

# Serumska endotelna lipaza, lipidni i upalni pokazatelji u bolesnika s akutnim zatajivanjem srca i metaboličkim sindromom

---

Potočnjak, Ines

Doctoral thesis / Disertacija

2016

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:105:194169>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ines Potočnjak**

**Serumska endotelna lipaza, lipidni i  
upalni pokazatelji u bolesnika s  
akutnim zatajivanjem srca i  
metaboličkim sindromom**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ines Potočnjak**

**Serumska endotelna lipaza, lipidni i  
upalni pokazatelji u bolesnika s  
akutnim zatajivanjem srca i  
metaboličkim sindromom**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2016.

Disertacija je izrađena u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice kao dio zajedničkog projekta u sklopu međunarodne suradnje Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Instituta za molekularnu biologiju i biokemiju, Centra za molekularnu medicinu, Medicinskog Univerziteta u Grazu, Austrija.

Voditeljica rada: izv. prof. dr. sc. Vesna Degoricija, dr. med.

Zahvale: Zahvaljujem svim članovima tima međunarodnog projekta Acute Heart Failure project (AHF project): Vesni Degoriciji, Saši Franku, Gunther Marscheu, Sandi Dokozi Terešak, Matiasu Trbušiću i Bojani Radulović. Posebna zahvala Dubravku Rutalju za informatičku podršku i izradu elektroničke baze podataka, Gudrun Pregartner za statističku analizu i Snježani Vlahović Perić za lekturu.

Financiranje: Ovaj rad financijski je podržan od strane Austrian Science Foundation (FWF; grant P27166-B23 za SF, P22976-B18 za GM), Jubilee Foundation of the Austrian National bank (Grant 15858 za SF) i Lanyar Foundation (Grant 386 za SF) što nije imalo ulogu u dizajnu studije, prikupljanju, analizi i interpretaciji podataka, pisanju izvješća ili podnošenju članaka.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. KARDIOVASKULARNE BOLESTI.....	1
1.2. AKUTNO ZATAJIVANJE SRCA .....	3
1.3. METABOLIČKI SINDROM.....	7
1.4. ENDOTELNA LIPAZA, LIPIDNI PROFIL I UPALNI POKAZATELJI.....	10
2. HIPOTEZA .....	15
3. CILJEVI RADA.....	16
4. ISPITANICI I METODE .....	17
4.1. ISPITANICI.....	17
4.2. METODE .....	20
5. REZULTATI.....	25
5.1. AKUTNO ZATAJIVANJE SRCA I METABOLIČKI SINDROM.....	25
5.2. SERUMSKA ENDOTELNA LIPAZA, LIPIDI I UPALNI POKAZATELJI.....	40
5.3. SMRTNOST.....	46
6. RASPRAVA.....	55
6.1. AKUTNO ZATAJIVANJE SRCA I METABOLIČKI SINDROM.....	57
6.2. SERUMSKA ENDOTELNA LIPAZA, LIPIDI I UPALNI POKAZATELJI.....	59
6.3. SMRTNOST.....	65
7. ZAKLJUČAK .....	68
8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU.....	70
9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLLESKOM JEZIKU .....	71
10. POPIS LITERATURE .....	72
11. PRILOZI.....	88
12. ŽIVOTOPIS .....	95

## 1. UVOD

### 1.1. KARDIOVASKULARNE BOLESTI

#### 1.1.1. Kardiovaskularne bolesti u svijetu

Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju veliki javnozdravstveni problem<sup>1</sup>. KVB su bolesti srca i krvožilnog sustava te se prema X. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB 10) nalaze u IX. poglavlju pod Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava (I00 - I99)<sup>1,2</sup>. One su općenito najveći uzrok smrtnih slučajeva u svijetu<sup>3-5</sup> te glavni uzrok smrti u razvijenim zemljama<sup>1</sup>. Globalno gledajući, uzrokuju otprilike 17 milijuna smrtnih slučajeva godišnje, gotovo jednu trećinu od ukupnog<sup>3,6</sup>. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2012. godine bile su uzrokom 31% ukupnih smrti u svijetu<sup>3,5</sup>. Vodeći su uzrok smrti u dobi do 65 godina na razini Europe<sup>1</sup>.

Nadalje, KVB uzrokuju 31% smrti u muškaraca i 29% smrti u žena, dobne skupine do 65 godina te su u zemljama Europske Unije na 2. mjestu s udjelom od 24%, iza novotvorina s udjelom od 35% u ukupnoj smrtnosti te dobi<sup>1</sup>. Postotak preranih smrti zbog KVB kreće se od 4% u razvijenim zemljama do 42% u nerazvijenim zemljama<sup>4</sup>.

#### 1.1.2. Čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti

Uzroci KVB su brojni i višestruki. Čimbenici rizika za KVB dijele se na one na koje se može utjecati i na one na koje se ne može utjecati<sup>1</sup>. U čimbenike rizika na koje se ne može utjecati pripadaju dob, spol i pozitivna obiteljska anamneza<sup>1</sup>. Međutim, važno je istaknuti najznačajnije čimbenike na koje se može utjecati. Njima pripadaju arterijska hipertenzija, hiperlipidemije, pretilost, nepravilna prehrana, tjelesna neaktivnost i pušenje<sup>1,7-11</sup>. Smatra se da su hiperkolesterolemija i pretilost kardiovaskularni čimbenici rizika od posebne značajnosti i interesa<sup>4,12-14</sup> s obzirom da postoje vrlo učinkovite metode liječenja. Osobe s rizikom od KVB učestalo imaju povišeni krvni tlak, glukozu i lipide te prekomjernu tjelesnu masu ili pretilost<sup>15,16</sup>. U tom kontekstu, važno je istaknuti da se posljednjih desetljeća evidentira izrazit porast prevalencije pretilosti<sup>1</sup>. Prepoznavanjem bolesnika s najvećim rizikom i odgovarajućim liječenjem može se spriječiti prijevremena smrt zbog KVB<sup>15</sup>. Značajnu ulogu u prepoznavanju

bolesnika imaju biomarkeri kardiovaskularnog sustava. Biomarkeri mogu pomoći u probiru, dijagnozi i prognozi te unaprijediti stratifikaciju rizika<sup>17-22</sup>. Na temelju njih liječnici procjenjuju koju je terapiju prikladno primijeniti te mogu savjetovati o potrebnoj promjeni životnog stila. Primjerice, u šećernoj bolesti, koja je jedan od važnih čimbenika rizika, značajnu ulogu imaju nedovoljna tjelesna aktivnost i pretilost<sup>23</sup>. Potrebno je i može biti vrlo učinkovito savjetovanje bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 o promjeni načina života, primjenjivanju zdravih prehrambenih navika i fizičkoj aktivnosti<sup>24</sup>.

### 1.1.3. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj

Bolesti cirkulacijskog sustava bile su Republici Hrvatskoj 2013. godine uzrokom 48% smrtnosti<sup>25</sup>. Detaljnije, u 2013. godini umrlo je ukupno 50 386 osoba. Prema uzroku smrti, od bolesti cirkulacijskog sustava umrlo je 54,3% žena i 41,8% muškaraca<sup>25</sup>. Slično, u 2014. godini je umrlo ukupno 50 839 osoba<sup>26</sup>. Vodeći uzrok smrti i u 2014. godini bile su cirkulacijske bolesti od kojih je umrlo 24 112 osoba, odnosno 47,43% (568,9/100 000)<sup>26,27</sup>. Prema rang ljestvici i udjelu 10 vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj 2014. godine, insuficijencija srca bila je na 8. mjestu s ukupno 1 311 smrti, odnosno 2,58%<sup>26</sup>. Nadalje, u žena je insuficijencija srca na 6. mjestu kao uzrok 846 smrti, odnosno 3,27%<sup>26</sup>. Zanimljivo je da se intenzivniji porast stopa za KVB bilježi u žena desetak godina kasnije nego u muškaraca, međutim, tada je prognoza ishoda lošija nego u muškaraca<sup>1</sup>.

## 1.2. AKUTNO ZATAJIVANJE SRCA

Otprilike je 7% svih KVB uzrokovano zatajivanjem srca<sup>28</sup>. Prema MKB 10 insuficijencija srca označava se oznakom I50<sup>1,2</sup>. Trenutno, veliki broj ljudi, otprilike 26 milijuna diljem svijeta, žive sa zatajivanjem srca<sup>12,29</sup>. Zatajivanje srca relativno je zanemarena dijagnoza<sup>29,30</sup>. Svijest o ovoj bolesti je i dalje vrlo loša, unatoč velikom zdravstvenom i ekonomskom teretu koje zatajivanje srca nameće čitavom društvu<sup>12,29,31</sup>. Akutno zatajivanje srca značajni je i rastući problem u Europi kojem se treba posvetiti s posebnim intenzitetom. Prevalencija zatajivanja srca iznosi čak  $\geq 10\%$  u ljudi starijih od 70 godina<sup>12,32</sup>. Većinu tipova zatajivanja srca moguće je spriječiti i/ili načinom života smanjiti rizik<sup>29</sup>. Međutim, unatoč svemu što se trenutno poduzima u liječenju ovih bolesnika i dalje je mnogo preranih smrtnih slučajeva<sup>29</sup>. Prognoza zatajivanja srca posebice je loša ukoliko se osnovna bolest u podlozi ne izliječi<sup>33</sup>. Kronično zatajivanje srca povezano je s visokim morbiditetom i mortalitetom<sup>31,34-36</sup>. Poznato je da će više od 50% bolesnika s teškim zatajivanjem srca umrijeti unutar jedne godine te da će polovica bolesnika s dijagnozom zatajivanja srca umrijeti tijekom četiri godine<sup>33,37-39</sup>. Podudarne podatke o visokoj smrtnosti potvrđuju i rezultati Framingham Heart Study prema kojima je smrtnost unutar 30 dana 10%, unutar jedne godine 20-30% te unutar pet godina 45-60%<sup>12,40</sup>. Prema dosadašnjem iskustvu, bolesnici hospitalizirani zbog zatajivanja srca imaju također i veliki rizik od ponovne hospitalizacije. Vrlo je visoka stopa ponovne hospitalizacije unutar jednog mjeseca, a pokazalo se da iznosi oko 25%<sup>28</sup>.

Europsko kardiološko društvo (eng. *European Society of Cardiology*, ESC) svake četiri godine izdaje nove Smjernice Europskog kardiološkog društva za dijagnostiku i liječenje akutnog zatajivanja srca<sup>32,41,42</sup>. One detaljno definiraju zatajivanje srca te pružaju smjernice prilikom liječenja. Zadnje Smjernice za dijagnozu i liječenje akutnog i kroničnog zatajivanja srca 2016. Europskoga kardiološkog društva objavljene su u svibnju 2016. godine<sup>32</sup>. One definiraju zatajivanje srca kao klinički sindrom karakteriziran tipičnim simptomima (npr. gubitak daha, oticanje gležnjeva i umor) koji mogu biti popraćeni znakovima (npr. povišen tlak u vratnim venama, plućne krepitacije i periferni edem) uzrokovane strukturalnom i/ili funkcionalnom nepravilnosti srca, što rezultira smanjenim izbačajem srca i/ili povišenim intrakardijalnim tlakom u mirovanju ili tijekom stresa<sup>32</sup>. Zatajivanje srca nepravilnost je srčane strukture i/ili oštećenje funkcije koje dovodi do smanjene sposobnosti srca dostave kisika proporcionalno potrebama metabolizirajućih tkiva unatoč normalnim tlakovima punjenja srca ili na teret



povećanih tlakova punjenja<sup>42-44</sup>. Poznato je da zatajivanje srca može nastupiti uz prethodno postojeću srčanu bolest ili bez nje<sup>41</sup>. Akutno zatajivanje srca podrazumijeva nagli nastup ili promjenu simptoma i znakova kroničnog zatajivanja srca<sup>41,42,45</sup>. Poremećaj funkcije srca može se odnositi na sistoličku ili dijastoličku disfunkciju, poremećaj srčanog ritma ili na disproporciju između volumnoga i tlačnoga opterećenja<sup>41</sup>. Akutno zatajivanje srca vrlo često je životno ugrožavajuće stanje koje zahtijeva hitnu liječničku intervenciju. Ono se može manifestirati kao *de novo*, odnosno novi nastup akutnoga zatajivanja srca u bolesnika bez prethodno poznate srčane disfunkcije, ili kao akutna dekompenzacija kroničnog zatajivanja srca<sup>41</sup>. Europsko kardiološko društvo definira kliničku podjelu zatajivanja srca na sljedeće kategorije: Akutno pogoršanje kroničnog zatajivanja srca, Kardiogeni šok, Akutni koronarni sindrom sa zatajivanjem srca, Hipertenzivno akutno zatajivanje srca, Plućni edem i Izolirano desnostrano zatajivanje srca<sup>33,41,43</sup>. Zatajivanje srca sindrom je kod kojega bolesnici imaju simptome zatajivanja srca kao što su zaduha, zamor ili oticanje gležnjeva te objektivne dokaze srčane disfunkcije<sup>33</sup>. Nadalje, ACCF/AHA Smjernice za liječenje zatajivanja srca iz 2013. godine definiraju zatajivanje ovisno o ejekcijskoj frakciji (EF) na Zatajivanje srca sa smanjenom EF, odnosno Zatajivanje srca sa očuvanom EF<sup>28</sup>. Zatajivanje srca s normalnom ejekcijском frakcijom lijevog ventrikla (LVEF) često se naziva dijastoličko zatajivanje srca<sup>46,47</sup>. Međutim, dijastolička disfunkcija LV također se događa u bolesnika s reduciranom LVEF ili sistoličkom zatajivanju srca, prilikom čega bolje korelira sa simptomima nego LVEF<sup>46</sup>. Sve je više dokaza da mnogi bolesnici sa zatajivanjem srca, njih čak >50%, imaju očuvanu LVEF<sup>12,30,33,36,47,48</sup>. Iako većina bolesnika prezentira simptome zbog smanjene funkcije LV<sup>28</sup>, podaci ukazuju da usprkos boljoj srčanoj funkciji, bolesnici s normalnom EF imaju višu smrtnost od onih sa smanjenom funkcijom LV<sup>49</sup>.

Akutno zatajivanje srca jedna je od češćih bolesti koja spada u hitna stanja<sup>50</sup>. Uzroci su brojni i višestruki, ali poznato je da čimbenici rizika kao što su pretilost, dislipidemija i arterijska hipertenzija doprinose razvoju zatajivanju srca<sup>8,12,31,51-53</sup>. Podaci upućuju da adekvatno liječenje arterijske hipertenzije i dislipidemija može značajno smanjiti razvoj zatajivanja srca<sup>28,31</sup>. SZO hipertenziju definira kao sistolički i/ili dijastolički krvni tlak  $\geq 140/90$  mmHg u odraslih osoba od 18 ili više godina<sup>3,6,54,55</sup>. U objavljenim izvještajima zapaženo je da se arterijska hipertenzija češće nalazi u bolesnika sa zatajivanjem srca s očuvanom LVEF<sup>55</sup>.

Unatoč tome što postoje određeni dijagnostički testovi, zatajivanje je srca ponajprije klinička dijagnoza koja se temelji na simptomima i znakovima<sup>56,57</sup>. Međutim, zbog loše povezanosti između simptoma i dijagnoze teško je adekvatno procijeniti ishod bolesnika. Ranije provedena, ADHERE studija zaključila je da je nužno koristiti alate kako bi se poboljšala procjena, liječenje i ishod bolesnika<sup>58</sup>. Prema njoj predlaže se računati rizik smrtnosti pomoću vitalnih znakova i laboratorijskih podataka prilikom prijema u bolnicu<sup>58</sup>. Sukladno tome, u Health ABC studiji rizik se određivao samo pomoću kliničkih podataka<sup>59</sup>. Osim toga važno je i rano prepoznavanje i liječenje spolno-povezanih komorbiditeta<sup>60</sup>. Time se može smanjiti broj bolesnika koji imaju pogoršanje kroničnog zatajivanja srca te se može poboljšati ishod bolesnika s akutnim zatajivanjem srca<sup>40,60-63</sup>. Unatoč brojnim istraživanjima, malo toga je poznato o spolno-zavisnim razlikama značajki i preživljenja bolesnika s akutnim zatajivanjem srca<sup>10,12,60,64,65</sup>. Zatajivanje srca složena je bolest u kojoj sudjeluje više fizioloških sustava<sup>66</sup>. Sindrom zatajivanja srca može imati različit etiološki poremećaj u podlozi u što spadaju bolest perikarda, miokarda, endokarda, srčanih zalistaka, velikih krvnih žila ili metabolički poremećaj<sup>28</sup>.

