u cijelom svijetu, pa tako i u

Hrvatskoj. Komplikacije koje do kojih on dovodi ozbiljno narušavaju kvalitetu i trajanje života bolesnika, te predstavljaju veliki teret za zdravstveni sustav.

3.2.1. DEFINICIJA

Metabolički sindrom čini skup poremećaja koji uključuju poremećaj regulacije masti u tijelu, neosjetljivost na inzulin, povišen krvni tlak, te abdominalni tip debljine. Nedavno su entitetu metaboličkog sindroma dodane još neke abnormalnosti kao što su kronična proupalna i protrombotska stanja, nealkoholna masna bolest jetre i apneja za vrijeme spavanja, što njegovu definiciju čini još složenijom (10). Jasna i jednoznačna definicija metaboličkog sindroma zapravo još ne postoji. Kriteriji u definicijama najvažnijih svjetskih zdravstvenih udruženja, Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), Nacionalnog programa obrazovanja o kolesterolu Panel liječenja za odrasle III (NCEP ATP III) i Međunarodne federacije za dijabetes (IDF) se ponešto razlikuju (11). Prvu je definiciju 1998. formirala SZO i u njenom je fokusu bila inzulinska rezistencija. Po njoj se dijagnoza metaboličkog sindroma mogla postaviti pacijentima koji boluju od inzulinske rezistencije ali su uz nju morala biti prisutna još barem dva od sljedećih kriterija: debljina, dislipidemija, hipertenzija i mikroalbuminurija. 2001. godine NCEP ATP III formirao je svoju definiciju po kojoj pacijent boluje od metaboličkog sindroma ako zadovoljava tri ili više od sljedećih kriterija: ima abdominalnu pretilost, povišenu koncentraciju triglicerida, sniženu koncentraciju HDL-a, povišeni krvni tlak i povišenu koncentraciju glukoze natašte. S obzirom na to da su se navedene definicije pokazale vrlo zbunjujućima i ne djelotvornima u praksi, 2005. godine IDF formira novu definiciju gdje za dijagnozu metaboličkog sindroma nije potrebna prisutnost inzulinske rezistencije kod pacijenata, ali zahtjeva postojanje abdominalnog tipa debljine kao jednog od pet kriterija potrebnih za dijagnozu. Ostali kriteriji jednaki su kao i oni iz definicije koju je postavio NCEP ATP III (12).

3.2.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Najčešći dijagnostički kriteriji koji se koriste u kliničkoj praksi za dijagnosticiranje metaboličkog sindroma kod pacijenata su oni iz definicije koju je postavio NCEP ATP III. Prema navedenoj definiciji dijagnostički kriteriji su opseg struka veći od 102cm kod muškaraca, odnosno veći od 88cm kod žena, razina glukoze natašte viša od 6,1 mmol/L, razina glukoze dva sata nakon obroka viša od 7,7 mmol/L, vrijednost krvnog tlaka viša od 130/85 mmHg, razina triglicerida natašte viša od 1,7 mmol/L, razina lipoproteina niske gustoće (LDL) viša od 2,59 mmol/L, razina lipoproteina visoke gustoće (HDL) niža od 1,04 mmol/L kod muškaraca, odnosno niža od 1,29 mmol/L kod žena. Ako pacijent zadovoljava tri ili više od nabrojanih kriterija možemo utvrditi dijagnozu metaboličkog sindroma (12).

Tablica 1: Različiti dijagnostički kriteriji za metabolički sindrom (12) (dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2675814/> , pristupljeno 20.12.2021.)

	NCEP ATP III	SZO	IDF
Obavezno potrebno	-	Inzulinska rezistencija	Abdominalni tip debljine
Debljina	Opseg struka veći od 102cm (M) ili veći od 88cm (Ž)	Omjer struka i bokova >0.9 (M) odnosno >0,85 (Ž) ili BMI>30kg/m ²	Opseg struka > 94cm (M) odnosno > 80cm (Ž) ili BMI>30kg/m ²
Hiperglikemija	Glukoza natašte > 6,1 mmol/L ili glukoza 2 sata nakon obroka > 7,7mmol/L	Inzulinska rezistencija	Glukoza natašte > 5,6 mmol/L

Dislipidemija	LDL > 2,59 mmol/L HDL < 1,04 mmol/L (M) odnosno < 1,29 mmol/L (Ž)	TG > 1,7 mmol/L HDL < 0.9 mmol/L (M) odnosno < 1,0 mmol/L (Ž)	TG > 1,7 mmol/L HDL < 1,03 mmol/L (M) odnosno < 1,29 mmol/L (Ž)
Hipertenzija	Krvni tlak > 130/85 mmHg	Krvni tlak > 140/90 mmHg	Krvni tlak > 130/85 mmHg
Drugi kriteriji	-	mikroalbuminurija	-
Kriteriji potrebni za dijagnozu	Tri ili više od navedenih kriterija	Hiperinzulinemija i još dva od četiri navedena kriterija	Abdominalni tip debljine i još dva od četiri navedena kriterija

3.2.3. EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija metaboličkog sindroma najčešće korespondira s prevalencijom debljine, odnosno dijabetes melitusa tipa 2 u svijetu. Vidljive su i razlike u pojavnosti metaboličkog sindroma s obzirom na spol i rasu (13). Između 1988. i 1994. godine kriterijima za metabolički sindrom odgovaralo je više od petine stanovništva SAD-a i Kanade. Podjednako muškarci i žene. Kod Afroamerikanaca prevalencija metaboličkog sindroma je općenito manja, ali je češći kod žena nego kod muškaraca. Najveća prevalencija uočena je kod Latinoamerikanaca, čak 32%. Metabolički sindrom ima četvrtina stanovništva Europe, a najvišu ukupnu prevalenciju (preko 40%) imaju Nizozemska i Grčka. Zemlje jugoistočne Azije imaju znatno nižu prevalenciju metaboličkog sindroma. Manje od jedne petine odraslog stanovništva odgovara dijagnostičkim kriterijima, ali se i one ubrzano kreću prema stopama zemalja zapadnog svijeta. Vrlo je važno napomenuti da utvrđivanje prevalencije metaboličkog sindroma u različitim regijama ovisi o definiranju kriterija. Većina izvješća koristila je NCEP definicije sindroma, ali neke su koristile IDF kriterije. Primarna razlika između definicija NCEP-a i

IDF-a je u tome što je rezni opseg struka za bijelce, crnce i Latinoamerikance viši u NCEP-u nego u IDF-u. To bi moglo dovesti do veće prevalencije sindroma prema IDF definiciji (14).

3.2.4. METABOLIČKI SINDROM U HRVATSKOJ

Metabolički sindrom je rastući problem, kako u cijelom svijetu, tako i u Hrvatskoj. Osim što znatno utječe na kvalitetu života, čini veliko opterećenje za zdravstveni sustav. U istraživanju koje je provedeno 2013. godine od strane Nevajde i suradnika, sudjelovala je 561 osoba (160 muškaraca i 401 žena) u dobi od 56 do 96 godina (prosjek 79 godina). Radilo se o osobama iz 11 različitih domova umirovljenika u Zagrebu. Mjerenim je krvni tlak, tjelesna visina i težina, te razina glukoze, triglicerida i kolesterola u krvi. Autori su se koristili kriterijima SZO-a. Rezultati su pokazali da je prevalencija metaboličkog sindroma u starijih institucionaliziranih osoba u rasponu od 20,8% (15).

2008. godine Tucak-Zorić i suradnici proveli su istraživanje na populaciji Hrvata, Mađara i Srba s područja Baranje. Rezultati su pokazali da ukupna prevalencija MS-a, procijenjena NCEP kriterijima, iznosi 40% (35% u muškaraca i 42% u žena) s indeksom tjelesne mase (BMI) kao prediktorom pretilosti i 42% (52% u muškaraca i 39% u žena) s omjerom struka i bokova kao prediktorom pretilosti (16).

2002. i 2003. godine provedeno je istraživanje na Hrvatskim otocima. U istraživanju je sudjelovala 1001 osoba s Raba, Visa, Lastova i Mljeta. Ukupno 343 (34%) ispitanika zadovoljilo je kriterije dijagnoze metaboličkog sindroma. Ispitanici s metaboličkim sindromom bili su značajno stariji od onih kod kojih nije dijagnosticiran, također žene su češće dijagnosticirane od muškaraca (17).

Majer i suradnici su 2014. i 2015. godine proveli istraživanje na uzorku od 485 ispitanika u dobi od 17 do 19 godina u Hrvatskoj. Učestalost metaboličkoga sindroma prema IDF kriterijima za djecu stariju od 16 godina bila je 2,5% (2,2% među mladićima i 2,7% među djevojkama). S obzirom na uhranjenost, najveća učestalost metaboličkoga

sindroma utvrđena je u skupini pretilih adolescenata, dok ispitanici u grupama pothranjenih i normalno uhranjenih nisu imali metabolički sindrom (18).

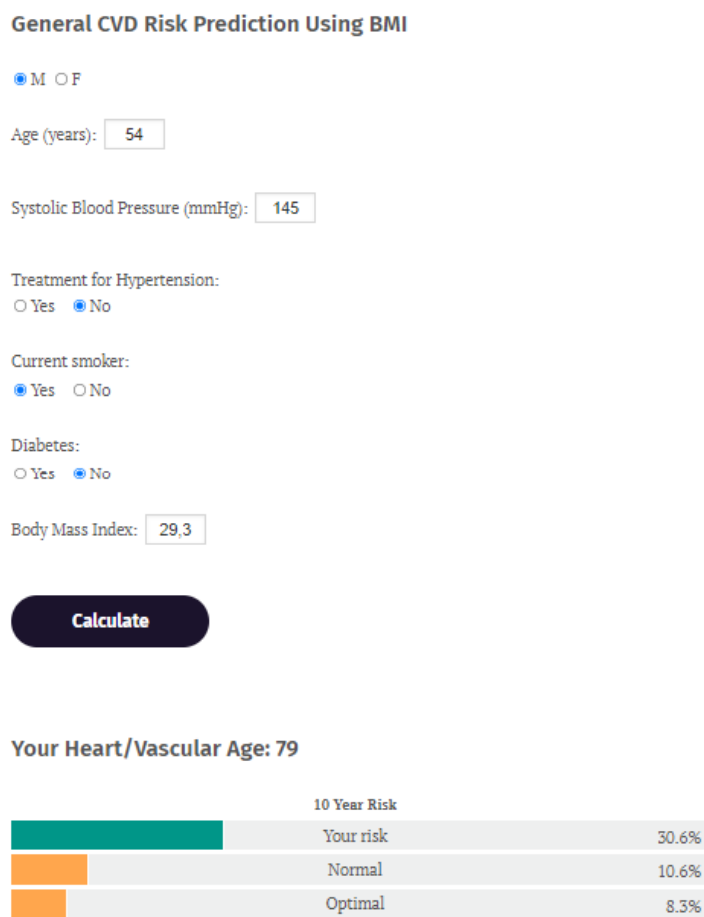
3.3. KARDIOVASKULARNI RIZIK

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta u razvijenim zemljama svijeta, bez obzira na njihove sve bolje ishode. Velika pojavnost kardiovaskularnih bolesti povezana je s načinom života i lošim životnim navikama (19). Upravo iz tog razloga njihova je pravodobna prevencija od izrazite važnosti. Prevencija kardiovaskularnih bolesti definira se kao koordinirani skup aktivnosti usmjeren na populaciju ili pojedinca kojima pokušavamo potpuno eliminirati ili minimalizirati pojavu kardiovaskularnih bolesti ili zdravstvenih posljedica povezanih s njima (20). Čimbenike kardiovaskularnih bolesti možemo podijeliti na promjenjive i nepromjenjive. U promjenjive čimbenike rizika ubrajamo arterijsku hipertenziju, povišenu razinu glukoze u krvi, konzumiranje cigareta, pretilost, hiperlipidemiju te smanjenu tjelesnu aktivnost, a u nepromjenjive čimbenike ubrajamo dob, spol i genetičku predispoziciju (21). Cilj prevencije kardiovaskularnih bolesti je utjecaj na promjenjive čimbenike rizika. Za procjenu kardiovaskularnog rizika u kliničkoj praksi koriste se mnoge različite tablice rizika. Najpoznatije su Framinghamske tablice rizika, QRISK3 (Cardiovascular risk score), ASSIGN i SCORE2 (22).

3.3.1. FRAMINGHAMSKJE TABLICE RIZIKA

Framinghamske tablice kardiovaskularnog rizika proizašle su iz Framinghamske studije, najdugovječnije kardiološke epidemiološke studije koja je započela 1948. godine, a traje još i danas i u njoj sudjeluje već treća generacija ispitanika. Zahvaljujući ovoj studiji identificirani su, između ostaloga, glavni čimbenici rizika za pojavu kardiovaskularnih bolesti (23). Čimbenici koji se gledaju u određivanju kardiovaskularnog rizika pomoću Framinghamskih tablica rizika su dob, spol, ukupni kolesterol, razina HDL kolesterola u

krvi, sistolički krvni tlak i navike pušenja. Tablice bodovanja se razlikuju s obzirom na spol (24). Pomoću ovih tablica moguće je odrediti desetogodišnji rizik za pojavu koronarne bolesti srca kod pacijenata, izražen u postotcima (25).



Slika 1: Primjer predviđanja desetogodišnjeg rizika za pojavu koronarne bolesti srca pomoću Framinghamske tablice koristeći ITM (26) (dostupno na: <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/> , pristupljeno 21.6.2022.)

General CVD Risk Prediction Using Lipids

Sex:

M F

Age (years):

Systolic Blood Pressure (mmHg):

Treatment for Hypertension:

Yes No

Current smoker:

Yes No

Diabetes:

Yes No

HDL:

Total Cholesterol:

Calculate

Your Heart/Vascular Age: 73

10 Year Risk	
<div style="width: 22.8%; background-color: #008080;"></div>	Your risk 22.8%
<div style="width: 9.6%; background-color: #FF8C00;"></div>	Normal 9.6%
<div style="width: 5.1%; background-color: #FF4500;"></div>	Optimal 5.1%

Slika 2: Primjer predviđanja desetogodišnjeg rizika za pojavu koronarne bolesti srca pomoću Framinghamske tablice koristeći vrijednosti lipida (26) (dostupno na: <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/> , pristupljeno 21.6.2022.)

3.3.2. QRISK3

QRISK3 je najnovija verzija QRISK algoritma za predviđanje kardiovaskularnog rizika. Prvi QRISK algoritam objavljen je 2007. godine. Čimbenici koji se gledaju u određivanju kardiovaskularnog rizika su dosta opširniji, a uključuju dob, spol, etničku pripadnost,

socioekonomski status, sistolički krvni tlak, indeks tjelesne mase, ukupni kolesterol, omjer HDL kolesterola, pušenje, obiteljska anamneza koronarne bolesti srca kod rođaka u prvom koljenu mlađeg od 60 godina, dijabetes tipa 1, dijabetes tipa 2, liječena hipertenzija, reumatoidni artritis, fibrilacija atrijske, kronična bolest bubrega (stadij 3, 4 ili 5), mjera varijabilnosti sistoličkog krvnog tlaka (standardna devijacija ponovljenih mjerenja), migrena, uporaba kortikosteroida, sistemski eritematozni lupus (SLE), uporaba atipičnih antipsihotika, teške mentalne bolesti, HIV/AIDS te pojava erektilne disfunkcije kod muškaraca. Pomoću ovog algoritma moguće je odrediti desetogodišnji rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti izražen u postotcima (27).

About you

Age (25-84):

Sex: Male Female

Ethnicity:

UK postcode: leave blank if unknown

Postcode:

Clinical information

Smoking status:

Diabetes status:

Angina or heart attack in a 1st degree relative < 60?

Chronic kidney disease (stage 3, 4 or 5)?

Atrial fibrillation?

On blood pressure treatment?

Do you have migraines?

Rheumatoid arthritis?

Systemic lupus erythematosus (SLE)?

Severe mental illness?
(this includes schizophrenia, bipolar disorder and moderate/severe depression)

On atypical antipsychotic medication?

Are you on regular steroid tablets?

A diagnosis of or treatment for erectile dysfunction?

Leave blank if unknown

Cholesterol/HDL ratio:

Systolic blood pressure (mmHg):

Standard deviation of at least two most recent systolic blood pressure readings (mmHg):

Body mass index

Height (cm):

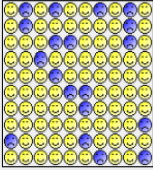
Weight (kg):

Your results

Your risk of having a heart attack or stroke within the next 10 years is:

18.7%

In other words, in a crowd of 100 people with the same risk factors as you, 19 are likely to have a heart attack or stroke within the next 10 years.



Risk of a heart attack or stroke

Your score has been calculated using estimated data, as some information was left blank.

Your body mass index was calculated as 28.08 kg/m².

How does your 10-year score compare?

Your score	
Your 10-year QRISK ^{®3} score	18.7%
The score of a healthy person with the same age, sex, and ethnicity*	5.3%
Relative risk**	3.5
Your QRISK ^{®3} Healthy Heart Age***	72

* This is the score of a healthy person of your age, sex and ethnic group, i.e. with no adverse clinical indicators and a cholesterol ratio of 4.0, a stable systolic blood pressure of 125, and BMI of 25.

** Your relative risk is your risk divided by the healthy person's risk.

*** Your QRISK^{®3} Healthy Heart Age is the age at which a healthy person of your sex and ethnicity has your 10-year QRISK^{®3} score.

Slika 3: Primjer predviđanja desetogodišnjeg rizika za pojavu koronarne bolesti srca pomoću QRISK3 algoritma (28) (dostupno na: <https://qrisk.org/three/> , pristupljeno 21.6.2022.)

3.3.3. ASSIGN

ASSIGN je alat za procjenu kardiovaskularnog rizika razvijen u Škotskoj 2006. godine, prije QRISK algoritma. U istraživanjima se pokazala kao bolji prediktor od, do tada dostupnih, Framinghamskih tablica rizika. ASSIGN je prvi koji među čimbenicima za određivanje rizika gleda socioekonomski status i obiteljsku anamnezu kardiovaskularnih bolesti (29). Uz navedeno gledaju se još i dob, spol, vrijednost sistoličkog krvnog tlaka, vrijednost ukupnog kolesterola, vrijednost HDL kolesterola, boluje li osoba od dijabetesa te konzumacija cigareta. Pomoću ovog algoritma moguće je odrediti desetogodišnji rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata izražen u postotcima (30).

ASSIGN score is 50

Estimate the Risk: NHS Scotland clinical use

Enter details in the fields to the right, then click Calculate.

Failure of the 'calculate' option to produce the ASSIGN score is most likely because it is being blocked by your local security settings. You may like to check these before notifying us of a problem.

[Estimate the Risk for ASSIGN visitors](#)

Name/ Patient ID: Petar Perić

Current age: 54

Sex: M F

Scottish Postcode: [Empty]

Unable to match postcode sufficiently to allocate a specific SIMD code. Default median value 15.89 used for ASSIGN.

Family history of CHD/Stroke: N Y

Is the subject diabetic?: N Y

Rheumatoid arthritis?: N Y

Cigarettes smoked daily or equivalent: 20 [use mean](#)

Systolic Blood Pressure: 145 [use mean](#)

Total cholesterol: 10.1 [use mean](#)

Outside the usual range of 3.5-9 for Total cholesterol.

HDL Cholesterol: 1.2 [use mean](#)

ASSIGN Score: 50*

ASSIGN 20 or more is high risk, implying specific medical preventive actions. No need to repeat the scoring on another occasion.

* In the absence of specific data for one or more variables mean population values have been used to calculate a provisional ASSIGN score. For a more specific score enter personal values for all variables, if you can, and recalculate.

* One or more values entered are outside the usual range for which the ASSIGN score was designed. Extreme values involve extrapolation so the score is tentative. Check your data entry first. Interpret such results with care.

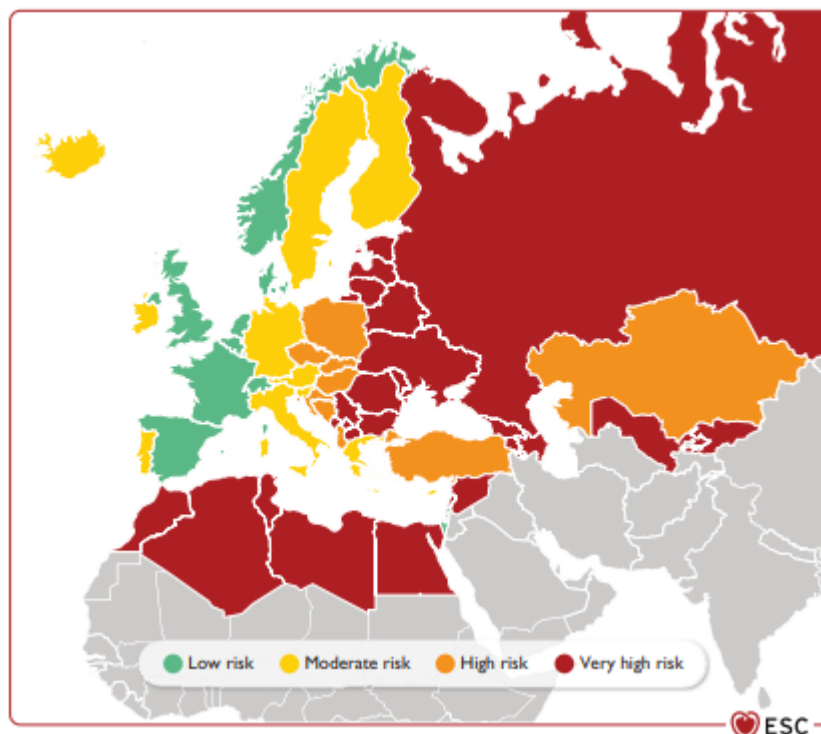
NEW PATIENT PRINT **RECALCULATE**

Slika 4: Primjer predviđanja desetogodišnjeg rizika za pojavu koronarne bolesti srca pomoću ASSIGN alata (31) (dostupno na: <https://www.assign-score.com/estimate-the-risk/> , pristupljeno 21.6.2022.)