Prema Smjernicama Europskog kardiološkog društva za dijagnozu i liječenje akutnog i kroničnog zatajivanja srca iz 2012. godine dugoročna sigurnost i učinkovitost liječenja komorbiditeta su nepoznate, ali su od velikog zanimanja i važnosti<sup>42</sup>. Važno je rano prepoznavanje i liječenje pridruženih bolesti jer može odgoditi i/ili ublažiti nastup akutnog zatajivanja srca<sup>28,67</sup>. Također, važno je prepoznati čimbenike rizika zatajivanja srca kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest i metabolički sindrom<sup>12,28,68</sup>. U dostupnim dokazima iz studija kohorti s malim brojem ispitanika pokazano je da je paradoksalno, kratkoročna smrtnost u bolesnika sa zatajivanjem srca viša u bolesnika sa sniženim indeksom tjelesne mase (ITM), ukupnim kolesterolom i krvnim tlakom<sup>69</sup>. Dokazano je da je smrtnost visoka unutar jedne godine, a u nezavisne čimbenike spadaju dob, muški spol, niži sistolički tlak pri prijemu i C-reaktivni protein (CRP)<sup>50</sup>.

Zanimljiv je podatak da prema ESC/EAS Smjernicama za liječenje dislipidemija bolesnici sa zatajivanjem srca imaju niži ukupni kolesterol i LDL-kolesterol od bolesnika bez srčanog zatajivanja<sup>70,71</sup>. Slično potvrđuje i studija na bolesnicima s kongestivnim zatajivanjem srca koja je utvrdila da se kod bolesnika sa šećernom bolesti ili inzulinskom rezistencijom ne rastu razine slobodnih masnih kiselina prilikom vježbanja<sup>72</sup>. U kontekstu komorbiditeta treba napomenuti i

da bolesnici sa srčanom bolesti mogu razviti pothranjenost, tzv. srčanu kaheksiju<sup>73,74</sup>. Ona se povezuje s kroničnim oboljenjem i pojavljuje se u kroničnom zatajivanju srca. Tijekom liječenja ovakvih bolesnika potrebna je procjena nutritivnog statusa i nutritivna potpora zahvaljujući kojoj se, prema dostupnim podacima, može smanjiti broj bolničkih prijema zbog kardiovaskularnih događaja<sup>73</sup>.

### 1.3. METABOLIČKI SINDROM

Procjenjuje se da oko 20-25% odraslog stanovništva u svijetu ima metabolički sindrom<sup>75</sup>. Prevalencija metaboličkog sindroma u Sjedinjenim Američkim Državama prelazi 20% u osoba  $\geq 20$  godina starosti i 40% od onih  $>40$  godina starosti<sup>28,76</sup>. Smatra se da metabolički sindrom može dovesti do zatajivanja srca<sup>68,77,78</sup>, međutim, djelovanje metaboličkog sindroma na incidenciju zatajivanja srca nije u potpunosti razjašnjeno. Poznata je činjenica da je metabolički sindrom značajno povezan sa zatajivanjem srca<sup>79</sup>, ali nije u potpunosti razjašnjeno kojim mehanizmom. Sukladno tome, objavljeni podaci upućuju da je metabolički sindrom značajno povezan sa akutnim zatajivanjem srca nakon infarkta miokarda<sup>79</sup> i smrtnosti u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom<sup>80</sup>. S obzirom na trenutnu epidemiju pretilosti, metabolički sindrom je od velike važnosti<sup>11,76,77</sup> posebice zato jer ga čine opasni rizični čimbenici KVB uključujući arterijsku hipertenziju, visok kolesterol, šećernu bolest, povišene vrijednosti glukoze i abdominalna pretilost<sup>75</sup>. On daje značajnu informaciju o riziku za zatajivanje srca<sup>77</sup>.

Metabolički sindrom je kompleksna bolest, stoga postoji nekoliko različitih definicija. Prema MKB 10 metabolični poremećaj označava se oznakom E88.9<sup>2</sup>. Prema Kliničkim kriterijima SZO definira metabolički sindrom kao: ITM veći od  $30 \text{ kg/m}^2$  i/ili omjer struk: bokovi za muškarce veće od 0,90, za žene veće od 0,85; antihipertenzivno liječenje i/ili hipertenzija ( $\geq 140$  mmHg sistolički ili  $\geq 90$  mm Hg dijastolički); triacilgliceroli (trigliceridi) u plazmi  $\geq 150 \text{ mg/dL}$  ( $\geq 1,7 \text{ mmol/L}$ ) ili upotreba lijekova za liječenje ove bolesti; HDL kolesterol  $< 35 \text{ mg/dL}$  ( $< 0,9 \text{ mmol/L}$ ) za muškarce ili  $< 39 \text{ mg/dL}$  ( $1,0 \text{ mmol/L}$ ) za žene ili upotreba lijekova za liječenje ove bolesti; prisutnost šećerne bolesti tip 2, oštećene tolerancije glukoze, poremećene glukoze natašte, inzulinske rezistencije ili uzimanje lijekova za liječenje ove bolesti; mikroalbuminurija: razina izlučivanja albumina mokraćom  $\geq 20 \text{ mg/min}$  ili omjer albumin:kreatinin  $\geq 30 \text{ mg/g}$ <sup>81,82</sup>. Prema Smjernicama za dislipidemije Europskog kardiološkog društva, termin metabolički sindrom odnosi se na tendenciju zajedničkog grupiranja određenih čimbenika rizika: 1. centralna pretilost, 2. povišeni serumski trigliceridi, 3. snižen HDL kolesterol, 4. intolerancija glukoze i 5. hipertenzija<sup>70,83</sup>. Međutim, bodovni sistemi koji raščlanjuju ove varijable i zahtijevaju primjerice tri od četiri za dijagnozu, mogu propustiti neki pridruženi rizik<sup>70</sup>. Zato ukoliko se otkrije jedna komponenta, trebalo bi sistematično potražiti i ostale. Potrebno je pažljivo procijeniti pridružene metaboličke poremećaje i dislipidemije<sup>70,84</sup>. Centralna pretilost je nadasve važna komponenta<sup>76</sup>.

U ovom istraživanju korištena je definicija eng. *International Diabetes Federation* (IDF). Tako, IDF 2006. godine definira metabolički sindrom kao centralnu pretilost (definiranu upotrebom opsega struka sa specifičnim etničkim vrijednostima, za Europljane  $\geq 94$  cm za muškarce i  $\geq 80$  cm za žene) i/ili ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> (rizični čimbenik mora biti prisutan kako bi se utvrdio sindrom); plus dva od sljedećih četiri čimbenika: povišeni krvni tlak  $> 130/85$  mmHg ili liječenje ranije dijagnosticirane hipertenzije; povišeni trigliceridi  $\geq 150$  mg/dL (1,7 mmol/L) ili specifično liječenje ovog poremećaja lipida; sniženi HDL kolesterol  $< 40$  mg/dL (1,03 mmol/L) u muškaraca,  $< 50$  mg/dL (1,29 mmol/L) u žena ili specifično liječenje ovog poremećaja lipida; povišena glukoza u plazmi natašte  $\geq 100$  mg/dL (5,6 mmol/L) ili ranije dijagnosticirana šećerna bolest tip 2, ako iznad 5,6 mmol/L (100 mg/dL) test oralne podnošljivosti glukoze je preporučen, ali ne nužan za definiciju prisutnosti metaboličkog sindroma<sup>81</sup>. Prema IDF definirano je za bijelce, Europljane povećan je opseg struka  $\geq 94$  cm za muškarce (90 cm za muškarce Azijskog podrijetla) i  $\geq 80$  cm za žene<sup>70,85</sup>. Metabolički sindrom je tendencija istodobnog grupiranja čimbenika rizika: centralne pretilosti, povišenih serumskih triglicerida, sniženog HDL kolesterola, intolerancije glukoze i hipertenzije<sup>70</sup>. Uključuje bilo koje tri od sljedećih: abdominalna pretilost, hipertrigliceridemija, niska vrijednost HDL-a, hipertenzija i hiperglikemija natašte<sup>28</sup>. Iako se ITM pokazao kao veoma slab čimbenik rizika za KVB, prekomjerna tjelesna masa, pretilost i centralna pretilost često doprinose dislipidemiji. Prekomjerna tjelesna masa definirana je kao ITM  $\geq 25$  do  $30$  kg/m<sup>2</sup>, a pretilost kao ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup><sup>70</sup>. Stoga, smatra se da smanjenje tjelesne mase, podrazumijevajući čak i manje od 5-10% početne tjelesne mase, poboljšava bolesti lipida i povoljno utječe na druge kardiovaskularne rizične čimbenike koji se pojavljuju u bolesnika s poremećajima lipida. Unatoč povoljnom djelovanju na kardiovaskularne čimbenike rizika, zanimljiva je činjenica da je viši ITM nezavisno povezan s boljom prognozom u bolesnika sa srčanim zatajivanjem<sup>86</sup>.

Općenito gledajući, oskudijeva snažnih dokaza o utjecaju metaboličkog sindroma na akutno zatajivanje srca. Nadalje, istraživanjima postaje sve evidentnije da su metabolički sindrom i pretilost povezani s upalnim procesima u zatajivanju srca. Međutim, proupalno stanje karakteristično za metabolički sindrom, može biti povezano sa zatajivanjem srca i drugim putevima koji ne uključuju nužno pretilost<sup>68,87</sup>. Smatra se da masno tkivo ima specifičnu ulogu u patogenezi KVB. Utjecaj metaboličkog sindroma na pojavu zatajivanja srca nije dovoljno istražen zato je, obzirom na trenutnu epidemiju pretilosti, to pitanje od velike važnosti<sup>77</sup>. O

kliničkoj značajnosti metaboličkog sindroma kao zasebni entitet značajnije se raspravlja tek u posljednjih nekoliko godina<sup>78,88</sup>. U metaboličkom sindromu još uvijek se slabo razumije osnovni patološki mehanizam<sup>88</sup>. Kombinacija biljega upale i metaboličkog sindroma mogu biti korisni i dati dodatne informacije o riziku i identifikaciji bolesnika sa zatajivanjem srca<sup>89</sup>. Upala zasigurno ima značajnu ulogu u povećanom riziku zatajivanja srca koje je udruženo s pretilosti i metaboličkim sindromom<sup>87</sup>.

## 1.4. ENDOTELNA LIPAZA, LIPIDNI PROFIL I UPALNI POKAZATELJI

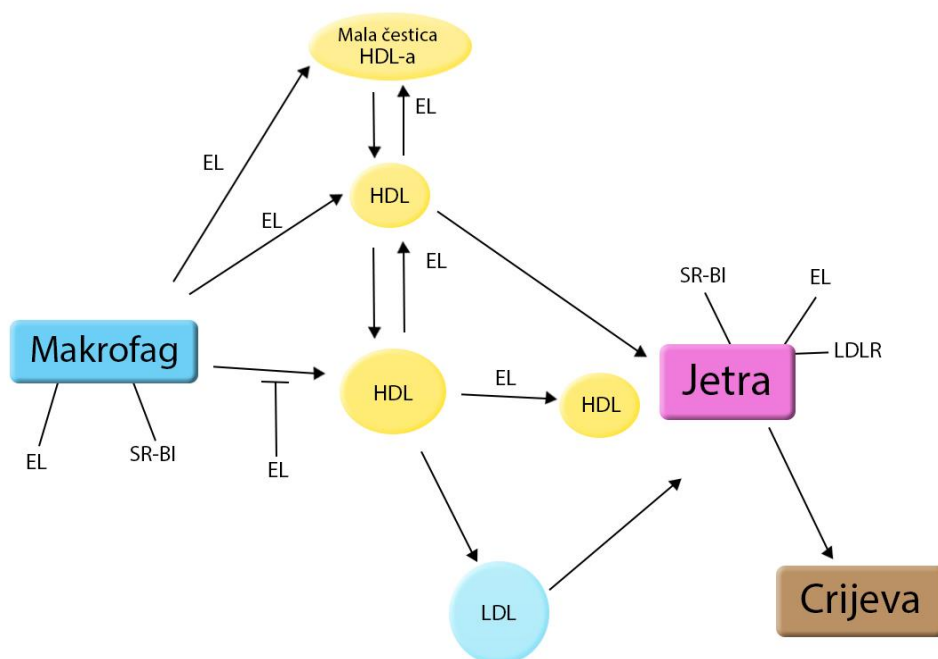
Biomarkeri se u zatajivanju srca najčešće koriste kao dodatna dijagnostička metoda za procjenu stanja bolesnika. Oni mogu biti korisni kao dio dijagnostike, procjene rizika i odluke o postupku liječenja. Sve je veći interes za širu upotrebu biomarkera u ovoj dijagnozi<sup>39,90-94</sup>. Biomarker mora biti jednostavan, brzo dostupan za analizu, financijski povoljan, učinkovito identificirati uzrok bolesti, pomoći pri postavljanju dijagnoze te procijeniti težinu, stanje i progresiju bolesti<sup>95</sup>. Trenutno su dostupni višestruki biomarkeri koji mogu doprinijeti procjeni rizika zatajivanja srca<sup>92,96-102</sup>. Biomarkeri se mogu svrstati prema svojstvima u sljedeće skupine<sup>103-106</sup>: 1. povezani s lipoproteinom: lipoprotein (a), apolipoprotein A-1, apolipoprotein B, veličina i broj LDL čestica, trigliceridi, LDL; 2. upalni: CRP, interleukini (IL)-6, -10, -18, tumorski nekrotizirajući faktor (TNF)- $\alpha$ ; 3. protrombotici: fibrinogen, D-dimer; 4. endokrinski povezani: inzulin, glukoza u gladovanju; 5. ostali: natriuretski peptidi, feritin, hemoglobin A1c. Od svih biomarkera do sada najviše su istraživani BNP i NT-proBNP<sup>39,91-93,97,107,108</sup>. Obzirom da postoji sve više dokaza da upalni citokini imaju veliku ulogu u zatajivanju srca, oni su postali vrlo zanimljivi<sup>20,109,110</sup>. Citokini uključuju IL, interferone i TNF- $\alpha$ , to su proteini koje oslobađaju različite stanice, uključujući leukocite, stanice endotela i fibroblaste. Uloga citokina je mijenjati međudnos između stanica što uključuje upalu, regeneraciju stanica, angiogenezu, migraciju i adheziju<sup>39</sup>. S obzirom da im je utjecaj vrlo velik, oni mogu imati i štetne učinke ukoliko dođe do prevelike ekspresije. To potvrđuje i poznata činjenica da prevelika ekspresija upalnih citokina može prouzročiti disfunkciju LV<sup>111</sup> te da IL-6 ima posebnu ulogu u razvoju zatajivanja srca<sup>112</sup>. U ovoj studiji istraživani su sljedeći biomarkeri: endotelna lipaza (EL), ukupni kolesterol, HDL, LDL, trigliceridi, CRP, IL-6.

### 1.6.1. Endotelna lipaza

Endotelna lipaza (EL) je članica genske obitelji lipaza te spada u skupinu triglicerid-lipaza<sup>113-118</sup>. Obitelji lipaza, uključuje i lipoprotein lipazu (LPL) i jetrenu lipazu<sup>115,116,118,119</sup>. LPL je enzim koji stvara masne kiseline koje energetski opskrbljuju srce<sup>117</sup>. EL je fosfolipaza s vrlo malo triacilglicerol lipazne aktivnosti<sup>116</sup>. Fosfolipaznom aktivnosti EL cijepa HDL-fosfatidilkolin oslobađajući slobodne masne kiseline<sup>120-122</sup>. Klonirana je iz stanica endotela po čemu je dobila naziv<sup>116</sup>. Northern blot analizom ljudskih tkiva dokazala se ekspresija EL u brojnim organima, posteljici, štitnjači, jetri, plućima, bubrezima, testisima i jajnicima<sup>116,121</sup>. EL

se izražava na endotelnim stanicama krvožilnog sustava te u manjem razmjeru na makrofazima, glatkim mišićnim stanicama i hepatocitima<sup>114,116,123</sup>. Učvršćena je na luminalnu površinu endotelnih stanica pomoću heparan sulfat proteoglikana<sup>122</sup>. Na površini endotelnih stanica dolazi u interakciju s lipoproteinima.

EL regulira metabolizam lipoproteina, uglavnom HDL-a<sup>119</sup>. Regulira, odnosno snižava plazmatsku razinu HDL-a<sup>114,119,124</sup>. Dokazana je u miševa i ljudi. Poznato je da je prekomjerna ekspresija EL u miševa dramatično utjecala na sniženje HDL kolesterola<sup>116</sup>. Do sada se pokazalo da ima značajan učinak na metabolizam lipida te da utječe na razvoj ateroskleroze u mišjim modelima<sup>125</sup>. Ranije provedena studija na miševima istražila je i ulogu EL u genezi zatajivanja srca<sup>117</sup>. Zatim, u drugom radu također stoji da su životinje koje su imale prekomjernu ekspresiju EL imale smanjenju razinu HDL kolesterola i obrnuto<sup>118</sup>. Sve navedeno upućuje da EL ima važnu ulogu u metabolizmu HDL-a, *Slika 1*.