3.3.4. SCORE2

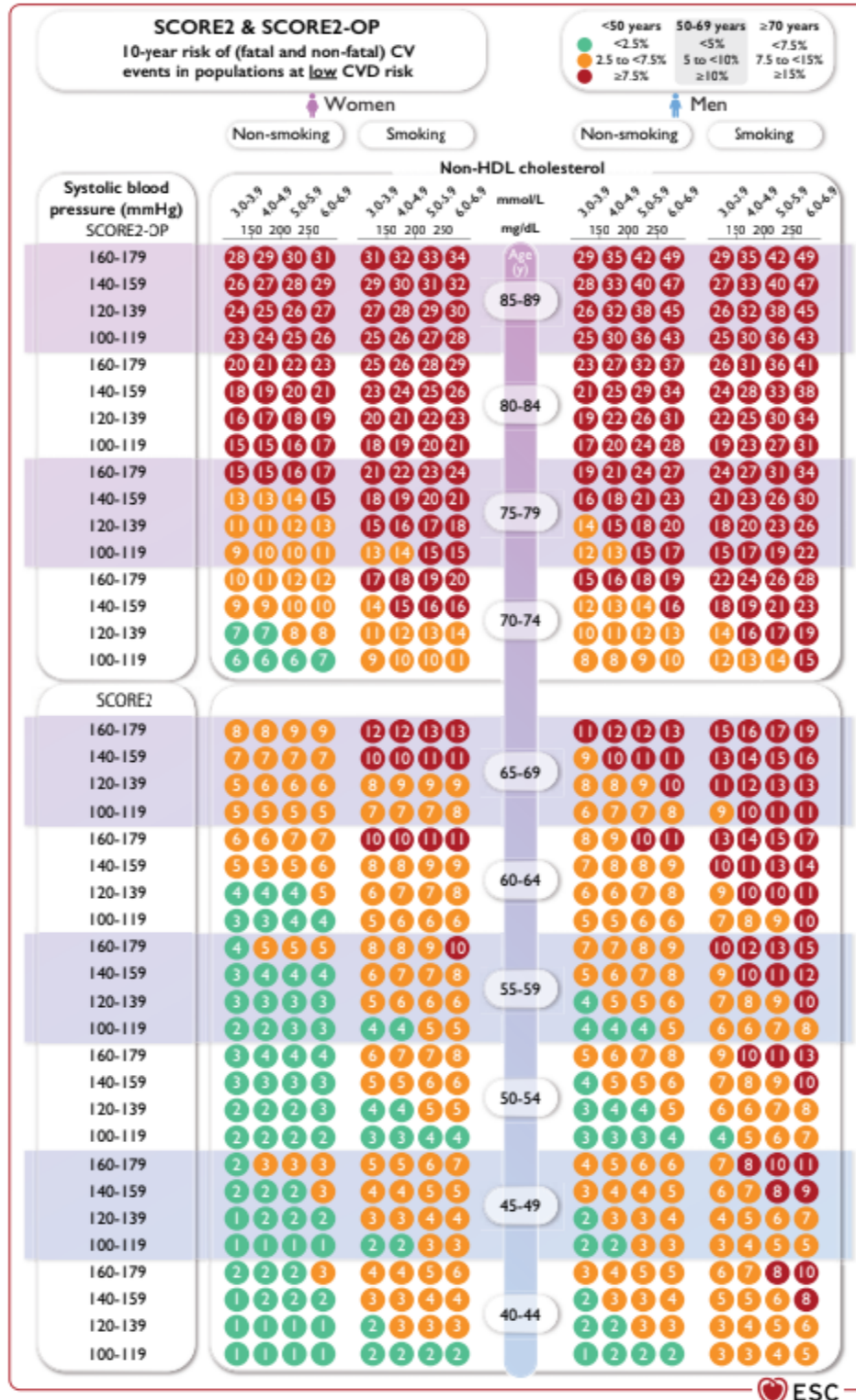
SCORE2 je najnovija verzija SCORE tablica za procjenu kardiovaskularnog rizika objavljena 2021. godine. Tablice su napravljene na osnovu istraživanja provedenih na

ukupno 667 684 ljudi. Autori su na osnovi podataka o smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, te očekivanoj incidenciji i distribuciji faktora rizika definirali četiri rizične regije u Europi. Regije se dijele na one s niskim, umjerenim, visokim i vrlo visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Svaka od navedenih regija ima zasebne SCORE2 tablice za procjenu kardiovaskularnog rizika. Republika Hrvatska se nalazi u kategoriji zemalja s visokim kardiovaskularnim rizikom.

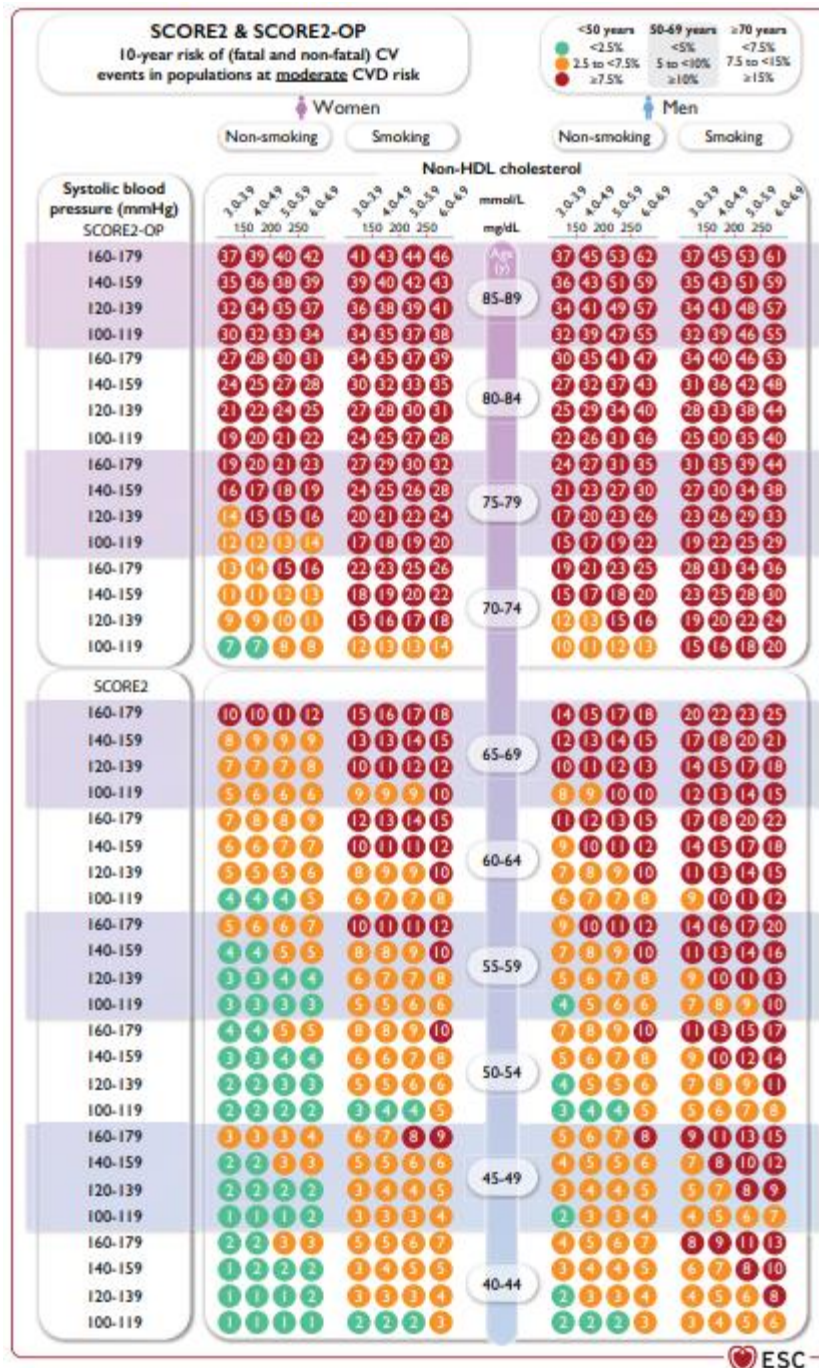


Slika 5: Podijela regija prema riziku napravljena od strane Svjetske zdravstvene organizacije (32) (dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8248998/> , pristupljeno 21.6.2022.)

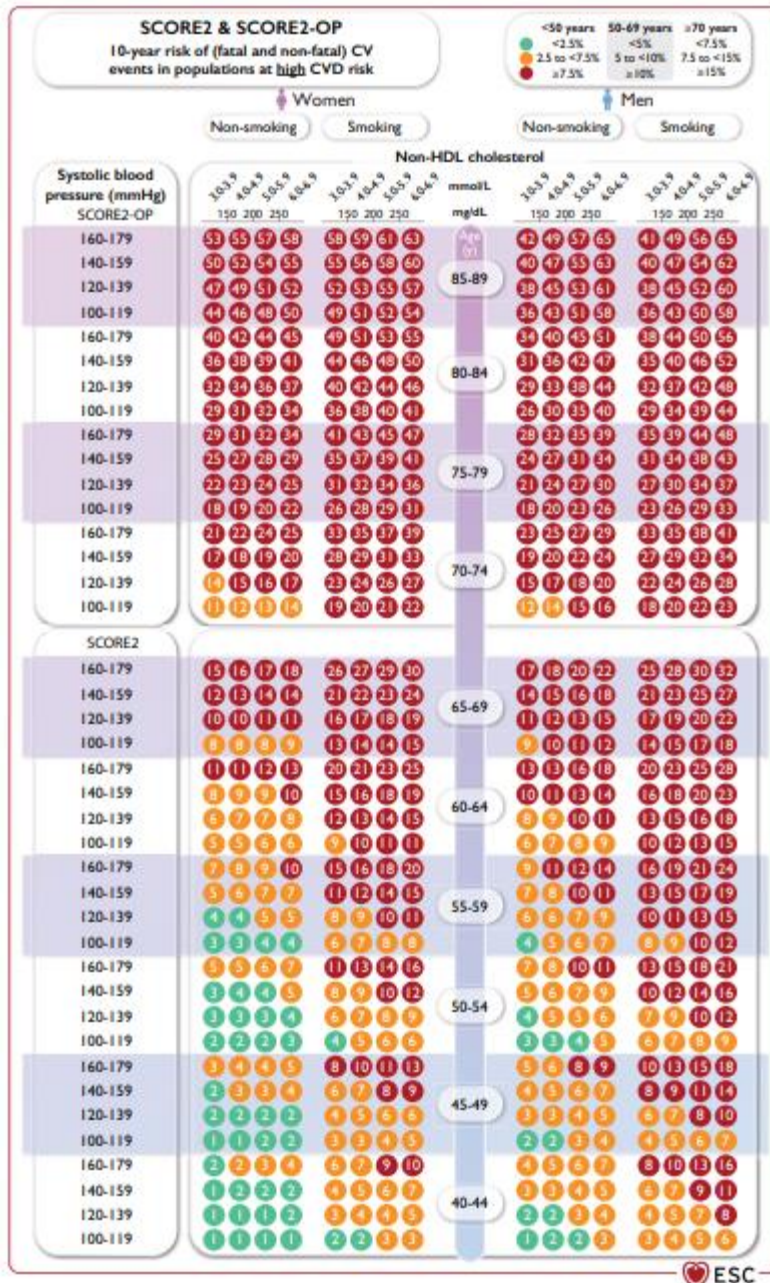
Čimbenici koji se gledaju u određivanju kardiovaskularnog rizika su dob, spol, vrijednost sistoličkog krvnog tlaka, vrijednost non-HDL kolesterola i konzumacija cigareta. Pomoću ovih tablica moguće je odrediti desetogodišnji rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata izražen u postocima (32).



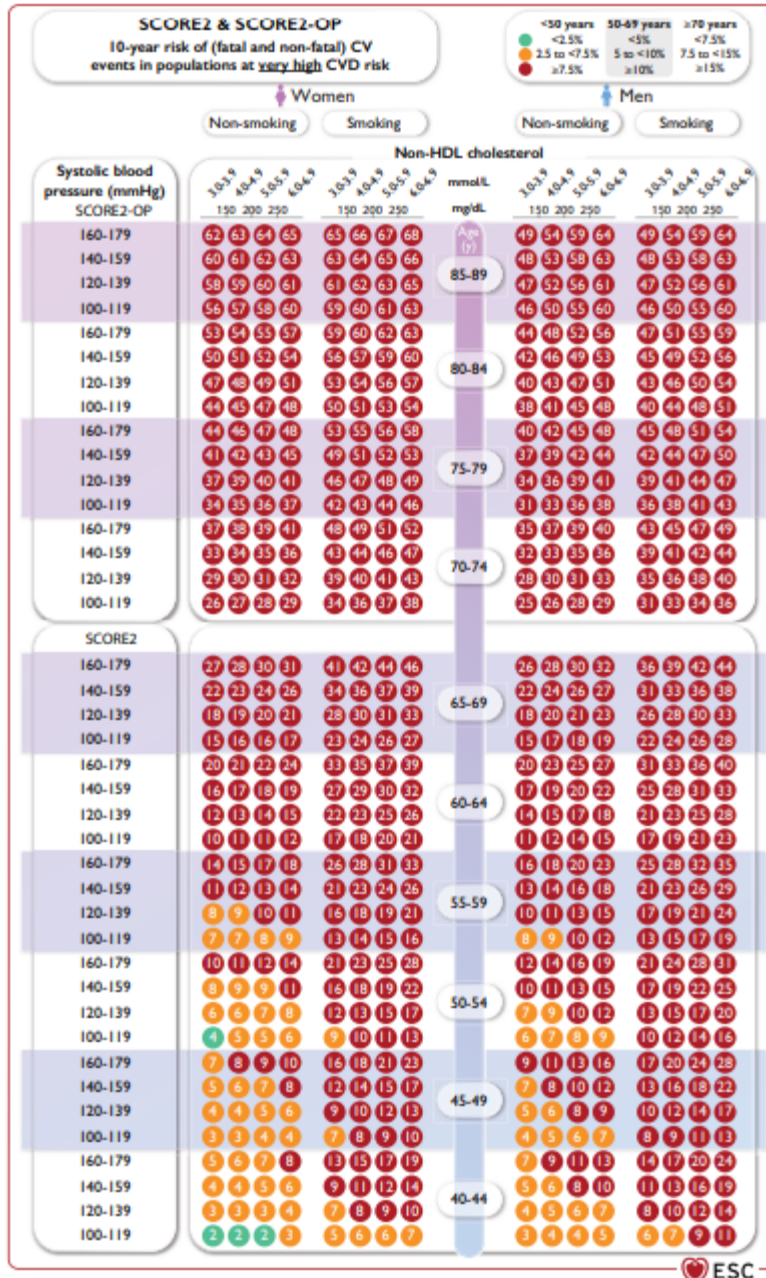
Slika 6: Tablica za predviđanje desetogodišnjeg rizika za oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti za zemlje s niskim kardiovaskularnim rizikom (32) (dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8248998/> , pristupljeno 21.6.2022.)



Slika 7: Tablica za predviđanje desetogodišnjeg rizika za oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti za zemlje sa umjerenim kardiovaskularnim rizikom (32) (dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8248998/>, pristupljeno 21.6.2022.)



Slika 8: Tablica za predviđanje desetogodišnjeg rizika za oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti za zemlje s visokim kardiovaskularnim rizikom. U navedenu skupinu spada i Republika Hrvatska (32) (dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8248998/>, pristupljeno 21.6.2022.)



Slika 9: Tablica za predviđanje desetogodišnjeg rizika za oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti za zemlje s vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom (32) (dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8248998/>, pristupljeno 21.6.2022.)

4. RAZRADA

4.1. UTJECAJ DEBLJINE NA RAZVOJ METABOLIČKOG SINDROMA

Kao što je već navedeno u uvodu ovog diplomskog rada, debljina je jedan od glavnih kriterija u dijagnostici metaboličkog sindroma prema svim trima zdravstvenim organizacijama čije smo kriterije naveli. Mjerimo ju i definiramo pomoću ITM-a i/ili opsega struka. Jedan od važnih kriterija za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma je i povišena razina glukoze u krvi, odnosno šećerna bolest tipa 2. 80% osoba koje boluju od dijabetesa tipa 2 imaju prekomjernu tjelesnu težinu što ukazuje na čvrstu povezanost debljine i rizika obolijevanja od dijabetesa tipa 2. Istraživanja su potvrdila povezanost između ITM-a i rizika od nastanka šećerne bolesti tipa 2. Što je ITM viši, rizik za nastanak šećerne bolesti tipa 2 je veći (33). Kod pretilih osoba taj je rizik 7 puta veći, a kod preuhranjenih 3 puta veći u odnosu na opću populaciju (34). Welsh i suradnici istražili su odnos između adipoznosti i upale i došli do zaključka da prekomjerna tjelesna težina uzrokovana prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva i polimorfizmom gena povezanih s pretilošću dovodi do porasta razine C-reaktivnog proteina u krvi (CRP), koji je pokazatelj upalnog stanja u organizmu (35). Iako se prije smatralo da masno tkivo ima isključivo ulogu mehaničkog i toplinskog izolatora te regulatora termogeneze, danas je dokazano da se ono ponaša kao endokrini organ koji izlučuje niz bioaktivnih peptida, tzv. adipokina, koji ne djeluju samo autokrino i parakrino, već i endokrino poput hormona (36). Neki od njih su leptin, angiotenzinogen, adipsin, protein koji stimulira acetilaciju, adiponektin, protein koji veže retinol, faktor tumorske nekroze alfa, interleukin 6 (IL-6), inhibitor aktivatora plazminogena-1 i tkivni faktor, a najnovije opisani sekretorni proteini adipocita su masni faktor izazvan glađu, protein vezan za fibrinogen-angiopoetin, metalotionein i rezistin. Neki od tih proteina su upalni citokini, neki imaju ulogu u metabolizmu lipida, dok su drugi uključeni u vaskularnu hemostazu ili sustav komplementa (37).

Faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α) luče makrofagi masnog tkiva i njegova proizvodnja raste s povećanjem mase masnog tkiva. On uzrokuje fosforilaciju i

inaktivaciju inzulinskih receptora u masnom tkivu i u stanicama glatkih mišića, indukciju lipolize, povećava opterećenje slobodnim masnim kiselinama i inhibira oslobađanje adiponektina. Povišene razine TNF- α u serumu povezane su s pretilošću i inzulinskom rezistencijom, a obje su glavne komponente metaboličkog sindroma.

Interleukin 6 (IL-6) je citokin koji proizvode adipociti i imunološke stanice i ima složene regulacijske mehanizme. Proizvodnja IL-6 povećava se s porastom količine masnog tkiva i s otpornošću na inzulin. Procjenjuje se da čak jedna trećina ukupnog cirkulirajućeg IL-6 potječe iz masnog tkiva, a lučenje mu je 2 do 3 puta veće u visceralnom u odnosu na potkožno masno tkivo (43). On djeluje na jetru, koštanu srž i endotel, što dovodi do povećane proizvodnje reaktanata akutne faze u jetri, uključujući C-reaktivni protein (CRP). Nekoliko studija je pokazalo korelaciju između visokih razina CRP-a i razvoja metaboličkog sindroma, dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti. IL-6 također povećava razinu fibrinogena što rezultira protrombotičkim stanjem, te potiče ekspresiju adhezijske molekule endotelnim stanicama i aktivaciju lokalnih RAS puteva (13).

Adiponektin je protuupalni i antiaterogeni adipokin kojeg luče adipociti, a ima zaštitnu ulogu od inzulinske rezistencije, hipertenzije, ateroskleroze i akutnog infarkta miokarda (43). Također ima važnu ulogu u unosu i trošenju energije, djelovanju inzulina, metabolizmu masti i šećera u tijelu, angiogenezi i preoblikovanju krvnih žila te reguliranju krvnog tlaka i koagulaciji. Lučenje adipokina ili hormona masnog tkiva pod utjecajem je hranjenja i stupnja uhranjenosti. Porast veličine adipocita te pad osjetljivosti adipocita na inzulin, kao i prekomjerna tjelesna težina općenito, dovode do smanjenog lučenja adiponektina (38). Smatra se da smanjena razina adiponektina igra središnju ulogu u razvoju dijabetesa tipa 2, pretilosti i kardiovaskularnih bolesti kod ljudi (39). Leptin je adipokin koji kontrolira energetske homeostazu posredovanu hipotalamusom i poznato je da stimulira imunološke stanice koje aktiviraju Th1 put. On ima važnu metaboličku ulogu u vidu smanjenja apetita i povećanja potrošnje energije. Sukladno tome, u studijama provedenim na miševima uočeno je da miševi s nedostatkom leptina pokazuju povećani apetit i s time povezanu pretilost i inzulinsku rezistenciju, koje se nakon primjene leptina smanjuju. Međutim, pretili ljudi i glodavci imaju povišene razine leptina (hiperleptinemija), ali bez očekivanog anoreksičnog odgovora, što nam sugerira

da se kod pretilosti javlja otpornost na leptin. Mnogi dokazi upućuju na to da hiperleptinemija doprinosi pojavi kardiovaskularnih bolesti. Pretilost povećava razinu leptina, a više razine leptina izravno su povezane s povećanim kardiovaskularnim rizikom. Leptin također pokazuje proaterogeno djelovanje. Općenito, većina studija na životinjama i ljudima sugerira da hiperleptinemija u pretilih osoba potiče aterosklerozu i na taj način povećava rizik od srčanih ishemijskih događaja, ali također ima lokalno zaštitno djelovanje u srčanom mišiću, u smislu ublažavanja oštećenja tkiva nakon ishemije. Ostaje nejasno je li bilo koja od ovih zaštitnih funkcija zapravo posljedica leptinske rezistencije kod pretilih osoba.

Rezistin je protein koji se kod ljudi luči iz monocita i makrofaga. Studije pokazuju čvrstu povezanost između rezistina i upalnih poremećaja. Ekspresija humanog rezistina u monocitima/makrofagima se povećava kao odgovor na različite proupalne podražaje, a razine rezistina u serumu pokazuju pozitivnu korelaciju s različitim cirkulirajućim markerima upale, kao što su C-reaktivni protein, TNF- α ili IL-6. Osim toga, zabilježeno je da rezistin potiče interakcije monocita/endotela i pro-upalne aktivacije makrofaga, što sugerira važnu ulogu u razvoju ateroskleroze (43).

Istraživanja su pokazala da postoje razlike u sastavu i metabolizmu masnih stanica s obzirom na njihov razmještaj i lokalizaciju. Smatra se da je masno tkivo koje se nalaze u trbušnoj šupljini, između pojedinih visceralnih organa, metabolički aktivnije i predstavlja veću opasnost za zdravlje od potkožnog masnog tkiva. Visceralno masno tkivo stvara više proupalnih citokina i u većoj je mjeri infiltrirano upalnim stanicama uključujući makrofage, T-limfocite i NK-stanice (stanice prirodni ubojice). U pretilih osoba dolazi do promjene fenotipa makrofaga u visceralnome masnom tkivu od tzv. M2 prema M1-tipu makrofaga koji pojačano luče proupalne adipokine, privlače druge makrofage i upalne stanice te tako održavaju upalu stalnom i dodatno smanjuju osjetljivost na inzulin.

M1/M2 koncept je klasifikacija upalnog statusa makrofaga, a treba napomenuti da je "in vivo" status makrofaga duž M1/M2 spektra i često imaju miješane fenotipove.

Stimulacija citokinima tipa T pomoćnik 1 (Th1), uključujući interferon- γ , inducira fenotip M1 u makrofagima, što dovodi do povećane proizvodnje proupalnih citokina, kao što je TNF- α , i povećava količinu reaktivnog kisika i dušikovih intermedijera. Ova klasa makrofaga obično je povezana s upalom i destrukcijom tkiva. S druge strane,

stimulacija citokinima tipa Th2 (npr. IL-4, IL-13) dovodi do indukcije M2 makrofaga, koji prvenstveno izražavaju protuupalne citokine, kao što je IL-10, i obično su povezani sa zacjeljivanjem rana, angiogenezom i rješavanje upale. Vjeruje se da makrofagi M1 fenotipa potiču inzulinsku rezistenciju, dok makrofagi M2 fenotipa štite od upale masnog tkiva uzrokovane pretilošću i inzulinske rezistencije (43). Smatra se da ključnu ulogu u pretvorbi tipa makrofaga prema proupalnomu M1-fenotipu kod pretilih osoba ima INF- γ , a izlučuju ga NK-stanice i CD8-pozitivni T-limfociti. Zbog izostanka inhibicije hormonski osjetljive lipaze posredovane inzulinom visceralni adipociti osjetljiviji su na lipolizu te stoga pojačano otpuštaju neesterificirane, tj. slobodne masne kiseline u portalni krvotok. Slobodne masne kiseline portalnim krvotokom dolaze do jetre gdje stimuliraju proces glukoneogeneze i glikogenolize te pridonose pojačanom stvaranju glukoze u jetri. Rezultat pojačanog nakupljanja triglicerida i drugih masti u jetrenim stanicama jest masna jetra, a uz elemente upale može doći i do razvoja nealkoholnog steatohepatitisa. On se smatra jetrenom manifestacijom metaboličkog sindroma. Uz navedeno, slobodne masne kiseline inhibiraju signaliziranje inzulinskog receptora, a djeluju i lipotoksično na beta-stanice gušterače (39). Iako se čini da visceralno masno tkivo ima središnju ulogu u metaboličkom sindromu, budući da se smatra mnogo više proupalnim, nemaju svi pacijenti koji boluju od metaboličkog sindroma ovu značajku. Veličina visceralnih adipocita je čak važnija od količine nakupljene masnoće u trbušnoj šupljini, jer su veliki adipociti skloniji pucanju, a ruptura stanica predstavljat će žarište upale. Što osoba vremenski duže ima prekomjernu tjelesnu težinu, to je vjerojatnost za razvoj šećerne bolesti tipa 2 veća. Već relativno mali voljni gubitak tjelesne težine kod pretilih osoba poboljšava osjetljivost na inzulin, te pridonosi boljoj regulaciji razine glukoze u krvi (36).