**Slika 1.** Utjecaj endotelne lipaze na metabolizam HDL-a. Preuzeto i prilagođeno iz Yasuda T, Ishida T, Rader DJ. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport and atherosclerosis. *Circ J* 2010;74:2263-70. (EL-eng. *high-density lipoprotein*, LDL-eng. *low density lipoprotein*, LDLR- LDL receptor, SR-BI-eng. *scavenger receptor class B type D*).



Istraživanja koja su do sada prevedena na ljudima, podržavaju teoriju o utjecaju EL na plazmatski HDL<sup>126</sup>. Sukladno istraživanjima na miševima, istraživanja na ljudima pokazala su da plazmatska EL obrnuto korelira s razinom plazmatskog HDL kolesterola i pozitivno korelira s obilježjima ateroskleroze<sup>119</sup>. Povišena razina EL u plazmi upućuje u bolesnika na podložnost za cerebrovaskularne događaje<sup>114</sup>. Smatra se da selektivna inhibicija EL u krvnim žilama kod upalnih stanja može imati i pozitivne učinke, posebice na prevenciju ateroskleroze<sup>119</sup>. Otprije je poznato da upala potiče i promovira ekspresiju EL. Koncentracija EL može modulirati sastav lipoproteina u krvi. Istraživanjem je potrebno pokazati je li koncentracija EL u korelaciji sa zatajivanjem srca te je li koncentracija EL uistinu čimbenik rizika za zatajivanje srca. Prema tome treba istražiti da li intervencija kojom se smanjuje aktivnost EL potencijalno može spriječiti akutno zatajivanje srca.

### 1.6.2. Lipidni profil

Masti unesene hranom čine 30-40% ukupne energije. Građene su uglavnom od dugolančanih masnih kiselina esterificiranih triacilglicerolom<sup>127</sup>. Lipaze hidroliziraju triacilglicerole u monoacilglicerol i masnu kiselinu. Oni se potom unose putem enterocita tankog crijeva, reesterificiraju u triacilglicerole i ugrađuju u hilomikrone s drugim lipidima, vitaminima topivim u mastima i apo-lipoproteinima za sekundarnu sekreciju u cirkulaciju<sup>127</sup>. Hilomikroni koji nose egzogene lipide i VLDL koji nose endogene lipide podliježu hidrolizi triacilglicerola pomoću LPL u kapilarama<sup>127</sup>.

Dobro je poznato da kolesterol čini važnu sastavnicu svih stanica u ljudskom organizmu. To je molekula koja čini sastavni dio staničnih membrana i steroidnih hormona. Endogeni kolesterol nastaje u organizmu, a egzogeni se unosi hranom i to isključivo namirnicama životinjskog podrijetla. Krvotokom se kolesterol prenosi u lipoproteinima. HDL cirkulira u krvi i uklanja višak kolesterola vraćajući ga u jetru. Svojom funkcijom HDL smanjuje nakupljanje kolesterola na stjenkama krvnih žila i razvoj ateroskleroze. HDL-u se pridodaje mnogo protektivnih funkcija kao što je antioksidativna, protuupalna, potom održavanja funkcije stanica endotela i najbolje poznatom posredovanje u reverznom transportu kolesterola<sup>128</sup>. Prema podacima iz literature HDL je pokazao sljedeće osobine: 1. anti-oksidativna svojstva uslijed paraoksonaze, glutaciona i selenoperoksidaznim enzimima; 2. protuupalna svojstva blokadom stvaranja TNF- $\alpha$ , citokinima posredovano stvaranje adhezijskih molekula; 3. anti-trombotička svojstva

inhibicijom agregacije trombocita pomoću tromboksana ili čimbenika aktivacije trombocita; 4. vazodilatacijsko djelovanje povećavanjem proizvodnje endotelne NO sintaze (eNOS)<sup>9</sup>.

HDL je cijenjen lipoprotein zbog uloge u obrnutom transportu kolesterola<sup>116</sup>. Male čestice HDL-a primaju kolesterol iz membrana stanica nakon čega slijedi esterifikacija kolesterola s lecitin kolesterol aciltransferazom<sup>116</sup>. Po svojoj građi HDL je heterogena kolekcija lipoproteinskih čestica<sup>128</sup>. Važni su sastav HDL-a i transporter i apolipoprotein A<sup>129</sup>. ATP-vežući kasetni transporter (ABC) A1 i ABCG1 su membranski transporter kolesterola<sup>129</sup>. Prvi korak u reverznom transportu kolesterola je efluks kolesterola iz stanica. ApoAI, apoliproteini i određeni peptidi mogu primiti slobodni kolesterol i fosfolipide iz stanica na ABCA1-zavisan način<sup>128</sup>. HDL iz plazme također može prihvatiti kolesterol pomoću ABCG1 ili eng. *scavenger* receptora B1 (SR-B1)<sup>128</sup>. U ranije objavljenoj studiji zaključeno je da se modifikacijom EL mijenja sastav i fizikalna svojstva HDL-a rezultirajući smanjenim kapacitetom vezanja za SR-B1 i sposobnosti efluksa kolesterola putem SR-B1<sup>130</sup>. Obzirom na brojne procese, kompleksno je remodeliranje HDL-a enzimima plazme i enzimima s površina stanica. Uključuje procese posredovane s ABCG1, jetrenom lipazom, endotelnom lipazom, prijenosnim proteinom estera kolesterola i prijenosnim proteinom fosfolipida<sup>128</sup>. Kao što je već ranije spomenuto, EL djeluje tako da snižava plazmatsku razinu HDL-a<sup>119</sup>. HDL-kolesterol može biti vraćen u jetru posredstvom dva puta: direktnim unosom u jetru pomoću SR-B1 ili preko ester kolesterol prijenosnog proteina razmjenom HDL-kolesterol estera za trigliceride i lipoproteinima koje sadrže apoB što je praćeno unosom čestica koje sadrže apoB pomoću LDL receptora<sup>128</sup>.

### 1.6.3. Upalni pokazatelji

Biomarkeri su u širokoj upotrebi za stratifikaciju i procjenu odgovora na liječenje u kardiovaskularnim bolestima te u zatajivanju srca<sup>13,66,131</sup>. Više medijatora je uključeno u razvoj i progresiju srčanog zatajivanja. Biomarkeri se često koriste za procjenu rizika i terapijskih odgovora<sup>7,22,66,132,133</sup> te bi kombinacija biomarkera mogla identificirati bolesnike s povećanim rizikom. Međutim za neke upalne biomarkere metodologija mjerenja nije rutinski dostupna<sup>66</sup>. N-terminalni prohormon moždinski natriuretski peptida (NT-proBNP) do sada je bio najperspektivniji biomarker<sup>12,63,66,91,134,135</sup>.

Opće je poznato da upala ima važnu ulogu u razvoju i progresiji KVB. Mehanizam kojim upala djeluje u zatajivanju srca još uvijek nije dovoljno istražen. Upala je važan proces zatajivanja srca, stoga su medijatori upale intenzivno proučavani kao potencijalni biomarkeri<sup>90,99,136-138</sup>. Nedavna istraživanja prepoznala su važnost proupalnih medijatora u razvoju i napredovanju zatajivanja srca<sup>52,99,139,140</sup>. Upalni biljezi pokazali su se kao nezavisni prediktori kongestivnog zatajivanja srca<sup>68</sup>. Važno je istaknuti da je upalni proces prepoznat u patologiji zatajivanja srca<sup>141</sup>. Prema *Citokinskoj hipotezi* zatajivanje srca napreduje zbog toksičnih učinaka endogenih citokinskih kaskada na srce i perifernu cirkulaciju<sup>34,139</sup>. Dakle, *Citokinska hipoteza* ne podrazumijeva da citokini uzrokuju zatajenje srca sami po sebi, već da prekomjerna ekspresija citokinskih kaskada doprinosi napredovanju bolesti<sup>65,139,142</sup>. Detaljna prospektivna klinička istraživanja tek bi trebala dati odgovor na pitanje može li protuupalno liječenje može doprinijeti liječenju zatajivanja srca. Iako upalni odgovor može biti zaštitnički, trajni upalni proces može izazvati neželjene učinke. Dokazi dobiveni dosadašnjim eksperimentalnim i kliničkim istraživanjima pokazuju da upalni medijatori, važni u patogenezi kroničnog zatajivanja srca, doprinose perifernom vaskularnom poremećaju<sup>66,111</sup>. Poznato je da je kronično zatajivanje srca povezano sa stalnim porastom upalnih citokina<sup>66,136</sup>. Potrebno je detaljno istražiti biomarkere koji sudjeluju u KVB. Upala vjerojatno doprinosi razvoju zatajivanja srca<sup>143</sup>. Ovim novim spoznajama stvorit će se preduvjet za razvoj novih metoda liječenja srčanog zatajivanja usmjerenog na upalne i imunopatogenetske mehanizme ovog poremećaja<sup>66,98,144</sup>.

## 2. HIPOTEZA

Bolesnici s akutnim zatajivanjem srca i udruženim metaboličkim sindromom rezultiraju lošijim ishodom bolesti, duljom hospitalizacijom i većom bolničkom i tromjesečnom smrtnosti.

### 3. CILJEVI RADA

#### 3.1. OPĆI CILJ

Istražiti rezultiraju li bolesnici s akutnim zatajivanjem srca i udruženim metaboličkim sindromom rezultiraju lošijim ishodom, duljom hospitalizacijom, većom bolničkom smrtnosti i većom tromjesečnom smrtnosti.

#### 3.2. SPECIFIČNI CILJEVI

1. Istražiti hoće li će bolesnici s metaboličkim sindromom imati težu kliničku sliku akutnog srčanog zatajivanja.
2. Istražiti hoće li će bolesnici s metaboličkim sindromom imati povišene koncentracije endotelne lipaze, lipidnog profila i upalnih pokazatelja.
3. Istražiti hoće li bolesnice ženskog spola imati težu kliničku sliku i brojnije komorbiditete.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. ISPITANICI

Istraživanje je provedeno u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice (KBC SM) u Zagrebu, pod vodstvom mentorice izv. prof. dr. sc. Vesne Degoricije, dr. med., u suradnji s Institutom za molekularnu biologiju, biokemiju i mikrobiologiju, Sveučilišta u Grazu, Austrija, pod vodstvom prof. Saše Frank. KBC SM ima prosječni cenzus od 350 000 ljudi i pokriva populaciju u području radijusa od 50 km. KBC SM gravitira oko 350 000 stanovnika uključujući okolne gradove poput Karlovca, Samobora i Velike Gorice. Dnevno se u Centralnom Hitnom prijemu KBC SM pregleda i obradi oko 150 bolesnika.

U ovu prospektivnu opservacijsku, jednocentričnu kliničku studiju uključeni su konsekutivni odrasli hospitalizirani bolesnici bijele rase s akutnim zatajivanjem srca. Podaci su uzeti od ispitanika prema strogo definiranom protokolu i bilježeni u tiskani upitnik te potom posebno napravljenu digitalnu bazu podataka. Također, uzeti su uzorci krvi za daljnju laboratorijsku analizu. Identitet bolesnika zaštićen je kodiranjem upitnika i baze podataka. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC Sestre milosrdnice, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Medicinskog Univerziteta u Grazu. Pismeni i usmeni informirani pristanak dobiven je od svakog pojedinog bolesnika. Istraživanje je provedeno prema principima Dobre kliničke prakse i Helsinške deklaracije<sup>145</sup>.

Ukupno 152 bolesnika regrutirana su nakon hospitalizacije u bolničkim odjelima KBC SM u razdoblju od studenog 2013. do veljače 2015. godine. Bolesnici su definirani i kategorizirani prema ESC i ACCF/AHA smjernicama za zatajivanje srca, prema vremenu nastanka akutnog zatajivanja srca, konačnoj kliničkoj prezentaciji akutnog zatajivanja srca i ovisno o očuvanoj ili smanjenoj EF<sup>28,32,42,43</sup>. Svi bolesnici su liječeni prema standardnim smjernicama za liječenje akutnog zatajivanja srca Europskog kardiološkog društva<sup>28,32,42,146</sup>. Dijagnoza akutnog zatajivanja srca definirana je prema ESC Smjernicama za dijagnozu i liječenje akutnog i kroničnog srčanog zatajivanja 2012 Europskog udruženja kardiologa<sup>42</sup>. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o prisutnosti metaboličkog sindroma. Metabolički sindrom je definiran prema eng. *International Diabetes Federation* (IDF) smjernicama<sup>75</sup>.

#### 4.1.1. Kriteriji

Kriterij za uključivanje bila je primarna dijagnoza akutnog srčanog zatajivanja, dob iznad 18 godina, serumski kreatinin <400  $\mu\text{mol/L}$  pri prijemu.

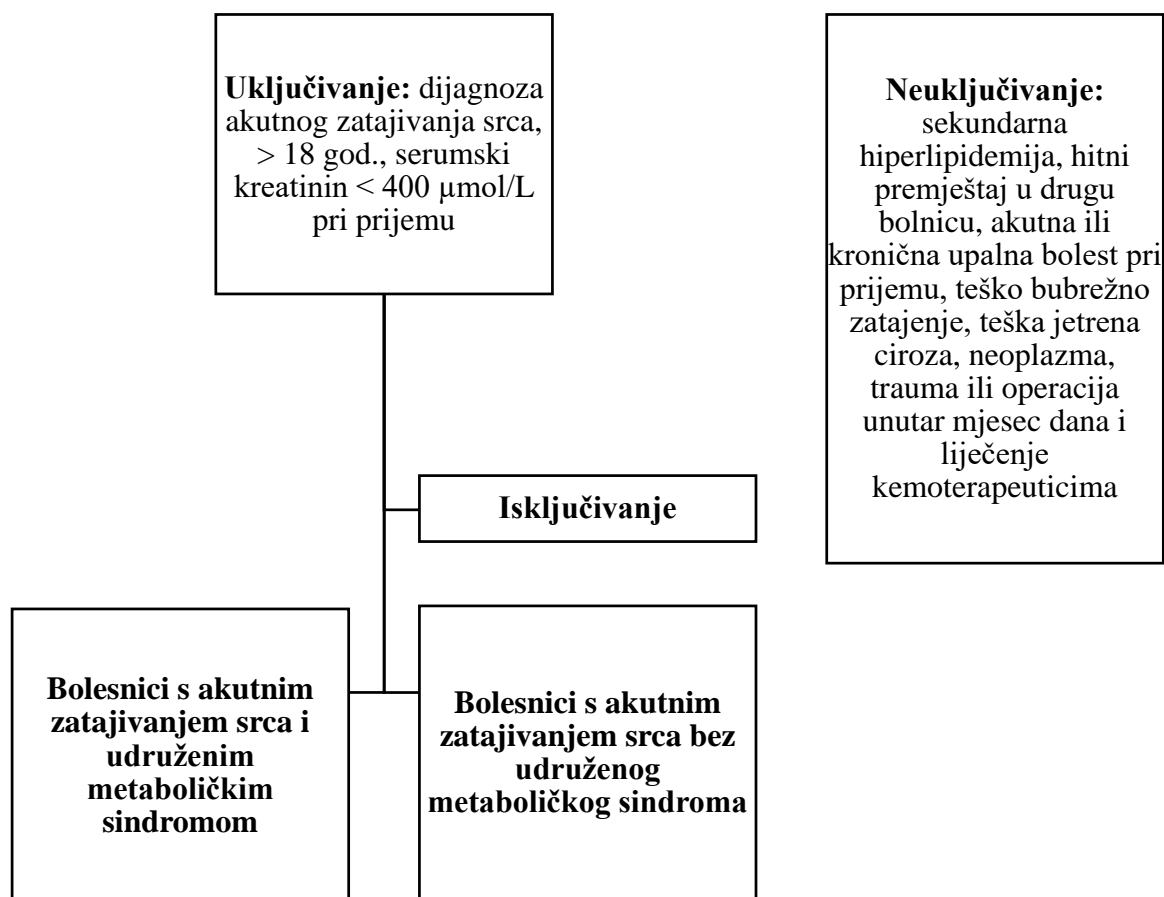
Kriterij za neuključivanje bila je dob ispod 18 godina, sekundarna hiperlipidemija (sekundarno uzrokovana npr. nefrotičkim sindromom, hipotireozom, prekomjernom konzumacijom alkohola, trudnoćom, Cushingovim sindromom, anoreksijom nervozom, imunosupresivnim lijekovima, prekomjernom upotrebom kortikosteroida), hitni premještaj u drugu bolnicu, akutna ili kronična upalna bolest pri prijemu, teško bubrežno zatajenje (serumski kreatinin  $\geq 400$   $\mu\text{mol/L}$ ), teška jetrena ciroza (Child-Pugh Class B ili C), neoplazma, nedavna trauma ili operacija te liječenje kemoterapeutičima.

Kriteriji za isključivanje iz istraživanja bili su: odbijanje sudjelovanja od strane bolesnika, bolesnici koji su tijekom hospitalizacije oboljeli od akutnih stanja nevezano uz zatajivanje srca (npr.: upala pluća, upala gušterače, hepatitis itd.). Bolesnici koji su razvili akutno srčano zatajivanje nakon primitka u bolnicu nisu uključeni u istraživanje.

Uzimajući u obzir uključujuće i isključujuće kriterije, ispitanici su podijeljeni u dvije skupine:

1. skupina: bolesnici s akutnim srčanim zatajivanjem bez udruženog metaboličkog sindroma;
2. skupina: bolesnici s akutnim srčanim zatajivanjem i udruženim metaboličkim sindromom.

Nije došlo do smanjenja broja sudionika zbog isključivanja iz studije, *Slika 2*.



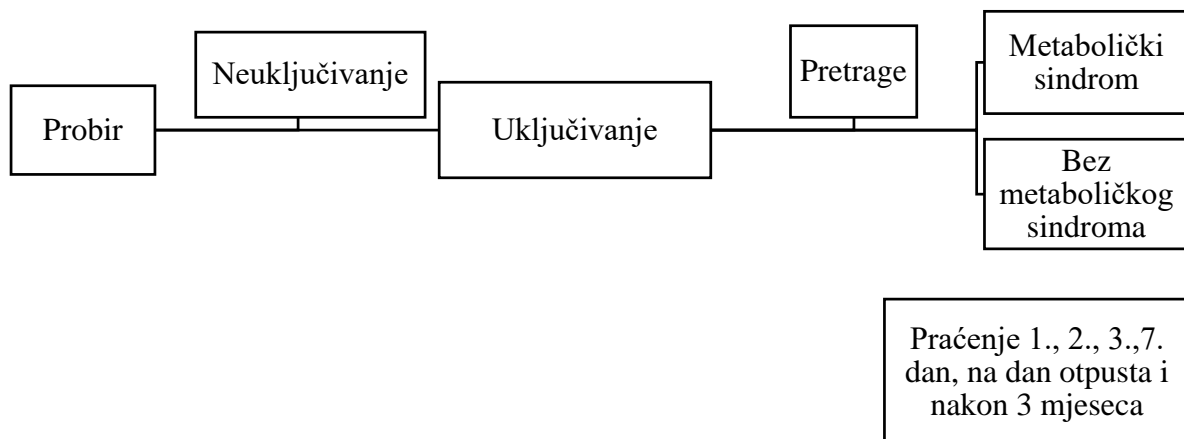
**Slika 2.** Dijagram toka bolesnika s akutnim zatajivanjem srca uključenih u istraživanje



## 4.2. METODE

### 4.2.1. Anamneza i status bolesnika

Svi podaci prikupljeni su tijekom hospitalizacije te su bolesnici popraćeni nakon tri mjeseca. Praćenje je provedeno 1., 2., 3., 7. dan hospitalizacije, na dan otpusta iz bolnice i nakon tri mjeseca. Tijekom istraživanja redovitim sastancima voditelja i istraživača provjeravala se kvaliteta provođenja ispitivanja i točnost prikupljanja podataka. Ulazni pokazatelji ispitivanja su: a. anamneza i status bolesnika (1. epidemiološki pokazatelji, 2. anamnestički podaci, 3. klinički pokazatelji), b. laboratorijski testovi, c. dijagnostičke pretrage. Izlazni pokazatelji su mjere ishoda: duljina hospitalizacije, bolnička smrtnost, tromjesečna smrtnost, *Slika 3*.



**Slika 3.** Plan pretraga bolesnika s akutnim zatajivanjem srca uključenih u ispitivanje

Prilikom hospitalizacije prikupljeni su detaljni epidemiološki pokazatelji i anamnestički podaci: dob, spol, obiteljska anamneza, trajanje bolesti, broj dosadašnjih hospitalizacija, pušenje, komorbiditeti, terapija te klinički pokazatelji: krvni tlak, frekvencija pulsa, frekvencija disanja, tjelesna masa (TM), tjelesna visina (TV), indeks tjelesne mase (ITM), opseg struka, stupanj perifernih edema, proširene vratne vene, auskultacijski nalaz nad srcem i plućima i hepatomegalija, NYHA. Potom su učinjeni laboratorijski testovi (kompletna krvna slika,

analiza plinova u krvi i acidobazni status) i dijagnostičke pretrage [rentgenska snimka srca i pluća (RTG), elektrokardiografija srca (EKG): frekvencija, ritam, električna osovina, hipertrofija, znakovi ishemije, transtorakalni ultrazvuk srca (UZV srca)]. UZV srca je rađen na VIVID E9 XDclear (GE Healthcare, Horten, Norveška). Praćena je terapija prilikom hospitalizacije.

#### 4.2.2. Stratifikacija

Učinjena je osnovna podjela na bolesnike s akutnim zatajivanjem srca i bolesnike s akutnim zatajivanjem srca i udruženim metaboličkim sindromom. Korištene su sljedeće klasifikacije: Klasifikacija prema Smjernicama Europskog kardiološkog društva na kliničku podjelu zatajivanja srca<sup>32,42,43</sup>; potom Klasifikacija prema Smjernicama Američkog kardiološkog društva za liječenje zatajivanja srca klasifikacija s obzirom na očuvanu ili smanjenu e젝cijsku frakciju ( $\leq 40\%$ )<sup>28</sup> i NYHA klasifikacija<sup>147</sup>. Metabolički sindrom definiran je prema eng. *International Diabetes Federation* (IDF) smjernicama<sup>75</sup>.

#### 4.2.3. Laboratorijski testovi

Učinjeni su laboratorijski testovi uključujući kompletnu krvnu sliku, serumski CRP, sedimentaciju eritrocita (SE), GUK, lipidni profil uključujući HDL, LDL, ukupni kolesterol, trigliceride, endotelna lipaza i IL-6.

##### 1. Dan

Kompletna krvna slika, SE i analiza plinova u krvi i acidobazni status. 2 x 6 mL uzorka pune krvi u obične epruvete je odmah centrifugirano, a serum svake epruvete podijeljen u tri plastične Eppendorf epruvete, zapremnine 1,5 mL i smrznut na  $-30^{\circ}\text{C}$ .

##### 3. Dan

1 x 6 mL uzorka pune krvi u obične epruvete je odmah centrifugirano, a serum epruvete podijeljen u tri plastične Eppendorf epruvete, zapremnine 1,5 mL i smrznut na  $-30^{\circ}\text{C}$ .

Iz seruma podijeljenog u plastične Eppendorf epruvete i smrznutog na  $-30^{\circ}\text{C}$  određivano je sljedeće: endotelna lipaza i IL-6.

#### 4.2.3.1. Biokemijske analize

Pretrage koje se u suvremenim kliničkim laboratorijima mogu primjenjivati u svrhu obrade akutno ugroženog bolesnika su: kompletna krvna slika, glukoza, koagulacija, ukupni kolesterol, HDL, LDL kolesterol, trigliceridi, CRP učinjene su u laboratoriju KBC SM.

Uzorci krvi za rutinske laboratorijske analize i biomarkere: ukupni kolesterol, HDL, LDL, trigliceridi dobiveni su od bolesnika s akutnim zatajivanjem srca pri prijemu u bolnicu i tijekom hospitalizacije. Venepunkcijom su uzeti uzorci pune krvi. Krv je prikupljena u 6 mL epruvete, VACUETTE® Z Serum Clot Activator (Greiner Bio-one GmbH, Kremsmuenster, Austrija) s posebnim slojem na unutarnjoj stijenci epruvete koji sadrži mikroskopske čestice silikon kako bi se spriječilo formiranje ugruška aktivacijom površine.

Kompletna krvna slika koja uključuje brojenje stanica eritrocitne, leukocitne i trombocitne loze, koncentraciju hemoglobina te diferenciranje leukocitnih populacija napravljena je na automatskom hematološkom analizatoru. Hematološke analize napravljene su iz pune krvi s dodatkom antikoagulansa K<sub>3</sub>EDTA na automatskom hematološkom analizatoru DxH (Beckman Coulter, SAD). Koagulacijske pretrage rađene su na automatskom analizatoru koagulometru (BCS XP (Siemens, Njemačka) u uzorcima plazme dobivene s dodatkom antikoagulansa Ca citrata. Serumska koncentracija elektrolita, kreatinina, ureje, glukoze, ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, HDL-kolesterola i triglicerida izmjerena je pomoću automatskog biokemijskog analizatora AU 2700 (Beckman Coulter, SAD), a od srpnja 2014. godine na automatskom biokemijskom analizatoru Architect c8000 (Abbott, SAD). Koncentracije CRP-a mjerena na automatiziranom, multikanalnom selektivno analizatoru Architect c8000 (Abbott, SAD).

Serumski alikvoti su pohranjeni u plastične Eppendorf epruvete, zapremnine 1,5 mL i transportirani na -80° C.

#### 4.2.3.2. Laboratorijske analize endotelne lipaze i IL-6

Pretrage uzoraka krvi bolesnika na molekule koje nisu dio rutinske laboratorijske obrade, već u eksperimentalnoj fazi ispitivanja u bolesnika s akutnim zatajivanjima srca: endotelna lipaza

(EL) i IL-6 učinjene su u suradnji s Institutom za molekularnu biologiju, biokemiju i mikrobiologiju, Sveučilišta u Grazu.

Uzorci pune krvi uzeti su u tri epruvete 6 mL epruvete, VACUETTE® Z Serum Clot Activator (Greiner Bio-one GmbH, Kremsmuenster, Austrija) s posebnim slojem na unutarnjoj stijenci epruvete koji sadrži mikroskopske čestice silikon kako bi se spriječilo formiranje ugruška aktivacijom površine. Prvi dan hospitalizacije uzete su dvije, a treći dan jedna epruveta pune krvi. Uzorci su inicijalno obrađeni u laboratoriju KBC SM centrifugiranjem. Dobiveni serumi su potom zamrznuti na  $-30^{\circ}\text{C}$  stupnjeva i čuvani u laboratoriju do transporta. S uzorcima se postupalo prema protokolu u dogovoru i prema uputama Instituta za molekularnu biologiju, biokemiju i mikrobiologiju, Sveučilišta u Grazu. Transport je proveden na suhom ledu ( $-80^{\circ}\text{C}$ ), po dogovorenim i detaljno utvrđenim laboratorijskim smjernicama te su uzorci do obrade potom skladišteni na  $-80^{\circ}\text{C}$ . Nakon završenog prikupljanja materijala analize su učinjene iz seruma u Institutu za Molekularnu biologiju i biokemiju, Centra za molekularnu medicinu, Medicinskog Univerziteta u Grazu, Austrija.

Razine proteina EL u alikvotima seruma mjerene su pomoću Human Endothelial Lipase Assay Kit (TaKaRa, Takara Bio Europe S.A.S., Saint-Germain-en-Laye, France) prema uputama proizvođača. Koncentracija EL-a u serumu (pg/mL).

Koncentracija IL-6 mjerena je upotrebljavajući specifičnu kemoluminiscentnu ELISA-u (QuantiGlo; R&D Systems, Wiesbaden-Nordenstadt, Germany) prema uputama proizvođača. Koncentracija IL-6 u serumu (pg/mL).

#### 4.2.4. Statističke metode

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postak. Vrijednost  $P < 0,05$  smatra se statistički značajnom. Istraživanje dozvoljava pogrešku tip I 5%, te snagu testa 90%.

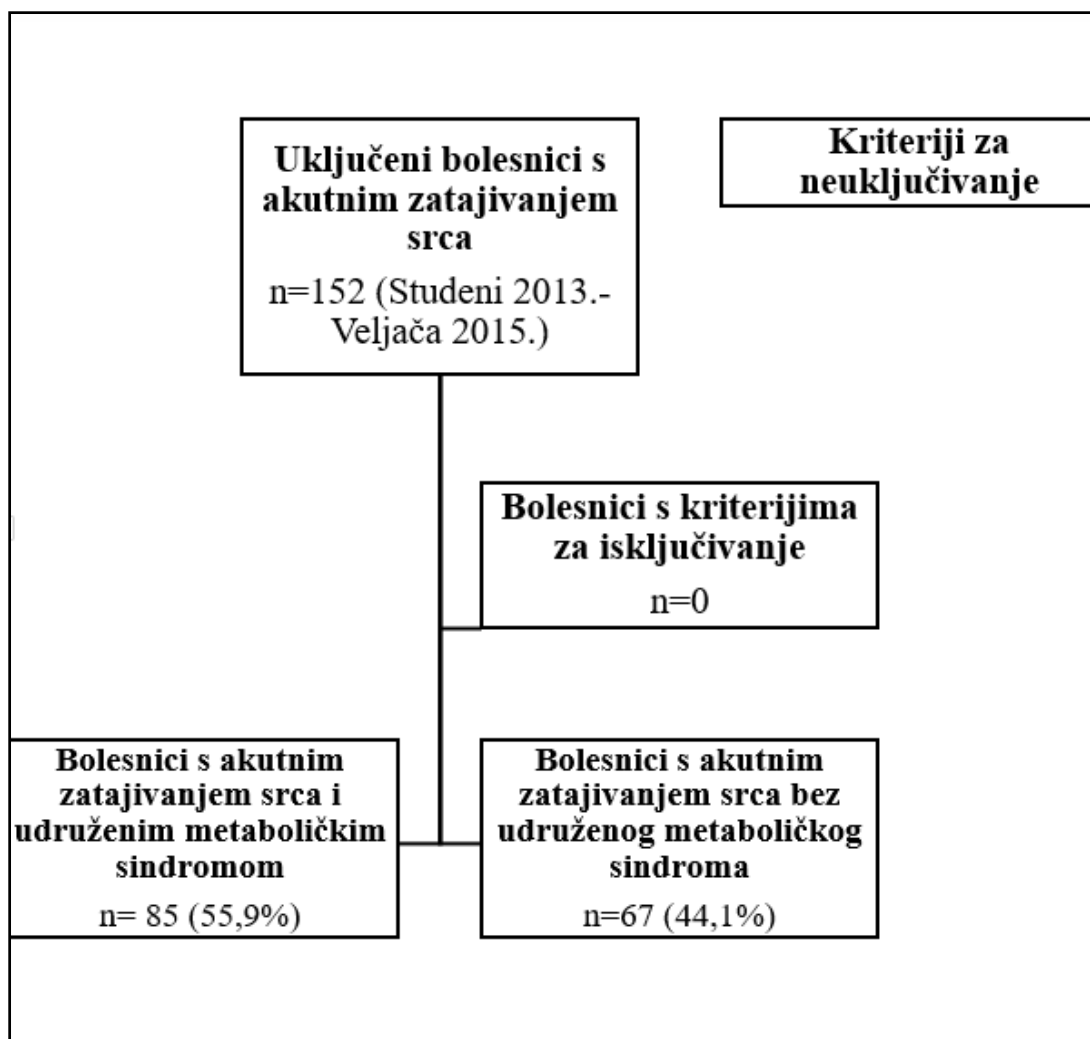
P-vrijednost izračunate su pomoću Mann-Whitney U testa. ANOVA (nastavak T testa) ili Kruskal-Wallis test (nastavak Mann-Whitney U test) napravljeni su kako bi se usporedile različite NYHA skupine. Saturacija krvi kisikom, albumin i protein prikazani su T Testom. Pearsonovi i Spearmanovi koeficijenti korelacije izračunati su da bi se procijenila korelacija. Utjecaj varijabli na smrtnost istražen je pomoću univarijatne logističke regresije. Mann-Whitney-U Testom utvrđena je duljina hospitalizacije. Dodatno, analiziran je utjecaj sljedećih varijabli na smrtnost: dob, spol, ITM, hipertenzija, šećerna bolest tip 2, srednji arterijski krvni tlak (eng. *mean arterial pressure*, MAP), NYHA klasifikacija, EF, HDL kolesterol, LDL kolesterol, ukupni kolesterol, trigliceridi i GFR. Određene varijable progresivno su prilagođene na važne kliničke i laboratorijske pokazatelje. Sve varijable koje su povezane s bolničkom smrtnosti u univarijatnoj analizi ( $P < 0,02$ ) uključene su kao potencijalne kovarijante u modelu multiple logističke regresije. Valjanost je provjerena koristeći Hosmer i Lemeshow  $\chi^2$  statistiku ( $P > 0,05$ ).

Svi podaci su analizirani koristeći program R verziju 3.2.2. R Core Team (2016), (R Foundation for Statistical Computing, Beč, Austrija).