4.2. UTJECAJ DEBLJINE I METABOLIČKOG SINDROMA NA KARDIOVASKULARNI RIZIK

Mnoge znanstvene studije provedene su u cilju istraživanja utjecaja prekomjerne tjelesne težine na kardiovaskularni rizik. Velika metaanaliza s više od 300.000 ispitanika u ukupno 21 studiji ukazuje na povezanost pretilosti, povišenoga krvnog tlaka i vrijednosti kolesterola. Povišeni rizik od razvoja koronarne bolesti kod pretilih osoba iznosio je 45%. Nezavisan utjecaj na razvoj koronarne bolesti primjećuje se čak i kod umjerene pretilosti (40). Prisutnost pretilosti u djetinjstvu povećava rizik za razvoj dijabetesa tipa 2, hipertenzije, dislipidemije, ateroskleroze i pojavu kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi. Ljudi imaju tri tipa masnog tkiva, bijelo, bež i smeđe (41). U stanjima normalne tjelesne težine, termogeni smeđi i bež adipociti nalaze se oko torakalne aorte (perivaskularno masno tkivo). Ima ih još u cervikalnom, supraklavikularnom, aksilarnom, paraspinalnom, bubrežnom i epikardijalnom području te kod dojenčadi u interskapularnom prostoru. Ove stanice imaju multilokularni izgled, a zbog velike gustoće mitohondrija izgledaju smeđe. Bijelo masno tkivo zauzima najveći udio ukupnog masnog tkiva cijelog tijela i može se naći oko glavnih organa i krvnih žila, u trbušnoj šupljini i potkožno. Ono pohranjuje višak energije u obliku triglicerida, a povećano nakupljanje, osobito visceralno, ključna je determinanta relativnog rizika za kardiometaboličke poremećaje, hipertenziju i kardiovaskularne bolesti. U stanju normalne tjelesne težine, masno tkivo je naseljeno različitim imunološkim stanicama važnim za homeostazu, koje se dramatično mijenjaju tijekom pretilosti. Tijekom pretilosti, u visceralnom masnom tkivu dolazi do gubitka Treg stanica, a upalne CD8 T stanice i makrofagi infiltriraju visceralno, mezenterično i u manjoj mjeri potkožno masno spremište. Termogeno masno tkivo oko srca i aorte smanjuje ekspresiju termogenih gena i postaje infiltrirano imunološkim stanicama. Klasično smeđe masno tkivo potencijalno je zaštićeno od infiltracije imunoloških stanica uzrokovane pretilošću. Izlučivanje vazodilatacijskih čimbenika iz adipocita je smanjeno, a pretežno se luče

leptin i angiotenzin II (ANGII), što rezultira povišenjem krvnog tlaka. Mjerenja ograničena na određivanju ITM-a ne odražavaju stvarni rizik za kardiovaskularne bolesti uzrokovane pretilošću jer je dokazano da osobe s većim nakupljanjem masnog tkiva visceralno i ektopično imaju veću prevalenciju kardiovaskularnih bolesti, uključujući hipertenziju, dislipidemiju i inzulinsku rezistenciju, u usporedbi s osobama jednakog ITM-a, ali s manje visceralnog masnog tkiva i relativno više potkožnog masnog tkiva (41). Širenje masnog tkiva može "prerasti" svoju opskrbu krvlju. Kod pretilih osoba dolazi do nedostatne angiogeneze i smanjene kapilarne mrežne opskrbe krvlju, te posljedično do ishemije, hipoksije, nekroze i upale u visceralnom masnom tkivu. Sve navedeno u konačnici dovodi do metaboličke disfunkcije cijelog tijela. Nasuprot tome, potkožna masnoća pokazuje veću gustoću kapilara i angiogene kapacitete u usporedbi s visceralnim masnim tkivom. Studije pokazuju značajne razlike u genskim transkriptima povezanim s angiogenezom između visceralnog i potkožnog masnog tkiva u ljudi s prekomjernom tjelesnom težinom. Pro-angiogeni angiopoetinu sličan protein 4 (ANGPTL-4) je smanjen u visceralnoj masnoći, a anti-angiogeni spoj faktora vaskularnog rasta endotela (VEGF-a) i VEGF-A165b prisutan je u većim količinama u visceralnom masnom tkivu u odnosu na potkožno masno tkivo i povezan je s poremećajem angiogeneze masnog tkiva. Pretilost dovodi i do aktivacije endotelnih stanica u masnom tkivu, što dodatno pridonosi regrutaciji imunoloških stanica. Istraživanje provedeno na miševima pokazalo je da endotelne stanice unutar masnog tkiva pretilih miševa izražavaju više razine adhezijskih molekula kao što su P-selektin, E-selektin i međustanična adhezijska molekula 1 (ICAM-1). Žile kod pretilih osoba čak pokazuju paradoksalnu vazokonstrikciju, u skladu s teškom endotelnom disfunkcijom. U tim žilama, odgovori na natrijev nitroprusid i papaverin (radi se o vazodilatatorima neovisnim o endotelu) općenito su očuvani, što ukazuje na funkcionalno oštećenje posebno na razini vaskularnog endotela u ranoj fazi bolesti. Komplementarne studije pokazuju oštećenje fosforilacije eNOS u vaskularnim endotelnim stanicama izoliranim iz masti što ukazuje na abnormalnost u bioaktivnosti dušikovog oksida (NO) kao značajnom mehanizmu koji doprinosi vazokonstrikciji. Mikrovaskularna disfunkcija specifična je za pretilo stanje jer arteriole izolirane iz visceralnog tkiva mršavih ispitanika pokazuju očuvanu vazomotornu funkciju (42). Proces ateroskleroze započinje već u

djetinjstvu sitnim oštećenjima endotela krvnih žila, nakon čega LDL i VLDL, modificirani oksidacijom, ulaze u stijenku arterije. Zatim dolazi do adhezije monocita, migracije u intimu arterije i formacije pjenušavih stanica. Potom adheriraju trombociti. U završnoj fazi dolazi do migracije glatkomišićnih stanica iz medije u intimu arterije potaknuto otpuštanjem čimbenika iz aktiviranih trombocita i makrofaga, te dolazi do umnažanja glatkih mišićnih stanica u intimi, te pojačanog nakupljanja lipida i makrofazima i glatkim stanicama i izvan njih (43). Aterosklerozu možemo podijeliti u više tipova. U početku dolazi do taloženja makrofaga ispunjenih lipidima, tzv. pjenušavih stanica u stijenke krvnih žila što rezultira zadebljanjem intime arterija. Taj početni tip nazivamo masnim pjegama. Daljnje nakupljanje lipida dovodi do razvoja masnih pruga, koje su prisutne kod gotovo svih mladih odraslih osoba, a radi se o unutarstaničnom nakupljanju masti u intimi (44). To su ujedno i prve vidljive aterosklerotične lezije. Daljim dodatnim izvanstaničnim nakupljanjem nastaju intermedijarne lezije. Nakon toga dolazi do nastanka ateroma, izdignute mase izbočene u lumen arterije koja je građena od masne, žute, grudaste sredine pokrivena tankom fibroznom kapom. Progresivnom fibrozom ateroma i odlaganjem kalcija nastaje fibroaterom, a najzahvaćenije su koronarne arterije (43). Pretilost mehanizmima inzulinske rezistencije i kronične upale ubrzava ove rane aterosklerotske promjene. Upala izazvana pretilošću povećava vjerojatnost oksidacije lipoproteina niske gustoće, što posredno potiče aterogenezu. Inzulinska rezistencija povezana je s dislipidemijom i metaboličkim sindromom, koje su povezane s aterosklerozom. Jedan od ključnih parametara u napretku ateroskleroze također je i endotelna disfunkcija kod pretilih osoba koje je uzrokovana smanjenom bioraspoloživošću dušikovog oksida u okruženju zahvaćenom upalom i oksidativnim stresom. Kao rani pokazatelj napretka ateroskleroze koristi se ultrazvučni pregled karotidne arterije, odnosno njezina debljina intime i medije. Ona je dokazano veća kod većine osoba s prekomjernom tjelesnom težinom. Prekomjerno nakupljanje masti visceralno i na ektopičnim mjestima kao što su perikard, epikard i jetra rezultira većim volumenom cirkulirajuće krvi i lokalnim i sistemskim proaterogenim upalnim čimbenicima, koji djeluju na povećanje udarnog volumena, opterećenje na srčanu stijenku i ozljede miokarda, što dovodi do koncentrične hipertrofije lijevog ventrikula, njegove remodelacije i u konačnici do dijastoličkog i sistoličkog zatajenja srca (44).

Jedan od središnjih načina regulacije krvnog tlaka je preko renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS). Glavna bioaktivna komponenta sustava, angiotenzin II, proizvodi se iz svog prekursora angiotenzinogena aktivacijom enzima koji konvertiraju angiotenzin I i II. Adipociti također luče angiotenzin II i aldosteron i mogu izravno aktivirati vaskularne glatke mišićne stanice putem receptora angiotenzina. Angiotenzin II je istaknuti regulator vaskularnog tonusa i njegova ekspresija je prostorno regulirana u perivaskularnom masnom tkivu, s većom ekspresijom u mezenteričnom perivaskularnom masnom tkivu u usporedbi s torakalnim (41). On kroz aktivaciju receptora tipa 1, aktivira nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidazu što dovodi do stvaranja reaktivnih kisikovih vrsta (ROS). ROS izaziva mnoštvo učinaka uključujući oksidaciju LDL-a, ozljedu endotela, agregaciju trombocita, ekspresiju redoks-osjetljivog transkripcijskog faktora, nuklearnog faktora kapa-pojačivač lakog lanca aktiviranih B stanica (NF- κ B) i ekspresiju oksidiranog receptora lipoproteina niske gustoće poput lektina-1 (LOX-1) na endotelu i vaskularnim glatkim mišićnim stanicama. RAS, ROS i LOX-1 imaju međusobno povezanu pozitivnu povratnu spregu koja pokreće krug upale, oštećenja endotela i proliferaciju fibroblasta koji doprinosi razvoju hipertenzije, dislipidemije, dijabetesa, hipertrofije srca i kardiovaskularnih bolesti (38).

4.2.1. NAJČEŠĆE POSLJEDICE DEBLJINE NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su skupina bolesti koje zahvaćaju srce i krvožilni sustav. Najčešći uzrok im je ateroskleroza. KVB su kronične bolesti koje se postupno razvijaju tijekom života, a dugo ostaju asimptomatske. Obično samo uznapredovala bolest uzrokuje simptome, a katkad prvi simptom može biti iznenadna smrt. Godinama su vodeći uzrok prerane smrtnosti diljem svijeta. Procjenjuje se da će do 2030. godine 23,6 milijuna ljudi godišnje umrijeti od KVB-a. KVB uzrokuju 49% smrtnosti u Europi, te su samim time vrlo važan javnozdravstveni problem. Godišnji trošak zdravstvene skrbi za KVB u Europskoj uniji iznosi otprilike 192 milijarde eura. Mnogo čimbenika može utjecati na pojavu KVB. Neki od njih su nepromjenjivi, kao što su dob, spol i genetsko naslijeđe, dok su drugi su promjenjivi, odnosno na njih možemo utjecati. U promjenjive čimbenike

ubrajaju se pušenje duhana, tjelesna neaktivnost, loše prehrambene navike, povišen krvni tlak, dijabetes tipa 2, dislipidemija i pretilost (45).