## 5. REZULTATI

### 5.1. AKUTNO ZATAJIVANJE SRCA I METABOLIČKI SINDROM

Provedeno je opservacijsko, prospektivno ispitivanje koje je uključilo hospitalizirane bolesnike s akutnim zatajivanjem srca. Od početka dizajna do objave prvih znanstvenih publikacija s rezultatima istraživanja je trajalo ukupno pet godina. Uključivanje bolesnika u istraživanje trajalo je ukupno 16 mjeseci, od studenog 2013. do veljače 2015. godine, *Slika 4.*



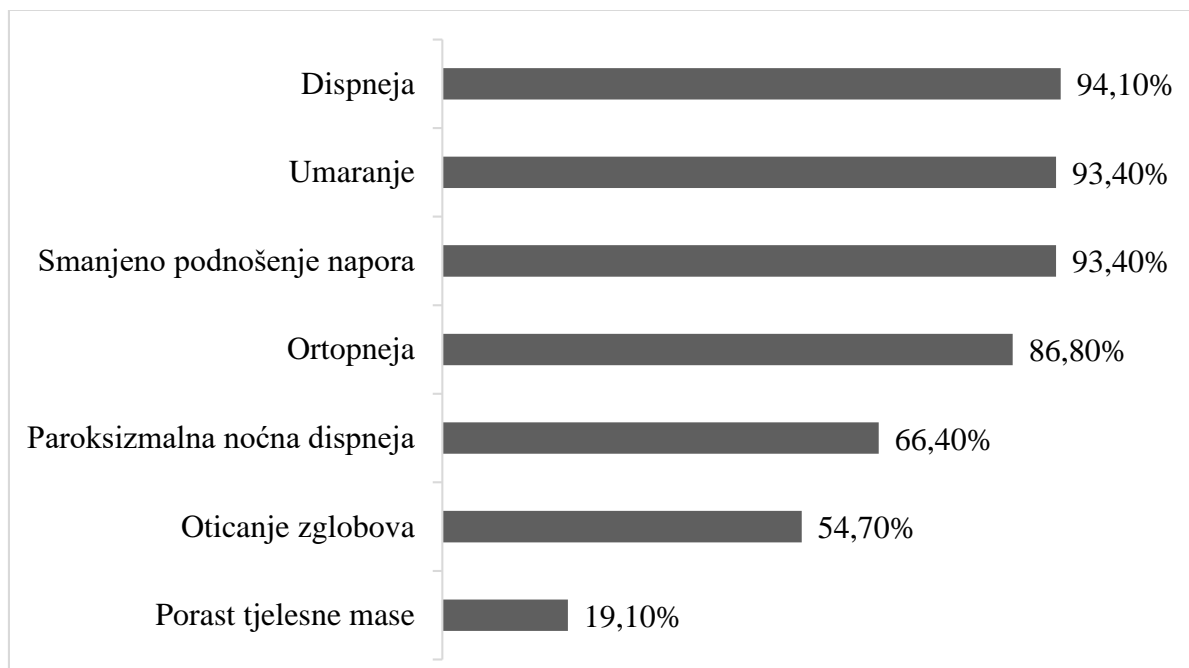
**Slika 4.** Broj bolesnika s akutnim zatajivanjem srca uključenih u ispitivanje

Uključena su 152 bolesnika hospitalizirana zbog akutnog zatajivanja srca, od toga je bilo 79 (52%) bolesnica, *Tablica 1*. Srednja dob uključenih bolesnika bila je 75,16 godina (SD 10,25). Ukupno 87 (57,2%) bolesnika bilo je starije od 75 godina, prema spolu 56 (70,9%) žena i 31 (42,5%) muškaraca. Žene su prosječno imale 79,11 godina (SD 8,63), a muškarci su bili prosječno 8,23 godina mlađi od žena. Muškarci i žene uglavnom se nisu razlikovali prema simptomima i znakovima prilikom prijema u bolnicu, *Slika 5*. Žene su češće imale gubitak apetita i brži puls [44 (55,7%), P=0,002; 105 (26,23%), P=0,021], *Tablica 2*. Muškarci su češće imali sinkopu, proširene vratne vene i ascites [7 (9,6%), P=0,029; 22 (30,1%), P=0,002; 31 (42,5%), P=0,042], *Tablica 3*. Muškarci i žene su se u važnim komorbiditetima razlikovali jedino u šećernoj bolesti tip 2 koja je bila češća u muškaraca 46 (63%) (P=0,009) i hipotireoidizmu češćem u žena 14 (17,7%) (P=0,024), *Tablica 4*. Metabolički sindrom je dijagnosticiran od strane ispitivača u 85 (55,9%) bolesnika. Ukupno je 83 (57,6%) od svih bolesnika s akutnim zatajivanjem srca imalo smanjenu EF. 49 (68,1%) muškaraca imali su češće smanjenu EF, dok je 38 (52,8%) žena je imalo očuvanu EF (P=0,018), *Tablica 5*. Osim klasifikacije prema ejskijskoj frakciji, prema kojoj su muškarci imali više akutno zatajivanje srca sa smanjenom EF, u ostalim klasifikacijama nije bilo razlika po spolu.

**Tablica 1.** Demografski podaci i kliničke karakteristike bolesnika prema spolu

Varijabla	Muškarci	Žene	Ukupno	P-vrijednost
Dobna skupina >75	31 (42,5%)	56 (70,9%)	87 (57,2%)	0,001
Dob (godine)	70,88 (10,20)	79,11 (8,63)	75,16 (10,25)	<0,001
Tjelesna masa (kg)	93,75 (18,68)	72,95 (15,40)	82,94 (19,94)	<0,001
Tjelesna visina (cm)	174,97 (8,10)	163,30 (7,19)	168,91 (9,60)	<0,001
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	30,56 (5,42)	27,25 (4,91)	28,84 (5,40)	<0,001
Opseg struka (cm)	117,77 (16,53)	105,10 (16,60)	111,18 (17,69)	<0,001

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.



**Slika 5.** Simptomi prilikom prijema u bolnicu

**Tablica 2.** Simptomi prilikom prijema u bolnicu prema spolu

Varijabla	Muškarci	Žene	Ukupno	P-vrijednost
Gubitak apetita	22 (30,1%)	44 (55,7%)	66 (43,4%)	0,002
Sinkopa	7 (9,6%)	1 (1,3%)	8 (5,3%)	0,029

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.



**Tablica 3.** Vitalni pokazatelji i klinički znakovi akutnog zatajivanja srca prilikom prijema u bolnicu prema spolu

Varijabla	Muškarci	Žene	Ukupno	P-vrijednost
Sistolički krvni tlak (mmHg)	140,0 [80,0-230,0]	145,0 [80,0-230,0]	140,0 [80,0-230,0]	0,376
Dijastolički krvni tlak (mmHg)	80,0 [60,0-130,0]	80,0 [40,0-130,0]	80,0 [40,0-130,0]	0,766
Puls (pulzacija/min)	95,85 (26,80)	105,92 (26,23)	101,09 (26,89)	0,021
Frekvencija disanja (udaha/min)	26,0 [14,0-75,0]	30,0 [12,0-46,0]	28,0 [12,0-75,0]	0,184
Proširene vratne vene	31 (42,5%)	21 (26,6%)	52 (34,2%)	0,042
Treći srčani ton	22 (30,1%)	19 (24,1%)	41 (27%)	0,466
Hropci	63 (86,3%)	71 (89,9%)	134 (88,2%)	0,617
Pleuralni izljev	31 (42,5%)	32 (40,5%)	63 (41,4%)	0,870
Povećana jetra	30 (41,1%)	23 (29,1%)	53 (34,9%)	0,129
Ascites	15 (20,5%)	6 (7,6%)	21 (13,8%)	0,033
Periferni edemi	53 (72,6%)	52 (65,8%)	105 (69,1%)	0,385

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.

**Tablica 4.** Komorbiditeti prema spolu

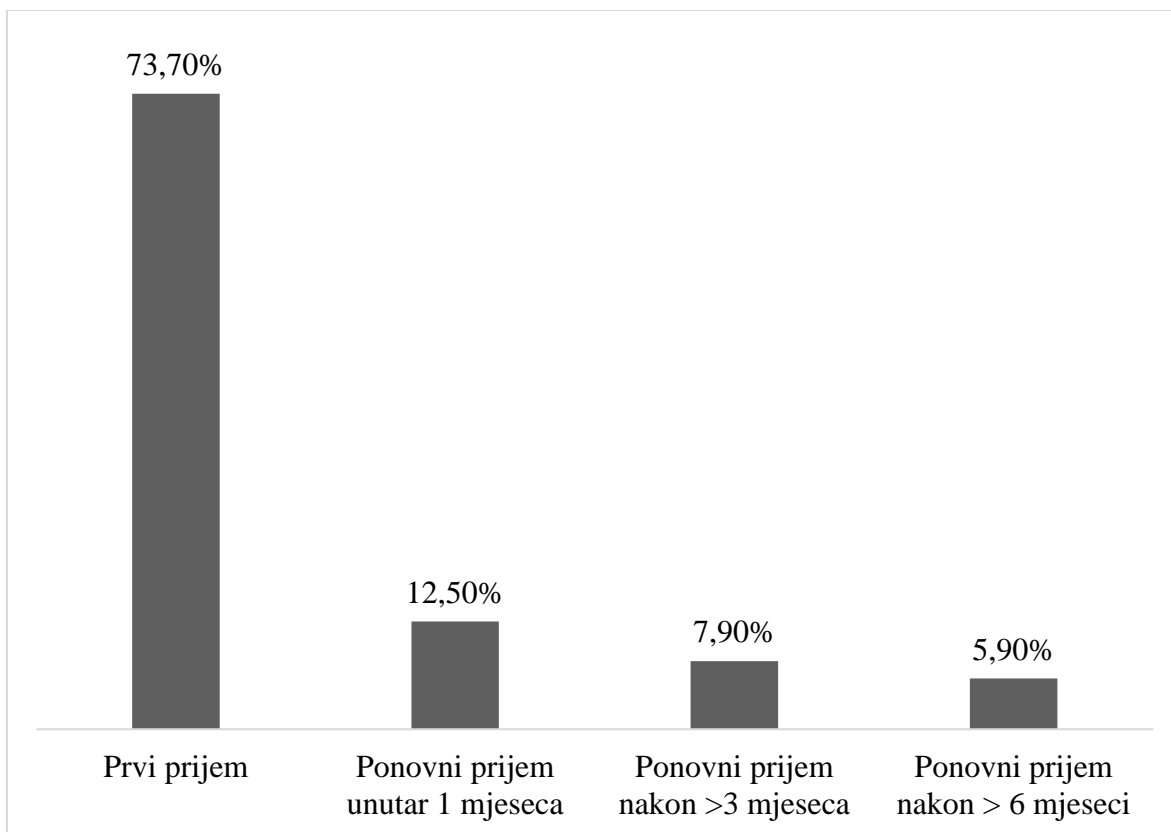
Varijabla	Muškarci	Žene	Ukupno	P-vrijednost
Hipertenzija	63 (86,3%)	73 (92,4%)	136 (89,5%)	0,292
Šećerna bolest tip 2	46 (63%)	32 (41%)	78 (51,7%)	0,009
Hiperipidemija	31 (42,5%)	29 (36,7%)	60 (39,5%)	0,509
Hiperkolesterolemija	27 (37%)	32 (40,5%)	59 (38,8%)	0,740
Hipotiroidizam	4 (5,5%)	14 (17,7%)	18 (11,8%)	0,024
Kronična opstruktivna bolest pluća	19 (26%)	22 (27,8%)	41 (27%)	0,856

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.

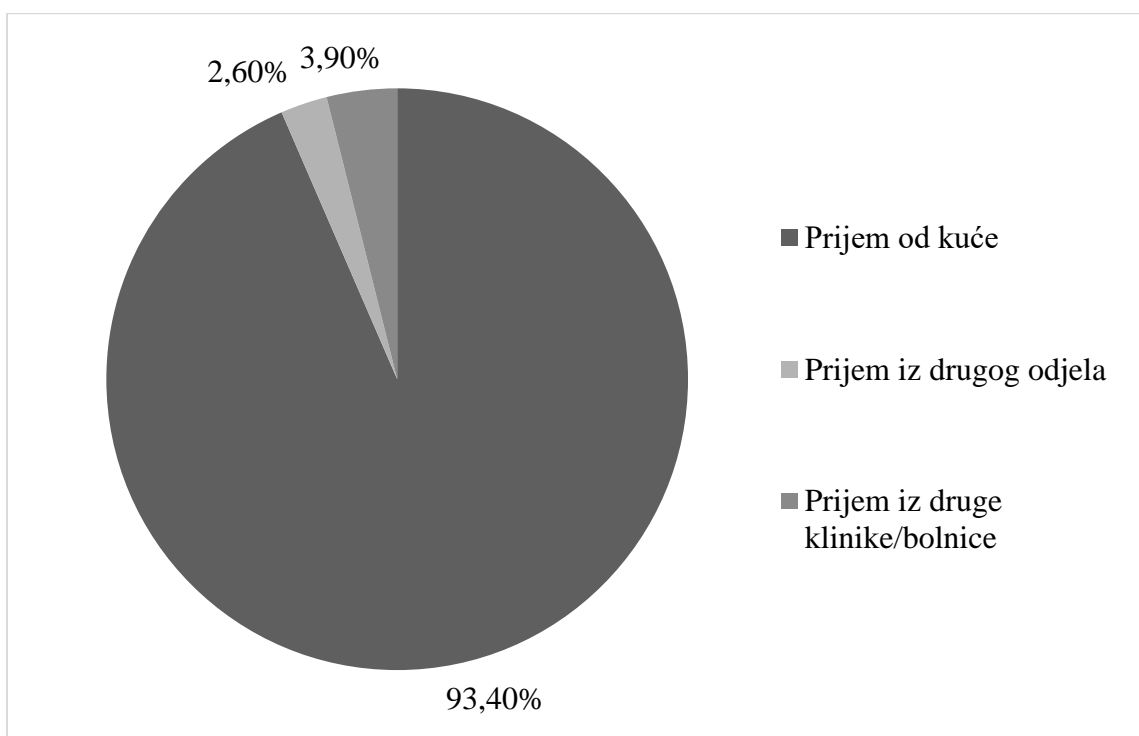
**Tablica 5.** Klasifikacija akutnog zatajivanja srca prema spolu

Varijabla	Muškarci	Žene	Ukupno	P-vrijednost
<b>Klasifikacija prema vremenu nastupa</b>				
<i>De Novo</i>	27 (37%)	20 (25,3%)	47 (30,9%)	0,160
Akutna dekompenzacija kod kroničnog zatajivanja srca	46 (63%)	59 (74,7%)	105 (69,1%)	
<b>Klasifikacija prema EF*</b>				
Smanjena EF (HFrEF)	49 (68,1%)	34 (47,2%)	83 (57,6%)	0,018
Očuvana EF (HFpEF)	23 (31,9%)	38 (52,8%)	61 (42,4%)	
Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.				
*Temeljeno na mjerenju za 144 bolesnika.				

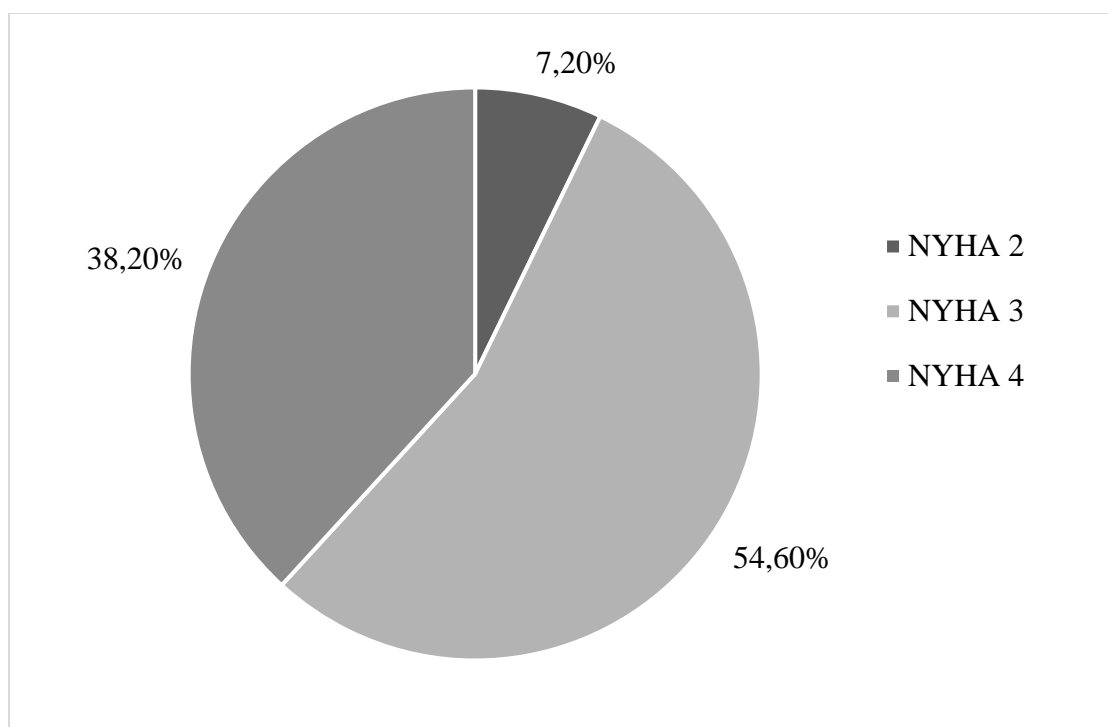
U 112 (73,7%) bolesnika radilo se o prvom prijemu u bolnicu zbog akutnog zatajivanja srca, a u 19 (12,5%) se radilo o ponovnoj hospitalizaciji unutar jednog mjeseca, *Slika 6*, *Slika 7*. Osnovni simptom prilikom prijema bila je dispneja prisutna u čak 143 (94,1%) bolesnika, praćena ortopnejom 132 (86,8%) i paroksizmalnom noćnom dispnejom 101 (66,4%). Bolesnici u skupini s metaboličkim sindromom i bez metaboličkog sindroma nisu se razlikovali po mjestu odakle dolaze, broju ponovnih prijema, vrsti simptoma i znakova prilikom prijema. Srednji je ITM bio 28,8 kg/m<sup>2</sup> (SD 5,4) što odgovara prekomjernoj tjelesnoj masi. Nije utvrđena korelacija između duljine hospitalizacije i ITM. Prema NYHA klasifikaciji u skupini NYHA II bilo je samo 11 (7,2%), NYHA III 83 (54,6%) i NYHA IV 58 (38,2%) bolesnika, *Slika 8*. Srednji arterijski krvni tlak, ureja, kreatinin i ITM nisu se razlikovali u skupinama prema NYHA klasifikaciji, *Tablica 6*.



**Slika 6.** Podjela bolesnika prema ponovnom broju prijema



**Slika 7.** Podjela bolesnika prema inicijalnom mjestu prijema



**Slika 8.** Podjela bolesnika prema NYHA funkcionalnom stadiju

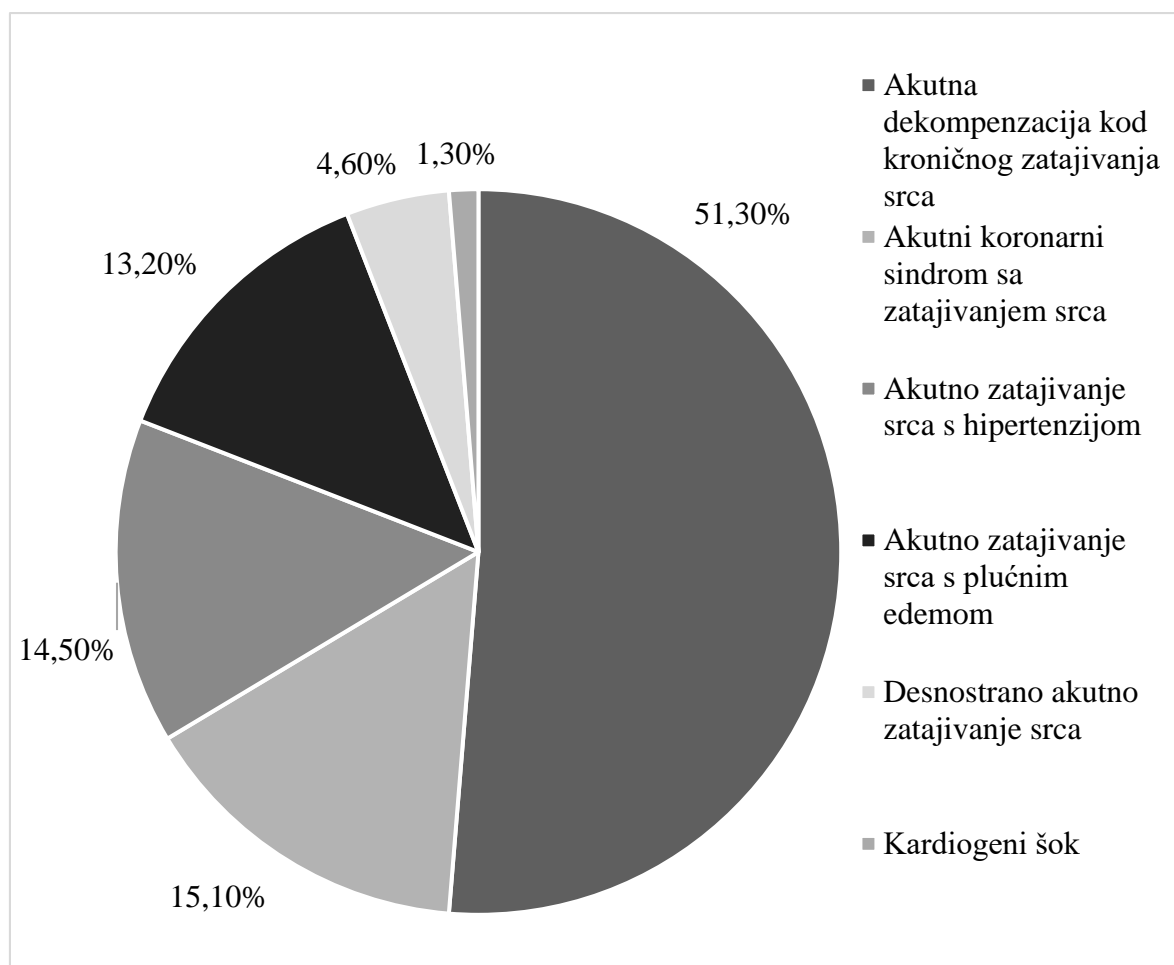
**Tablica 6.** Kliničke varijable prema NYHA klasifikaciji

<b>Varijabla</b>	<b>NYHA 2</b>	<b>NYHA 3</b>	<b>NYHA 4</b>	<b>Ukupno</b>	<b>P-vrijednost</b>
EF (%)	44,00 (10,22)	43,91 (14,13)	42,94 (11,58)	43,55 (12,90)	0,686
Srednji arterijski krvni tlak (mmHg)	107,12 (17,31)	107,05 (22,06)	102,79 (22,53)	105,43 (21,91)	0,289
Ureja (mmol/L)	7,0 [3,0-64,0]	8,0 [3,0-33,0]	8,0 [4,0-41,0]	8,0 [3,0-64,0]	0,230
Kreatinin (μmol/L)	101,0 [53,0-173,0]	109,0 [59,0-273,0]	109,0 [60,0-248,0]	106,0 [53,0-273,0]	0,758
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	29,05 (2,97)	29,19 (5,72)	28,31 (5,31)	28,84 (5,40)	0,407

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.

ANOVA (nastavak T testa) ili Kruskal-Wallis test (nastavak Mann-Whitney U test) napravljeni su kako bi se usporedile različite NYHA skupine.

Pogoršanje, odnosno akutizacija kroničnog zatajivanja srca, bilo je prisutno u većine 105 (69,1%) ispitivanih bolesnika, *Slika 9*. Zabilježeni česti komorbiditeti bili su hipertenzija, metabolički sindrom, šećerna bolest tip 2, hiperlipidemija/hipertrigliceridemija i hiperkolesterolemija. Karakteristike bolesnika i komorbiditeti podijeljene su u skupine prema prisutnosti metaboličkog sindroma. Od ukupno 152 bolesnika 85 (55,9%) je imalo pridružen metabolički sindrom. Kao što je pokazano od važnih komorbiditeta u bolesnika, ukupno su bili prisutni sljedeći: hipertenzija 136 (89,5%), kardiomiopatija 113 (74,3%), ateroskleroza 69 (45,4%), šećerna bolest tip 2 78 (51,7%), hiperlipidemija 60 (39,5%), hiperkolesterolemija 59 (38,8%), liječena atrijska fibrilacija 56 (36,8%), kronična bubrežna bolest 50 (32,9%), kronična opstruktivna bolest pluća 41 (27%), anemija 39 (25,7%), akutni koronarni sindrom 24 (15,8%), neliječena atrijska fibrilacija 21 (13,8%) i hipotireodizam 18 (11,8%). Bolesnici s metaboličkim sindromom očekivano su imali učestalije hipertenziju, šećernu bolest tip 2, hiperlipidemiju, hiperkolesterolemiju, kroničnu opstruktivnu bolest pluća, *Tablica 7*.



**Slika 9.** Podjela bolesnika prema Kliničkoj prezentaciji

**Tablica 7.** Osnovne kliničke karakteristike i komorbiditeti bolesnika prema prisutnosti metaboličkog sindroma

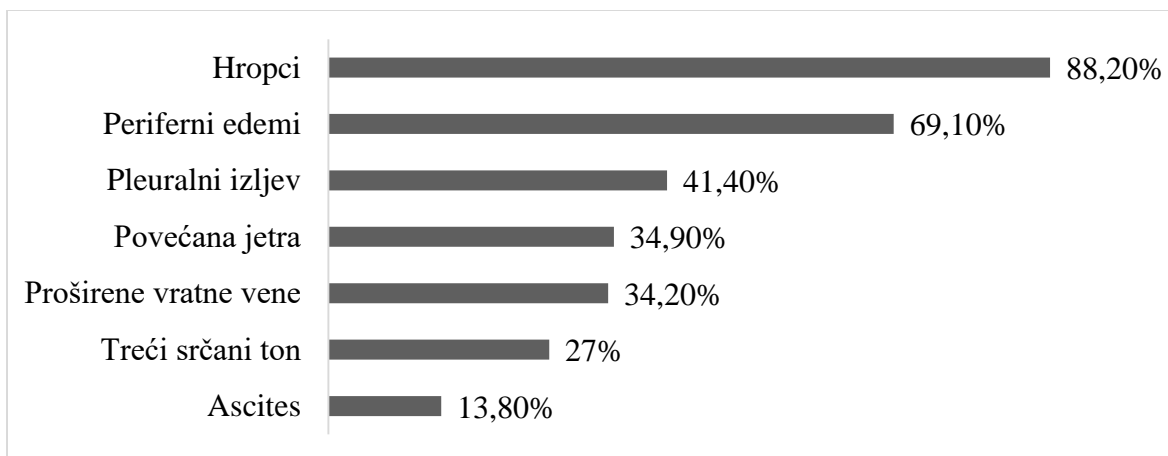
<b>Varijabla</b>	<b>MetS (n=85, 55,9%)</b>	<b>Ne MetS (n=67, 44,1%)</b>	<b>Ukupno (N=152)</b>	<b>P-vrijednost</b>
<b>Osnovne karakteristike</b>				
Žene (n)	38 (44,7%)	41 (61,2%)	79 (52%)	0,051
Dob (godine)	74,06 (10,28)	76,55 (10,12)	75,16 (10,25)	0,137
Dobna skupina >75	45 (52,9%)	42 (62,7%)	87 (57,2%)	0,251
Tjelesna masa (kg)	91,07 (18,71)	72,63 (16,47)	82,94 (19,94)	0,000
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	31,28 (5,10)	25,75 (4,03)	28,84 (5,40)	0,000
Opseg struka (cm)	119,31 (15,21)	100,88 (15,13)	111,18 (17,69)	0,000
<b>Važni komprbiditeti</b>				
Hipertenzija	81 (95,3%)	55 (82,1%)	136 (89,5%)	0,014
Šećerna bolest tip 2	61 (71,8%)	17 (25,8%)	78 (51,7%)	0,000
Hiperlipidemija	41 (48,2%)	19 (28,4%)	60 (39,5%)	0,019
Hiperkolestrolemija	39 (45,9%)	20 (29,9%)	59 (38,8%)	0,047
Kronična opstruktivna bolest pluća	29 (34,1%)	12 (17,9%)	41 (27%)	0,028
Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.				

Srednja je vrijednost sistoličkog krvnog tlaka iznosila 140 [80-230] mmHg, a dijastoličkog 80 [40-130] mmHg bez razlika ovisnih o prisutnosti metaboličkog sindroma, *Tablica 8*. 88,2% bolesnika imalo je hropce, 69,1% periferne edeme, 34,9% povećanu jetru, 34,2% imalo je proširene vratne vene, a 27% treći srčani ton i 13,8% ascites, *Slika 10*. Pleuralni izljev imalo je 63 (41,4%) bolesnika od čega više bolesnika (50,7%) bez metaboličkog sindroma ( $P=0,047$ ). Ukupno 69% bolesnika imalo je edeme. Čak je 56,5% bolesnika imalo edeme potkoljenica ili čitavih nogu, *Slika 11*. 37,6% bolesnika s metaboličkim sindromom u odnosu na 50,7% bolesnika bez metaboličkog sindroma, iako bez statističke značajnosti, imali su smanjenje apetita kao jednog od simptoma akutnog zatajivanja srca, *Slika 12*.

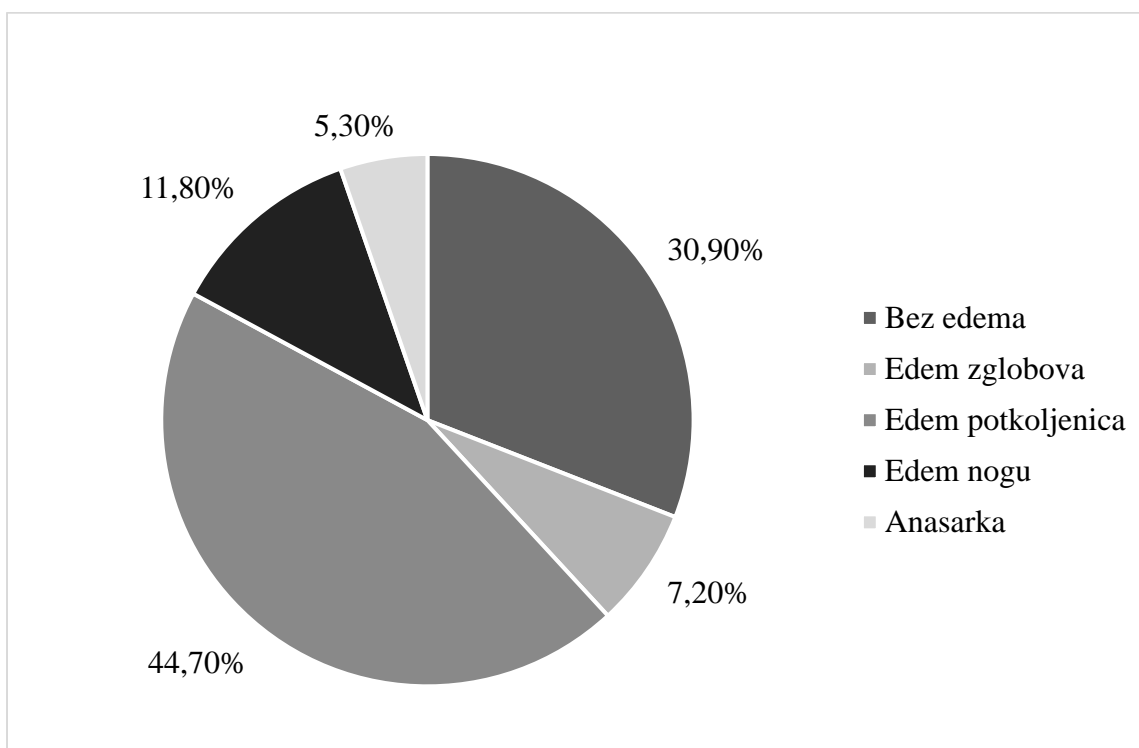
**Tablica 8.** Vitalni pokazatelji i klinički znakovi akutnog zatajivanja srca prilikom prijema bolesnika u bolnicu prema prisutnosti metaboličkog sindroma

Varijabla	MetS	Ne MetS	Ukupno	P-vrijednost
Sistolički krvni tlak (mmHg)	140,0 [80,0-225,0]	140,0 [80,0-230,0]	140,0 [80,0-230,0]	0,356
Dijastolički krvni tlak (mmHg)	80,0 [40,0-130,0]	80,0 [50,0-130,0]	80,0 [40,0-130,0]	0,668
Srednji arterijski krvni tlak (mmHg)	105,96 (21,44)	104,76 (22,64)	105,43 (21,91)	0,739
Puls (pulzacija/min)	100,27 (28,48)	102,12 (24,91)	101,09 (26,89)	0,670
Frekvencija disanja (udaha/min)	28,0 [14,0-142,0]	26,0 [12,0-50,0]	28,0 [12,0-142,0]	0,757
Pleuralni izljev	29 (34,1%)	34 (50,7%)	63 (41,4%)	0,047

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.