Debljina ima mnogo štetnih učinaka na hemodinamiku, strukturu i funkciju kardiovaskularnog sustava. Pretilost povećava ukupni volumen krvi i minutni volumen srca, a srce je pod većim opterećenjem. Tipično, pretili bolesnici imaju veći minutni volumen, ali nižu razinu ukupnog perifernog otpora u početku. S vremenom dolazi do porasta sustavne vaskularne rezistencije. Povećanje minutnog volumena srca kod pretilih osoba uzrokovana je uglavnom povećanim udarnim volumenom, iako je zbog povećane aktivacije simpatikusa i broj otkucaja srca također blago povećan. Frank-Starlingova krivulja se često pomiče ulijevo zbog povećanja tlaka punjenja i volumena, čime se povećava rad kardiovaskularnog sustava. Pretili pacijenti imaju veću vjerojatnost da će biti hipertenzivni od mršavih pacijenata, a debljanje je obično povezano s povećanjem arterijskog tlaka. S povećanim tlakom i volumenom punjenja, kod osobe s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilih osoba često dolazi do koncentrične hipertrofije i dilatacije lijevog ventrikula. Čak i neovisno o arterijskom tlaku i dobi, pretilost povećava rizik od hipertrofije lijeve klijetke, kao i drugih strukturnih srčanih abnormalnosti. Osim strukturnih abnormalnosti lijevog ventrikula, pretilost također dovodi do povećanja lijevog atrija, kako zbog povećanog volumena cirkulirajuće krvi tako i zbog abnormalnog dijastoličkog punjenja lijevog ventrikula. Ove abnormalnosti ne samo da povećavaju rizik od srčanog zatajenja, već povećanje lijevog atrija također može povećati rizik od fibrilacije atrija. Uz strukturne abnormalnosti lijevog ventrikula i sklonosti češćim i složenijim aritmijama, pretilost također ima štetne učinke na dijastoličku i sistoličku funkciju srca (46). Slijedi pregled najčešćih kardiovaskularnih bolesti povezanih s prekomjernom tjelesnom težinom.

4.2.1.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Arterijska hipertenzija i kardiovaskularne bolesti povezane s njom najčešća su komplikacija pretilosti, ali i najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta u osoba s povećanom tjelesnom težinom, odnosno pretilih osoba (47). Framinghamska studija i Nurses' Health

studija pokazale su direktnu i linearnu povezanost između indeksa tjelesne mase i arterijske hipertenzije. Prema tim studijama, procjenjuje se da je za 40-78% svih oboljenja od arterijske hipertenzije odgovorna pretilost. Pretilost u djetinjstvu i njezin postupan razvoj također su povezani s 2,7 puta višim relativnim rizikom od pojave arterijske hipertenzije. S druge strane, postizanjem normalne tjelesne težine rizik od razvoja arterijske hipertenzije postaje jednak kao u osoba koje nikad nisu bile pretile. Mehanizam nastanka arterijske hipertenzije kod pretilih osoba je multifaktorijalan. Prvi mehanizam je disfunkcija adipocita, zbog koje dolazi do vaskularne endotelne disfunkcije, aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, te povećanja simpatičke aktivnosti što u konačnici vodi do arterijske hipertenzije. Drugi mehanizam je mehanička opstrukcija dišnih puteva, koja dovodi do aktivacije simpatičkog sustava i arterijske hipertenzije. Zadnji mehanizam je mehanička kompresija bubrega masnim tkivom i kronična upala koje direktno vode do arterijske hipertenzije. Dugotrajna arterijska hipertenzija u konačnici dovodi do oštećenja ciljnih organa (40). Rezistentna arterijska hipertenzija definira se kao neadekvatno regulirana arterijska hipertenzija unatoč uzimanju barem triju različitih antihipertenziva, komplementarnog mehanizma djelovanja od kojih je jedan diuretik (48). Pretilost nije samo čimbenik rizika za oboljenje od arterijske hipertenzije, već može biti indikator slabog odgovora na antihipertenzivnu terapiju, stoga upravo pretile osobe često boluju od rezistentne arterijske hipertenzije. Primarno liječenje arterijske hipertenzije u pretilih bolesnika temelji se na redukciji tjelesne težine s pomoću redukcijske dijete sa smanjenim unosom kalorija te povećanjem tjelesne aktivnosti. Pretpostavka je da se gubitkom jednog kilograma krvni tlak može sniziti za 1 mmHg. Farmakološko liječenje najčešće uključuje ACE-inhibitore, blokatore beta-adrenergičkih receptora, blokatore kalcijevih kanala te diuretike (40).

4.2.1.2. HIPERLIPIDEMIJA

Pretilost je povezana s nizom promjena u metaboličkom statusu bolesnika kao što su povišene vrijednosti ukupnog kolesterola, kolesterola s niskom gustoćom lipoproteina (LDL-kolesterol), kolesterola s vrlo niskom gustoćom lipoproteina (VLDL-kolesterol) i

triglicerida, kao i sa sniženjem vrijednosti kolesterola s visokom gustoćom lipoproteina (HDL-kolesterol). Hiperlipidemija je jedan od mehanizama kojim pretilost utječe na kardiovaskularni sustav potičući aterosklerozu, upalne vaskularne procese i trombozu. Glavni učinak prekomjerne težine i pretilosti na metabolizam lipoproteina jest poticanje proizvodnje VLDL-kolesterola. Kod pacijenata koji imaju nedostatak u lipolizi VLDL-a razvija se hipertrigliceridemija. Onima koji imaju neispravno uklanjanje LDL-kolesterola pretilost će dodatno povisiti vrijednosti kolesterola. Oba navedena djelovanja mogu se objasniti pretjeranom proizvodnjom VLDL-a zbog pretilosti, u kombinaciji s genskim defektom pri uklanjanju VLDL-kolesterola ili LDL-kolesterola. Mehanizam kojim pretilost uzrokuje snižavanje HDL-kolesterola nije u potpunosti jasan, ali se razina HDL-kolesterola u cirkulaciji dokazano snižava s povećanjem masnog tkiva (40). Studijama je pokazano da se znatna redukcija ukupnog kolesterola i triglicerida te porast HDL-kolesterola bilježe nakon gubitka 7,5 – 12,5% ukupne tjelesne mase, dok se redukcija LDL-kolesterola nije znatno razlikovala čak ni u slučajevima s do 25% gubitka početne tjelesne mase. Jedno od objašnjenja ove pojave je da se LDL-kolesterol razlikuje u tipu, pa tako redukcijom tjelesne mase dolazi do redukcije samo manje gustih LDL-čestica, koje su odgovorne za neželjene kardiovaskularne događaje (49).

4.2.1.3. INFARKT MIOKARDA

Akutni infarkt miokarda uzrokovan je ishemijskim promjenama u koronarnim arterijama (50). Posebno povećan rizik od infarkta miokarda imaju osobe s povećanim visceralnim masnim tkivom. Svakom porastu ITM-a od 5 kg/m² odgovara porast rizika za razvoj ishemijske bolesti srca za 29% (5). Pretilost povisuje rizik od razvoja koronarne bolesti, no jednako je tako poznat „paradoks pretilosti“ prema kojemu pretili bolesnici bolje preživljavaju neželjeni kardiovaskularni događaj, te imaju manje oštećenje miokarda (51). Ipak, pretili pacijenti koji su podvrgnuti invazivnoj kardiološkoj obradi u prosjeku su mlađi i imaju više komorbiditeta u trenutku kliničke prezentacije. Također kod pretelih pacijenata češće su progresije koronarne bolesti nakon kardiokirurške revaskularizacije, češće imaju rane postoperativne infekcije rane u području sternuma i u području

ekstripacije velike potkožne vene, češće pate od ranih postoperativnih supraventrikularnih poremećaja ritma (najčešće fibrilacije atrijske), te im hospitalizacija i oporavak duže traju (5).

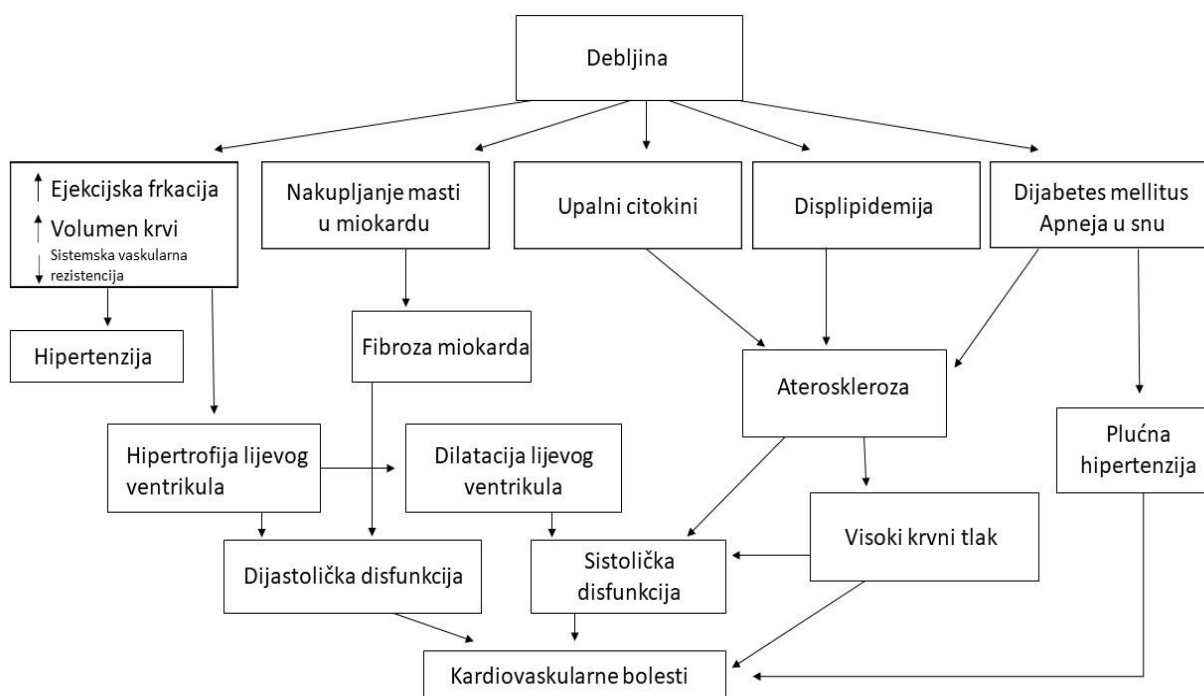
4.2.1.4. MOŽDANI UDAR

Moždani udar je najčešća životno ugrožavajuća neurološka bolest. On je treći uzrok smrtnosti i prvi uzrok invaliditeta u svijetu. Brojnim studijama dokazana je povezanost između ITM-a i incidencije moždanog udara. Konkretno, osobe s ITM-om većim od 30 kg/m² su pod 2 do 2,5 puta većim rizikom (52), a za svako daljnje povećanje ITM-a za 1 kg/m², dolazi do povećanja rizika od ishemijskog moždanog udara za 4%, a od hemoragijskog moždanog udara za 6%. Ovaj povećani rizik od moždanog udara može se pripisati većoj prevalenciji arterijske hipertenzije, protrombotičkog i proupalnog stanja koje prati prekomjerno nakupljanje masnog tkiva, kao i povećanoj prevalenciji fibrilacije atrijske kod osoba s prekomjernom tjelesnom težinom (46).