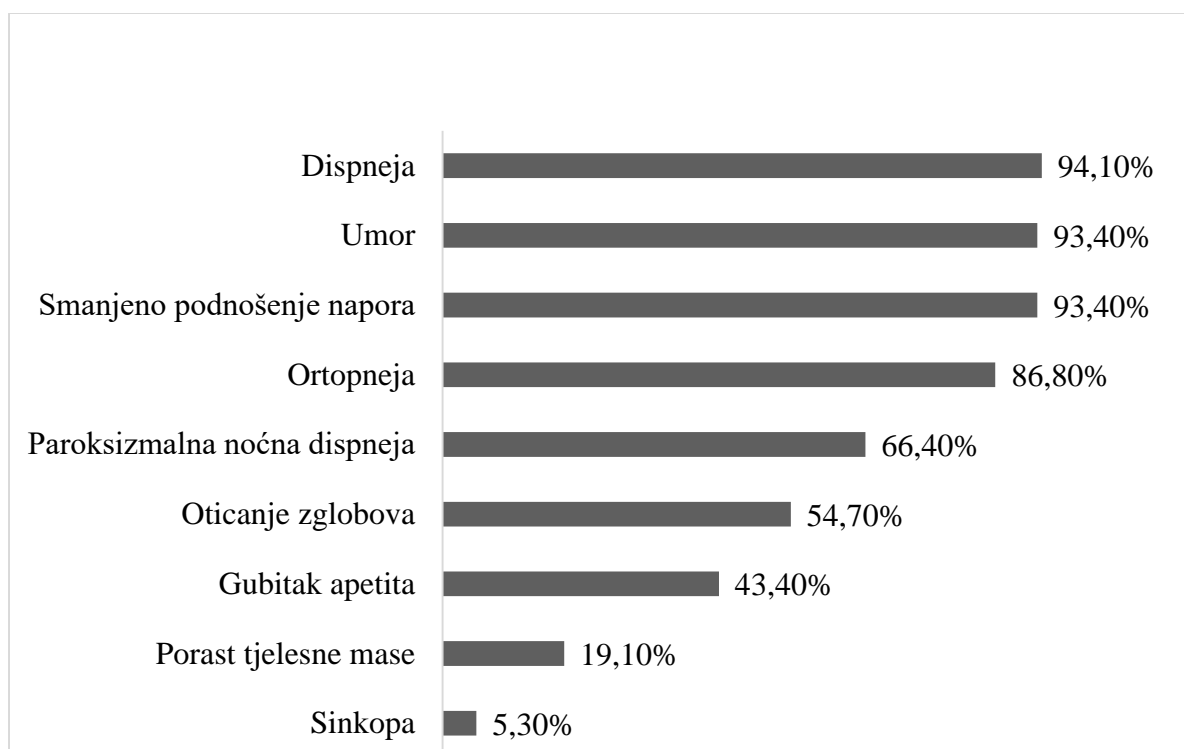


**Slika 10.** Znakovi akutnog zatajivanja srca prilikom prijema u bolnicu



**Slika 11.** Periferni edemi bolesnika s akutnim zatajivanjem srca prilikom prijema u bolnicu





**Slika 12.** Simptomi akutnog zatajivanja srca prilikom prijema bolesnika u bolnicu

Bolesnici podijeljeni u skupine ovisno o metaboličkom sindromu nisu se razlikovali prema osnovnim laboratorijskim pokazateljima, *Tablica 9*. Sedimentacija eritrocita, CRP serumski kreatinin, ureja, leukociti, saturacija krvi kisikom, albumin i proteini nisu se razlikovali u skupinama prema prisutnosti metaboličkog sindroma. Srednja vrijednost saturacije kisikom iznosila je 85,68 (SD 9,99).

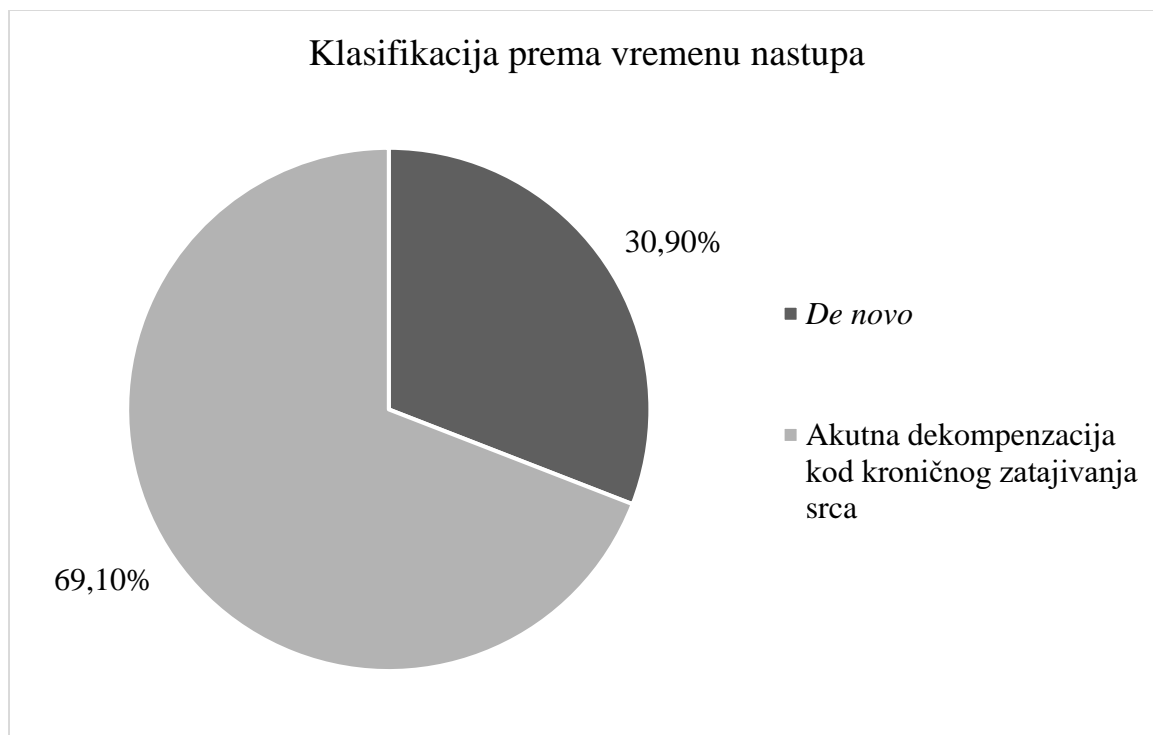
**Tablica 9.** Biokemijski laboratorijski pokazatelji prema prisutnosti metaboličkog sindroma

<b>Varijable</b>	<b>MetS (n=85, 55,9%)</b>	<b>Ne MetS (n=67, 44,1%)</b>	<b>Ukupno (N=152)</b>	<b>P-vrijednost</b>
Sedimentacija Eritrocita (mm/3,6 ks)	12,5 [1,0-105,0]	15,0 [1,0-96,0]	14,0 [1,0-105,0]	0,451
CRP (mg/L)	10,6 [0,8-247,4]	9,0 [0,2-169,0]	9,4 [0,2-247,4]	0,347
Kreatinin (μmol/L)	104,0 [53,0-273,0]	113,0 [59,0-237,0]	106,0 [53,0-273,0]	0,689
Ureja (mmol/L)	8,0 [3,0-64,0]	9,0 [3,0-41,0]	8,0 [3,0-64,0]	0,284
Leukociti (x10 <sup>9</sup> /L)	10,0 [3,1-48,9]	9,5 [4,2-205,0]	9,8 [3,1-205,0]	0,375*
Saturacija krvi kisikom (%)	86,52 (9,37)	84,61 (10,70)	85,68 (9,99)	0,252**
Albumin (g/L)	41,61 (10,16)	41,49 (10,17)	41,56 (10,13)	0,946**
Protein (g/L)	67,63 (9,04)	67,66 (7,97)	67,64 (8,56)	0,983**
Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.				
*U Test				
**T Test				

Bolesnici s metaboličkim sindromom i bez njega nisu se razlikovali prema više različitih klasifikacija zatajivanja srca, *Tablica 10*. Prema vremenu nastajanja akutnog zatajivanja srca čak 105 (69,1%) bolesnika imalo je akutnu dekompenzaciju kod kroničnog zatajivanja srca, *Slika 13*. Klasifikacija prema vremenu nastanka akutnog zatajivanja srca. Sukladno klasifikaciji prema EF<sup>28,42,43</sup>, čak 68 (47,89%) bolesnika klasificirano je kao zatajivanje srca sa smanjenom EF $\leq$ 40%, od toga 35 (51,5%) bolesnika u skupini koja je imala metabolički sindrom, međutim bez statističke značajnosti. Ovo je važan podatak koji govori da veliki broj bolesnika može imati zatajivanje srca, bez smanjenja LVEF. Prema klasifikaciji Europskog kardiološkog društva ovisno o kliničkoj prezentaciji<sup>43</sup> čak 78 (51,3%) bolesnika imalo je Akutnu dekompenzaciju kod kroničnog zatajivanja srca, praćeno s 23 (15,1%) bolesnika Akutni koronarni sindrom s zatajivanjem srca, 22 (14,5%) bolesnika Akutno zatajivanje srca s hipertenzijom i 20 (13,2%) bolesnika Akutno zatajivanje srca s plućnim edemom. Samo 7 (4,6%) bolesnika imalo je Desnostrano akutno zatajivanje srca i 2 (1,3%) Kardiogeni šok.

**Tablica 10.** Klasifikacije i ishod bolesnika prema prisutnosti metaboličkog sindroma

Varijabla	MetS (n=85, 55,9%)	Ne MetS (n=67, 44,1%)	Ukupno (N=152)	P-vrijednost
<b>Klasifikacija prema vremenu nastupa</b>				
<i>De novo</i>	29 (34,1%)	18 (26,9%)	47 (30,9%)	0,380
Akutna dekompenzacija kod kroničnog zatajivanja srca	56 (65,9%)	49 (73,1%)	105 (69,1%)	
<b>Klasifikacija prema EF*</b>				
Smanjena EF ( $\leq$ 40%) (%)	35 (51,5)	33 (48,5)	68 (47,89%)	0,2644
<b>Duljina hospitalizacije</b>				
Hospitalizacija (dani)	12,11 (9,76)	10,36 (8,56)	11,34 (9,26)	0,020***
<b>Smrtnost</b>				
Smrtnost u bolnici	8 (9,4)	14 (20,9)	22 (14,5)	#
tromjesečna smrtnost	15 (18,5%)	25 (38,5%)	40 (27,4%)**	#
Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.				
#P-vrijednosti nisu prikazane, neprilagođena analiza smrtnosti				
*Temeljeno na mjerenjima za 144 bolesnika				
**Temeljeno na mjerenjima za 146 bolesnika				
***Mann-Whitney-U Test				



**Slika 13.** Klasifikacija prema vremenu nastanka akutnog zatajivanja srca

Prosječna ukupna duljina hospitalizacije bila je 11,34 (SD 9,26) dana, od toga su bolesnici s metaboličkim sindromom bili statistički dulje hospitalizirani, odnosno 12,11 dan ( $P=0,020$ ), *Tablica 11*. Srednji ITM bio je 28,8 kg/m<sup>2</sup> (SD 5,4).

**Tablica 11.** Korelacija duljine hospitalizacije i indeksa tjelesne mase

	<b>Pearsonova korelacija</b>		<b>Spearmanova korelacija</b>	
	Koeficijent	P-vrijednost	Koeficijent	P-vrijednost
<b>ITM</b>	0,008	0,924	0,054	0,511

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.

## 5.2. SERUMSKA ENDOTELNA LIPAZA, LIPIDI I UPALNI POKAZATELJI

Bolesnici s metaboličkim sindromom imali su višu EL 462,3 pg/mL [157,6-1407,7] (P=0,013) od onih bez metaboličkog sindroma, *Tablica 12*. Žene su imale višu EL 1. dan 483,2 pg/mL [77,8-1407,7] (P=0,045) i 3. dan 389,9 pg/mL [34,9-1169,6] P=0,019, *Tablica 13*. Žene s metaboličkim sindromom su imale najvišu EL 515,4 pg/mL [221,9-1407,7]. Također, EL je bila viša u žena s akutnim zatajivanjem srca, bez metaboličkog sindroma u odnosu na muškarce u istoj skupini 470,5 pg/mL [77,8-1013,4] P=0,035.

**Tablica 12.** Koncentracija endotelne lipaze prema spolu i metaboličkom sindromu

<b>EL prema spolu</b>				
	<b>Muškarci</b>	<b>Žene</b>	<b>Ukupno</b>	<b>P-vrijednost</b>
<b>Bolesnici s akutnim zatajivanjem srca</b>				
EL (pg/mL)	366,6 [74,1-1387,6]	483,2 [77,8-1407,7]	449,0 [74,1-1407,7]	0,045
<b>MetS</b>				
EL (pg/mL)	413,3 [157,6-1387,6]	515,4 [221,9-1407,7]	462,3 [157,6-1407,7]	0,195
<b>Ne MetS</b>				
EL (pg/mL)	304,3 [74,1-800,9]	470,5 [77,8-1013,4]	383,1 [74,1-1013,4]	0,035
Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.				

**Tablica 13.** Laboratorijski pokazatelji prema spolu

<b>Varijabla</b>	<b>Muškarci</b>	<b>Žene</b>	<b>Ukupno</b>	<b>P-vrijednost</b>
Kolesterol (mmol/L)	3,8 [1,7-7,7]	4,2 [2,4-9,1]	3,8 [1,7-9,1]	0,144
HDL (mmol/L)	0,9 [0,3-3,6]	1,0 [0,4-2,3]	1,0 [0,3-3,6]	0,097
LDL (mmol/L)	2,3 [0,8-6,0]	2,3 [1,2-6,3]	2,3 [0,8-6,3]	0,154
Trigliceridi (mmol/L)	1,0 [0,5-4,3]	1,1 [0,6-3,2]	1,1 [0,5-4,3]	0,130
EL (1. dan) (pg/mL)	366,6 [74,1-1387,6]	483,2 [77,8-1407,7]	449,0 [74,1-1407,7]	0,045
EL (3. dan) (pg/mL)	316,8 [28,0-1413,9]	389,9 [34,9-1169,6]	343,6 [28,0-1413,9]	0,019
IL-6 (1. dan) (pg/mL)	19,2 [0,4-300,0]	21,9 [1,2-300,0]	19,8 [0,4-300,0]	0,616
IL-6 (3. dan) (pg/mL)	13,2 [0,2-161,8]	19,5 [2,1-276,9]	16,1 [0,2-276,9]	0,214
Sedimentacija eritrocita (mm/3,6 ks)	13,0 [1,0-72,0]	16,0 [2,0-105,0]	14,0 [1,0-105,0]	0,120
CRP (mg/L)	11,6 [0,4-247,4]	7,5 [0,2-85,1]	9,4 [0,2-247,4]	0,035
Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.				

EL je bila niža u bolesnika koji nisu imali metabolički sindrom, a koristili su beta blokatore (P=0,044), *Tablica 14*. EL je bila viša u svih bolesnika s akutnim zatajivanjem srca koji su koristili varfarin i oralne hipoglikemike (P=0,028; P=0,007).

**Tablica 14.** Koncentracija endotelne lipaze (pg/mL) prema korištenim lijekovima

Varijabla	Nije korišten	Korišten	Ukupno	P-vrijednost
ACEI	441,0 [74,1-1407,7]	447,0 [103,9-1387,6]	449,0 [74,1-1407,7]	0,725
Statini	451,0 [74,1-1371,5]	479,2 [221,9-1407,7]	449,0 [74,1-1407,7]	0,779
Inzulin	438,9 [74,1-1407,7]	535,5 [226,9-1166,5]	449,0 [74,1-1407,7]	0,320
Oralni hipoglikemici	418,9 [74,1-1407,7]	532,6 [242,0-1387,6]	449,0 [74,1-1407,7]	0,007
Beta Blokatori	453,1 [141,2-1387,6]	420,7 [74,1-1407,7]	449,0 [74,1-1407,7]	0,888
Acetilsalicilna kiselina	466,4 [74,1-1387,6]	394,8 [103,9-1407,7]	449,0 [74,1-1407,7]	0,137
Varfarin	398,8 [74,1-1407,7]	514,3 [163,6-1387,6]	449,0 [74,1-1407,7]	0,028
Amiodaron	451,0 [74,1-1407,7]	402,8 [141,2-636,9]	449,0 [74,1-1407,7]	0,180
Nitrati	413,3 [74,1-1407,7]	479,2 [77,8-1371,5]	449,0 [74,1-1407,7]	0,471

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.