4.2.1.5. KRONIČNO SRČANO ZATAJIVANJE

Učestalost zatajivanja srca se povećava, te je jedan od glavnih uzroka smrti u svijetu. Prema podacima Framinghamske studije, porast ITM-a za 1 kg/m² povećava rizik od zatajenja srca za 5% kod muškaraca i 7% kod žena. Studije o zatajivanju srca pokazuju da je 32% do 49% pacijenata koji boluju od kroničnog zatajivanja srca pretilo, a 31% do 40% ima prekomjernu tjelesnu težinu (5). U slučaju pretilih pacijenata i pacijenata s prekomjernom tjelesnom težinom, zatajivanje srca se razvija 10 godina ranije nego u slučaju ispitanika s normalnim ITM-om. Trajanje pretilosti također je usko povezano s razvojem zatajivanja srca. Nakon 20 godina pretilosti, prevalencija zatajivanja srca raste za 70%, a nakon 30 godina prevalencija raste za 90%. Pretilost dovodi do zatajivanja srca putem nekoliko izravnih i neizravnih mehanizama. Prekomjerna tjelesna težina vodi do porasta srčanog minutnog volumena i krvnog tlaka. Također povećava i razinu

aldosterona i ekspresiju mineralokortikoidnih receptora, koji potiču intersticijsku fibrozu srca, agregaciju trombocita i endotelnu disfunkciju. Povećani volumen krvi povećava venski priljev, što pojačava ventrikularno predopterećenje uzrokujući povećanu napetost stijenke ventrikula i u konačnici dovodi do dilatacije ventrikula. Visceralni tip pretilosti povezan je sa subkliničkom disfunkcijom lijeve klijetke. Hipertenzija povećava naknadno opterećenje lijeve klijetke, što utječe na strukturno i električno remodeliranje miokarda. Ovaj proces u konačnici dovodi do hipertrofije lijeve klijetke i do dijastoličke, a kasnije i do sistoličke ventrikularne disfunkcije. Važnu ulogu u nastanku zatajenja srca imaju i upalni citokini (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 itd.), čija je proizvodnja kod pretilih osoba povećana. Upalni medijatori i proteini akutne faze u cirkulaciji uzrokuju fibrozu miokarda, što povećava krutost miokarda i može dovesti do dijastoličkog, a kasnije i sistoličkog zatajenja srca. Leptin i adiponektin izravno doprinose transformaciji miokarda svojim učinkom na metabolizam, strukturu tkiva i ekstracelularni matriks. Kod pretilih osoba dolazi i do akumulacije triglicerida u srčanom mišiću koja olakšava stvaranje toksičnih metabolita (npr. ceramida i diacilglicerola), čime se pojačava apoptoza kardiomiocita (53). U bolesnika s već poznatim kroničnim srčanim zatajivanjem, debljina ne iskazuje negativne utjecaje na ishod, već suprotno očekivanom u tih bolesnika povišen ITM označuje niži rizik za smrtni ishod i rehospitalizaciju što nazivamo "paradoksom debljine" (5).



Slika 10: Algoritam koji prikazuje poveznost debljine s razvojem kardiovaskularnih bolesti (53) (dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6247580/> , pristupljeno 24.6.2022.)

4.3. PARADOKS PRETILOSTI

Pretilost je snažan čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti jer pacijenti s pretilošću doživljavaju kardiovaskularne događaje u ranijoj dobi, žive s kardiovaskularnim bolestima veći dio svog života i imaju kraći prosječni životni vijek od osoba s normalnom tjelesnom težinom. Međutim, u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilošću, osobito među onima koji razviju simptomatsku kardiovaskularnu bolest, ITM i drugi parametri tjelesne građe nisu dosljedni kardiovaskularni čimbenici rizika za nepovoljne ishode kardiovaskularnih bolesti unutar 10 godina. Ovaj preokret tradicionalne epidemiologije nazvan je "paradoks pretilosti" i danas je dobro dokumentiran u brojnim studijama na populaciji s prekomjernom

tjelesnom težinom. Temeljni uzrok paradoksa pretilosti nije jasan. Jedno od mogućih objašnjenja je da pacijenti s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilošću razviju kardiovaskularne bolesti ranije tijekom života ili ranije odu na ciljani pregled u odnosu na pacijente s normalnom težinom, što rezultira ranijim dijagnozama i liječenjem te zbunjujućim razlikama u ishodima. Osim toga, razlike u kardiorespiratornoj kondiciji mogu objasniti povoljnije ishode kardiovaskularnih bolesti bez obzira na ITM. Konačno, neki su mišljenja da bi mogao postojati "paradoks mršavosti" u kojem bi nizak postotak tjelesne masti i nizak ITM, zbog manje rezerve za izbjegavanje srčane kaheksije mogli biti važniji prediktori loših ishoda kardiovaskularnih bolesti (44). Kod kritično bolesnih pacijenata, masnoća koja se mobilizira iz viška masnog tkiva daje energiju i sprječava trošenje nemasnog tkiva učinkovitije od egzogeno unesenih hranjivih tvari.

Prema novijim teorijama koje objašnjavaju „paradoks pretilosti“, pretili bolesnici imaju „veće krvne žile“, a tijekom PCI-a lošiji rezultati se postižu u slučaju bolesnika sa suženim krvnim žilama.

Kod pretilosti, povećana razina serumskih lipoproteina može neutralizirati bakterijske toksine i cirkulirajuće citokine. Prema endotoksin-lipoproteinskoj hipotezi, pretili bolesnici imaju višu razinu kolesterola i lipoproteina, koji smanjuju koncentraciju upalnih agenasa i stoga mogu imati protuupalni, a moguće i zaštitni učinak na aritmiju.

Primjećeno je da nakupljanje masti u miokardu povećava gustoću TNF- α I i II receptora, čime se olakšava razvoj antiaritmogenog okruženja. Također, šanse za preživljenje povećavaju se niskom razinom adiponektina i smanjenim kateholaminskim odgovorom. Maksimalna potrošnja kisika (VO_2) je pozitivan prediktor duljeg preživljavanja među pacijentima koji boluju od zatajenja srca. U multivarijantnoj analizi korištenjem VO_2 , zaštitna uloga pretilosti u dužem preživljavanju nestaje. Paradoks preživljavanja povezanog s ITM-om nestaje i u bolesnika koju uz zatajenje srca boluju i od dijabetesa. Ovi rezultati podupiru superiornu prognostičku moć vršne potrošnje kisika i dijagnoze dijabetesa u usporedbi s pretilošću, što smanjuje značaj "paradoksa pretilosti" (53).

4.4. LIJEČENJE DEBLJINE

S obzirom na veliki rast incidencije pretilosti u svijetu i činjenicu koliko ju je teško liječiti, primarno treba spomenuti važnost prevencije. Kako bi spriječili prekomjernu tjelesnu težinu i pretilost, ljudi bi se trebali hraniti u skladu sa svojim metaboličkim potrebama, redovito vježbati i redovito kontrolirati svoju tjelesnu težinu. Što se prehrane tiče, trebalo bi unositi manje hrane visoke energetske vrijednosti, a više one s manjom energetskom vrijednosti. Namirnice koje imaju nisku energetsku vrijednost zbog visokog sadržaja vode ili vlakana, kao što su proizvodi od cjelovitih žitarica, voće i povrće, relativno su zasitnije i imaju nizak udio energije. U prevenciji pretilosti pomaže konzumacija tzv. mediteranske prehrane. Smjernice također navode da treba smanjiti konzumaciju alkohola, brze hrane i slatkih pića (sokova). Također, preporučljivo je imati više od 2 sata fizičke aktivnosti tjedno. Apsolutne indikacije za mršavljenje su ITM ≥ 30 kg/m², ITM od 25 do 30 kg/m² s popratnim zdravstvenim komorbiditetima povezanim s prekomjernom tjelesnom težinom (npr. hipertenzija, dijabetes melitus tipa 2), abdominalna pretilost, bolesti koje se pogoršavaju prekomjernom težinom, te visoki psihosocijalni stres. Kao prva linija u liječenju pretilosti svakako je redukcija prehrane dijetom, te povećanje fizičke aktivnosti prilagođene osobama s prekomjernom tjelesnom težinom. Ovaj način je vrlo težak jer zahtjeva suradljivost pacijenta i promjene životnih navika, ali je najučinkovitiji ako se pravilno provede. Redukcijska dijeta bi trebala provoditi energetski deficit od oko 500 kcal/dnevno ili više, ovisno o individualnom slučaju (54). Uz to, vrlo je poželjno provoditi kognitivno- bihevioralnu terapiju pacijenata. Sljedeća mogućnost je farmakoterapija, koja se najčešće koristi uz gore navedene primarne mjere. Ona se nikako ne bi smjela koristiti umjesto promjene životnih navika. U skladu s valjanim smjernicama lijekovi za smanjenje tjelesne mase mogu se primjenjivati kod pretilih osoba (ITM ≥ 30 kg/m²), te u preuhranjenih osoba s ITM ≥ 27 kg/m² i pridruženim komorbiditetima kao što su dijabetes tipa 2, arterijska hipertenzija i

dislipidemija, uz uvjet da uravnotežena prehrana i odgovarajuća tjelesna aktivnost nisu rezultirale zadovoljavajućim gubitkom tjelesne mase. Lijekovi koji se koriste u tu svrhu, a registrirani su u Europskoj uniji su orlistat, kombinacija naltreksona i bupropiona, te liraglutid.

Orlistat je reverzni inhibitor pankreasne lipaze koji smanjuje apsorpciju masti unesene hranom za oko 30%.

Naltrekson je antagonist mu-opioidnih receptora koji se kao monoterapija primjenjuje u liječenju ovisnosti o alkoholu i opijatima, a bupropion je inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i dopamina koji je indiciran u liječenju teških epizoda depresije i odvikavanje od pušenja. U svrhu smanjenja tjelesne težine bupropion aktivira proopiomelanokortinske (POMC) neurone u hipotalamusu i time smanjuje apetit i povećava potrošnju energije. Aktivirani POMC neuroni otpuštaju β -endorfin koji se kao endogeni agonist mu-receptora veže za opioidne receptore na površini POMC neurona i uzrokuje njihovu autoinhibiciju. Naltrekson tada kao antagonist opioidnih receptora blokira navedenu autoinhibiciju POMC neurona, odnosno pojačava njihovu aktivaciju posredovanu bupropionom.

Liraglutid je dugodjelujući agonist GLP-1 receptora. GLP-1 luče L-stanice distalnog ileuma i kolona. On, vežući se za svoje receptore, potiče sekreciju inzulina ovisnu o glukozi, inhibira sekreciju glukagona, usporava pražnjenje želuca, te smanjuje apetit. Kao zadnja linija u liječenju pretilosti ostaju različiti endoskopski i kirurški postupci (5).

5. ZAKLJUČAK

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su bolesti srca i krvnih žila, većinom uzrokovane aterosklerozom odnosno promjenama, oštećenjima i naslagama na stijenci arterija. Difuzno zahvaćaju više organskih sustava. One su vodeći uzrok smrtnosti i invaliditeta u svijetu. Više od 17,5 milijuna ljudi svake godine umre od KVB (56). Otprilike 80% KVB-a može se objasniti pušenjem, visokim krvnim tlakom i pogoršanjem metabolizma lipida i glukoze, pri čemu su zadnja dva posredovana nezdravom prehranom (visok unos soli, zasićenih masti i rafiniranog šećera) i tjelesnom neaktivnošću. Za procjenu vjerojatnosti

oboljenja od KVB u kliničkoj praksi koriste se mnoge različite tablice rizika. Najpoznatije su Framinghamske tablice rizika, QRISK3 (Cardiovascular risk score), ASSIGN i SCORE2 (22). Uz epidemiju KVB-a, svijet pogađa i epidemija pretilosti (57). Pretilost je ozbiljna kronična bolest epidemijskih i globalnih razmjera. Učestalost kardiovaskularnih bolesti povećana je u pretilih osoba. Osim kardiovaskularnih bolesti, pretilost utječe i na ostale organske sustave u tijelu stoga ju možemo smatrati vrlo ozbiljnim javnozdravstvenim problemom. Masno tkivo ponaša se kao endokrini organ lučeći različite adipokine. Gubitak tjelesne mase kod pretilih osoba poboljšava dugoročno preživljavanje i ima povoljan učinak na rizik od KVB-a. Terapijske mogućnosti za liječenje pretilosti su promjena načina života, lijekovi i barijatrijska kirurgija. Promjene u načinu života uključuju gubitak težine i tjelesnu aktivnost umjerenog intenziteta. Promjena načina života je vrlo težak proces, a uz to pacijenti s utvrđenim kardiovaskularnim rizikom i oni koji boluju od kardiovaskularnih bolesti se često ograničeno pridržavaju uputa i farmakološke terapije. Životni stil pacijenata temelji se na dugogodišnjim obrascima i navikama, a uvelike ovisi i o egzogenim utjecajima, socioekonomskom statusu i psihičkom stanju (55). U kliničkoj praksi, važno je povećati svijest o ovim čimbenicima jer to olakšava empatično savjetovanje i pružanje jednostavnih i eksplicitnih savjeta od strane zdravstvenih djelatnika. (56) Metabolički sindrom, čiji nastanak je najčešće potaknut pretilošću, dramatično povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti (KVB). Dijabetes je definiran povišenom razinom glukoze u krvi. Razina glikemije ima stupnjeviti odnos s rizikom od KVB-a, a dijabetes je vrlo čest u osoba s KVB-om. U općoj populaciji polovica ljudi s dijabetesom tipa 2 nije dijagnosticirana. Unatoč značajnim poboljšanjima u liječenju KVB-a, pacijenti s poremećenim metabolizmom glukoze i metaboličkim sindromom lošije odgovaraju na terapiju od pacijenata bez navedenih komorbiditeta. Povećana suradnja između različitih specijalista uključujući dijabetologe, kardiologe, liječnike opće prakse i dijetetičare ključna je za poboljšanje upravljanja ovom velikom i visokorizičnom populacijom (57). Prevencija prekomjerne tjelesne težine i pretilosti na populacijskoj razini vjerojatno će igrati glavnu ulogu u suzbijanju sadašnje epidemije pretilosti, kardiovaskularnih bolesti i metaboličkog sindroma. Kombiniranje različitih strategija intervencije najbolji je izbor za maksimiziranje učinaka i minimiziranje troškova (58).

6. ZAHVALE

Veliko hvala mojoj mentorici dr.sc. Sandri Jakšić Jurinjak na uloženom trudu i vremenu, strpljenju, ljubaznosti, te svim savjetima vezanim uz izradu ovog rada.

Hvala mojim roditeljima, Goranu i Asti što su bili uvijek puni razumijevanja i podrške za vrijeme mog školovanja. Naučili ste me da se upornost i trud uvijek na kraju isplate.

Hvala najdražim sestrama, Ivani i Anji koje su moja najveća potpora kroz život i koje se vesele mojim uspjesima kao da su njihovi.

Hvala Juraju, uz kojeg sam imala osjećaj da mogu apsolutno sve.

Također, hvala mojoj najboljoj prijateljici Emi koja je uvijek tu za mene, Andrei i Emi koje su učinile ovaj put puno lakšim i postale moje prijateljice za cijeli život, te ostalim dragim kolegama i prijateljima koji su mi bili potpora kroz sve godine studiranja.

7. LITERATURA

1. [Internet]. [pristupljeno 05.10.2021.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Kukul I. Debljina kao rizik za moždani udar [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2016 [pristupljeno 24.06.2022.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:654580>
3. Baretić M., Koršić M., Jelčić J. Debljina- patofiziologija, etiologija i liječenje. Medix. 2009 [pristupljeno 30.10. 2021.] Dostupno na: <http://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2009/09/108-113.pdf> .
4. Swinburn B, Egger G. The runaway weight gain train: too many accelerators, not enough brakes. BMJ. 2004;329(7468):736-739. doi:10.1136/bmj.329.7468.736
5. Štimac D. i sur. Debljina- klinički pristup. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
6. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. J Obes. 2020;2020:6134362. Published 2020 May 31. doi:10.1155/2020/6134362
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Gotovo dvije trećine odraslih osoba u Hrvatskoj ima prekomjernu tjelesnu masu ili debljinu! Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/gotovo-dvije-trecine-odraslih-osoba-u-hrvatskoj-ima-prekomjernu-tjelesnu-masu-ili-debljinu/>. Prikupljeno 31.listopada 2021.
8. BROBECK JR. Mechanism of the development of obesity in animals with hypothalamic lesions. Physiol Rev. 1946;26(4):541-559. doi:10.1152/physrev.1946.26.4.541
9. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. J Am Coll Cardiol. 2018;71(1):69-84. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.011
10. Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G. et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies. BMC Med 9, 48 (2011). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-48>

11. Ortner Hadžiabdić M. Metabolički sindrom. Medicus [Internet]. 2015 [pristupljeno 05.07.2022.];24(2 ASK niske doze):191-203. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/148326>
12. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Dis Model Mech. 2009;2(5-6):231-237. doi:10.1242/dmm.001180
13. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017;11(8):215-225. doi:10.1177/1753944717711379
14. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(4):629-636. doi:10.1161/ATVBAHA.107.151092
15. Nevajda B, Havelka-Mestrovic A, Bilic M, Podvez Nevajda A, Romić D, Vuletić V i sur. Prevalence of the Metabolic Syndrome in the Old Institutionalized People in Zagreb, Croatia. Collegium antropologicum [Internet]. 2013 [pristupljeno 06.07.2022.];37(1):203-206. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/99559>
16. Tucak-Zorić S, Bilić Čurčić I, Mihalj H, Dumančić I, Zelić Ž, Majetić Cetina N i sur. Prevalence of Metabolic Syndrome in the Interior of Croatia: The Baranja Region. Collegium antropologicum [Internet]. 2008 [pristupljeno 06.07.2022.];32(3):659-665. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/27059>
17. Kolčić I, Vorko-Jović A, Salzer B, Smoljanović M, Kern J, Vuletić S. Metabolic Syndrome in a Metapopulation of Croatian Island Isolates. Croat Med J. [Internet]. 2006 [pristupljeno 06.07.2022.];47(4):585-592. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/4378>
18. Majer M. Učestalost metaboličkog sindroma među adolescentima u Hrvatskoj [Završni specijalistički]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2016 [pristupljeno 04.07.2022.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:754207>
19. Lučić M. Kardiovaskularni rizik u ordinaciji primarne zdravstvene zaštite - Mlini. Sestrinski glasnik [Internet]. 2014 [pristupljeno 06.07.2022.];19(2):155-157. <https://doi.org/10.11608/sgnj.2014.19.033>
20. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular

- Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
21. Miletić M. Djelovanje liječnika obiteljske medicine na smanjenje rizika radiovaskularnih bolesti [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2014 [pristupljeno 06.07.2022.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:439190>
22. Christiaens T. Cardiovascular risk tables. BMJ. 2008;336(7659):1445-1446. doi:10.1136/bmj.a480
23. Andersson C, Naylor M, Tsao CW, Levy D, Vasan RS. Framingham Heart Study: JACC Focus Seminar, 1/8. J Am Coll Cardiol. 2021;77(21):2680-2692. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.059
24. Jahangiry L, Farhangi MA, Rezaei F. Framingham risk score for estimation of 10-years of cardiovascular diseases risk in patients with metabolic syndrome. J Health Popul Nutr. 2017;36(1):36. Published 2017 Nov 13. doi:10.1186/s41043-017-0114-0
25. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117(6):743-753. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
26. [Slika s interneta]. [Citirano 21. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/>
27. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. BMJ. 2017;357:j2099. Published 2017 May 23. doi:10.1136/bmj.j2099
28. [Slika s interneta]. [Citirano 21. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://qrisk.org/three/>
29. Collins GS, Altman DG. An independent external validation and evaluation of QRISK cardiovascular risk prediction: a prospective open cohort study. BMJ. 2009;339:b2584. Published 2009 Jul 7. doi:10.1136/bmj.b2584

30. de la Iglesia B, Potter JF, Poulter NR, Robins MM, Skinner J. Performance of the ASSIGN cardiovascular disease risk score on a UK cohort of patients from general practice. *Heart*. 2011;97(6):491-499. doi:10.1136/hrt.2010.203364
31. [Slika s interneta]. [Citirano 21. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.assign-score.com/estimate-the-risk/>
32. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-2454. doi:10.1093/eurheartj/ehab309
33. Vinciguerra F, Baratta R, Farina MG, et al. Very severely obese patients have a high prevalence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Acta Diabetol*. 2013;50(3):443-449. doi:10.1007/s00592-013-0460-3
34. Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89(3):309-319. doi:10.1016/j.diabres.2010.04.012
35. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:289645. doi:10.1155/2010/289645
36. Klobučar Majanović S. Dijabetes i debljina – začarani krug. *Medicus* [Internet]. 26.04.2018. [pristupljeno 30.06.2022.];27(1 Debljina i komorbiditeti):33-38. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:891511>
37. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(3):329-339. doi:10.1079/pns200194
38. Žmire J. Debljina i metabolička inzulinska rezistencija. *Medicus* [Internet]. 2004 [pristupljeno 07.07.2022.];13(2_Diabetes mellitus):27-35. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/19010>
39. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1321. Published 2017 Jun 21. doi:10.3390/ijms18061321

40. Gulin D, Budinčević H. Debljina kao ishodište kardiovaskularnog događaja. *Medicus* [Internet]. 2018 [pristupljeno 26.05.2022.];27(1 Debljina i ...):39-45. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/199417>
41. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res*. 2021;128(7):951-968. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318093
42. Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1786-1807. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306885
43. Damjanov I., Seiwerth S., Jukić S., Nola M. Patologija peto prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
44. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010. doi:10.1161/CIR.0000000000000973
45. Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(3):153-163. doi:10.2174/1573403X14666180222102312
46. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1925-1932. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.068
47. Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. *Curr Obes Rep*. 2016;5(4):397-404. doi:10.1007/s13679-016-0231-x
48. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-e526. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141
49. Ooi GJ, Earnest A, Doyle L, et al. Detailed Description of Change in Serum Cholesterol Profile with Incremental Weight Loss After Restrictive Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2018;28(5):1351-1362. doi:10.1007/s11695-017-3015-9

50. Ivanuša Z, Ivanuša M. Rizični čimbenici za moždani udar i akutni infarkt miokarda: sličnosti i razlike. *Acta clinica Croatica* [Internet]. 2004 [pristupljeno 01.06.2022.];43(3 - Supplement 1):144-145. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/15249>
51. Cao Q, Yu S, Xiong W, et al. Waist-hip ratio as a predictor of myocardial infarction risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30):e11639. doi:10.1097/MD.00000000000011639
52. Bosnar-Puretić M, Bašić-Kes V, Jurašić MJ, Zavoreo I, Demarin V. Povezanost debljine i cerebrovaskularne bolesti u mladih odraslih. *Acta clinica Croatica* [Internet]. 2009 [pristupljeno 07.07.2022.];48(3):298-298. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/45146>
53. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3407306. Published 2018 Nov 4. doi:10.1155/2018/3407306
54. Wirth A, Wabitsch M, Hauner H. The prevention and treatment of obesity. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(42):705-713. doi:10.3238/arztebl.2014.0705
55. Riccardi G, Masulli M. Overweight, obesity, and abdominal adiposity. In: *The ESC Textbook of Preventive Cardiology*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015. [pristupljeno 05.07.2022.]. <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199656653.001.0001/med-9780199656653-chapter-13>
56. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Kardiovaskularne bolesti. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017 [pristupljeno 05.06.2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/kardiovaskularne-bolesti/>
57. Jarnert C, Mellbin L, Rydén L, Tuomilehto J. Glucose intolerance and diabetes. In: *The ESC Textbook of Preventive Cardiology*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015. [pristupljeno 05.07.2022.]. <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199656653.001.0001/med-9780199656653-chapter-16> .
58. Albus C, Herrmann-Lingen C. Behaviour and motivation. In: *The ESC Textbook of Preventive Cardiology*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015.

[pristupljeno 05.07.2022.].

<https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199656653.001.0001/med-9780199656653-chapter-9>

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu, 19. listopada 1995. godine. Između 2002. i 2010. godine pohađala sam Osnovnu školu „Zapruđe“ u Zagrebu, a 2014. godine završila sam zagrebačku 5. gimnaziju, matematički smjer. Godine 2014. upisala sam Fakultet elektrotehnike i računarstva u Zagrebu, a 2015. godine Medicinski fakultet u Zagrebu.

Tijekom studiranja sudjelovala sam u projektu "Bolnica za medvjediće" kao volonter, pohađala sam radionice hitne medicine u organizaciji Zavoda za hitnu medicinu Krapinsko – zagorske županije, te sam volontirala u privatnoj poliklinici gdje sam stekla različite korisne vještine.

Od siječnja 2022. godine pohađam tečaj medicinske akupunktore pod organizacijom Hrvatskog liječničkog zbora.

Aktivno se služim engleskim, a pasivno njemačkim jezikom.