Pearsonova je korelacija pokazala da s EL 1. i 3. dan kolerilaju LDL ( $P=0,005$ ;  $P=0,001$ ), ukupni kolesterol ( $P=0,001$ ;  $P<0,001$ ) i trigliceridi ( $P<0,001$ ;  $P=0,023$ ), a sedimentacija eritrocita samo 1. dan ( $P=0,033$ ), *Tablica 15*. Spearmanova je korelacija pokazala da s EL koreliraju 1. i 3. dan sedimentacija eritrocita ( $P=0,033$ ;  $P=0,035$ ), LDL ( $P=0,005$ ;  $P=0,001$ ), ukupni kolesterol ( $P<0,001$ ;  $P<0,001$ ), trigliceridi ( $P<0,001$ ;  $P<0,001$ ) i sistolički krvni tlak ( $P=0,017$ ;  $P<0,001$ ), a samo 3. dan HDL ( $P=0,036$ ) i dijastolički krvni tlak ( $P=0,018$ ), *Tablica 16*.

**Tablica 15.** Pearsonovi koeficijenti korelacije za endotelnu lipazu i varijable od interesa

Varijabla	EL 1. dan		EL 3. dan	
	Koeficijent	P-vrijednost	Koeficijent	P-vrijednost
Sistolički krvni tlak	0,102	0,218	0,192	0,024
Dijastolički krvni tlak	0,020	0,805	0,094	0,273
IL-6 (1. dan)	-0,036	0,663	0,014	0,870
IL-6 (3. dan)	-0,004	0,961	0,094	0,273
CRP	0,045	0,590	-0,033	0,706
Sedimentacija eritrocita	0,229	0,033	0,215	0,051
HDL	0,040	0,630	0,118	0,168
LDL	0,231	0,005	0,281	0,001
Ukupni kolesterol	0,260	0,001	0,309	<0,001
Trigliceridi	0,289	<0,001	0,193	0,023

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.



**Tablica 16.** Spearmanovi koeficijenti korelacije za endotelnu lipazu i varijable od interesa

Varijabla	EL 1. dan		EL 3. dan	
	Koeficijent	P-vrijednost	Koeficijent	P-vrijednost
Sistolički krvni tlak	0,197	0,017	0,316	<0,001
Dijastolički krvni tlak	0,083	0,317	0,202	0,018
IL-6 (1. dan)	0,061	0,465	0,113	0,195
IL-6 (3. dan)	0,024	0,781	0,160	0,062
CRP	0,055	0,510	-0,096	0,263
SE	0,229	0,033	0,232	0,035
HDL	0,079	0,339	0,179	0,036
LDL	0,229	0,005	0,292	0,001
Ukupni kolesterol	0,290	<0,001	0,349	<0,001
Trigliceridi	0,346	<0,001	0,313	<0,001

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.

Prikazan je lipidogram bolesnika podijeljenih u skupine prema prisutnosti metaboličkog sindroma, *Tablica 17*. Ukupni kolesterol 3,8 mmol/L [1,7-9,1] i LDL 2,3 mmol/L [0,8-6,3] svih bolesnika bio je na donjoj granici referentnih vrijednosti. HDL 1 mmol/L [0,3-3,6] (P=0,004) svih bolesnika bio je niži od referentnih vrijednosti te su bolesnici s metaboličkim sindromom imali više trigliceride 1,2 mmol/L [0,6-4,3] (P=0,001) i niži HDL 0,9 mmol/L [0,3-3,6] (P=0,004), *Tablica 18*. Očekivano niži HDL i viši trigliceridi zabilježeni su u bolesnika s metaboličkim sindromom u odnosu na one bez metaboličkog sindroma. Zanimljivo je napomenuti da su HDL, LDL i ukupni kolesterol bili viši u bolesnika koji nisu imali povećanu jetru (P=0,002; P=0,004, P<0,001). Nije bilo razlike u trigliceridima, osmolalnosti, proteinima, albuminu, natriju ili kaliju ovisno o povećanoj jetri. Uzrok tome može biti održana sintetička funkcija jetre. LDL, ukupni kolesterol, trigliceridi, proteini bili su viši u bolesnika koji nisu imali perifernih edema (P=0,004, P=0,001, P=0,002). HDL, LDL i ukupni kolesterol bio je viši u bolesnika koji nisu imali ascites (P=0,004, P=0,002, P=0,001). EL, IL-6 bolesnika prikazani su prema prisutnosti metaboličkog sindroma. EL (1. dan) 462,3 pg/mL [157,6-1407,7] (P=0,013) i trigliceridi 1,2 mmol/L [0,6-4,3], P=0,001 su bili viši, te HDL niži 0,9 mmol/L [0,3-3,6], P=0,004 u metaboličkom sindromu. Kolesterol, LDL, EL (3. dan), IL-6 (1. dan), IL-6 (3. dan) nisu se razlikovali u skupinama prema prisutnosti metaboličkog sindroma.

**Tablica 17.** Koncentracija endotelne lipaze, IL-6 i lipidogram prema prisutnosti metaboličkog sindroma

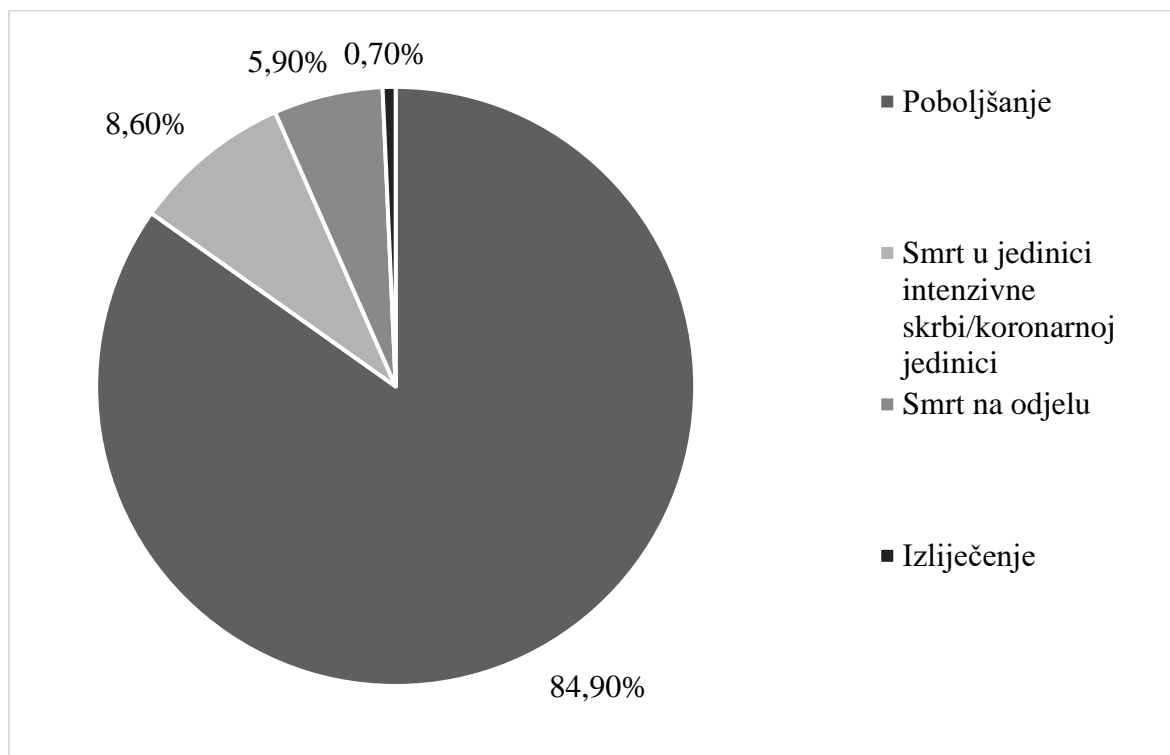
<b>Varijabla</b>	<b>MetS (n=85, 55,9%)</b>	<b>Ne MetS (n=67, 44,1%)</b>	<b>Ukupno (N=152)</b>	<b>P-vrijednost</b>
EL (1. dan) (pg/mL)	462,3 [157,6-1407,7]	383,1 [74,1-1013,4]	449,0 [74,1-1407,7]	0,013
EL (3. dan) (pg/mL)	360,7 [89,7-1413,9]	314,7 [28,0-1070,7]	343,6 [28,0-1413,9]	0,082
IL-6 (1. dan) (pg/mL)	21,0 [1,2-300,0]	18,7 [0,4-300,0]	19,8 [0,4-300,0]	0,483
IL-6 (3. dan) (pg/mL)	14,8 [0,2-276,9]	17,0 [2,7-161,8]	16,1 [0,2-276,9]	0,427
<b>Lipidogram</b>				
Trigliceridi (mmol/L)	1,2 [0,6-4,3]	1,0 [0,5-3]	1,1 [0,5-4,3]	0,001
Ukupni kolesterol (mmol/L)	3,8 [1,7-7,7]	3,8 [2,2-9,1]	3,8 [1,7-9,1]	0,672
HDL (mmol/L)	0,9 [0,3-3,6]	1,1 [0,5-2,3]	1,0 [0,3-3,6]	0,004
LDL (mmol/L)	2,3 [1,0-6,0]	2,3 [0,8-6,3]	2,3 [0,8-6,3]	0,281
<p>Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednja vrijednost i standardna devijacija, ukoliko su normalno distribuirane i medijan s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.</p> <p>HDL-High-Density Lipoprotein Cholesterol; LDL-Low-Density Lipoprotein Cholesterol</p> <p>*SI mjerne jedinice da bi pretvorili u mg/dL, množiti trigliceride s 89 i ukupni kolesterol, HDL, ili LDL s 39.</p>				

**Tablica 18.** Referentne vrijednosti lipidograma

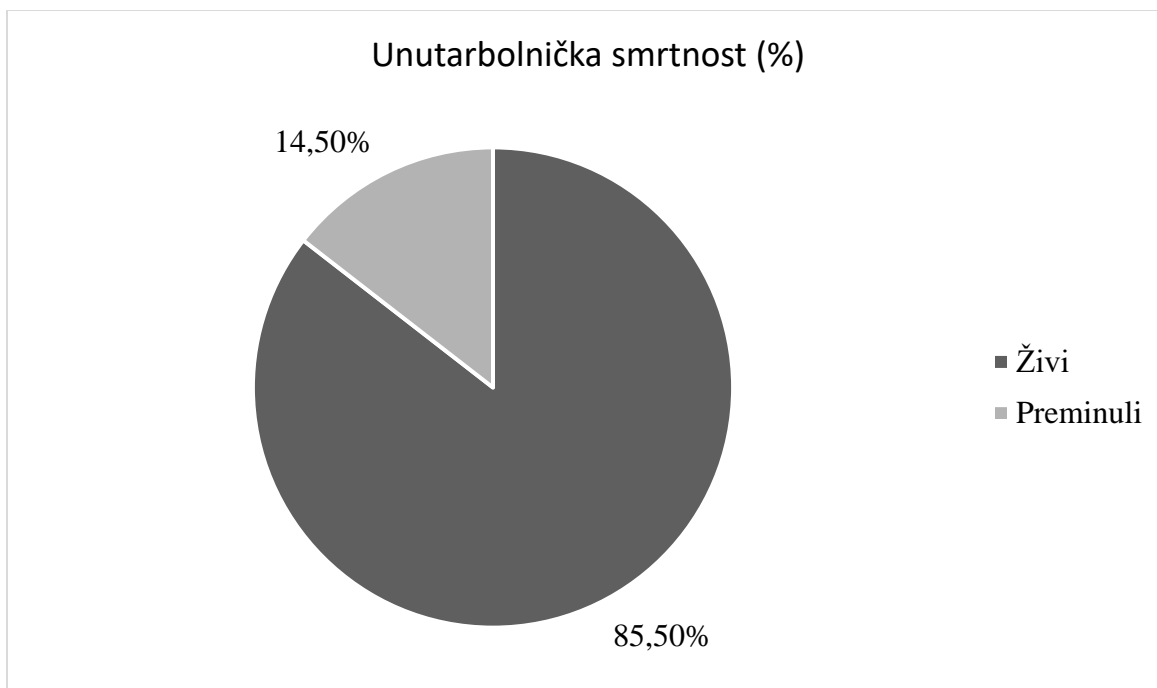
<b>Varijabla</b>	<b>Ukupno (N=152)</b>	<b>Referentne vrijednosti</b>
Trigliceridi (mmol/L)	1,1 [0,5-4,3]	0,5-1,8 (muškarci) 0,5-1,5 (žene)
Ukupni kolesterol (mmol/L)	3,8 [1,7-9,1]	3,5-5,2
HDL (mmol/L)	1,0 [0,3-3,6]	≥1,4 (muškarci) ≥1,7 (žene)
LDL (mmol/L)	2,3 [0,8-6,3]	2,0-3,9
<p>Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.</p>		

### 5.3. SMRTNOST

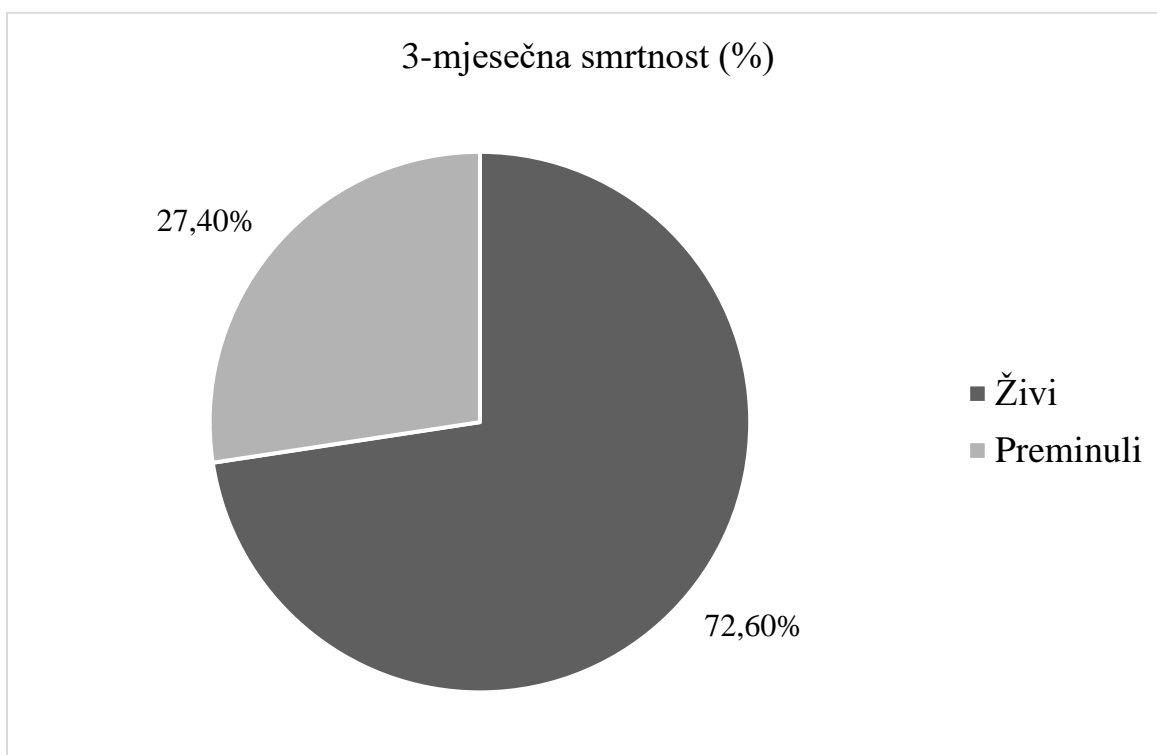
Smrtnost u bolnici iznosila je 22/152 (14,5%), *Slika 14*, *Slika 15*. Tromjesečna smrtnost bila je 40/146 (27,4%), prema dostupnim podacima, *Slika 16*. Univarijatnom analizom zabilježeno je da je u bolesnika bez metaboličkog sindroma bio statistički značajno veći izgled bolničke smrti (OR=2,54 CI [1,02-6,77], P=0,046). ITM se pokazao kao čimbenik povezan s manjim izgledom bolničke smrtnosti (OR=0,91 CI [0,82-0,99], P=0,033). Međutim, nije bilo korelacije između duljine hospitalizacije i ITM. Nadalje, bolesnici s ITM u skupini prekomjerne mase (ITM 25-29,9) ili pretili (ITM >30) statistički su značajni čimbenici povezani s manjim izgledom bolničke smrtnosti manji od bolesnika normalne tjelesne mase (OR 0,30, CI [0,08-0,96] i [0,10-0,87]) (P=0,046). Međutim Pearsonovom i Spearmanovom korelacijom nije utvrđena povezanost između duljine hospitalizacije i ITM-a (P=0,511). Srednji arterijski krvni tlak, ukupni kolesterol, LDL (<1 OR) pokazali su se kao čimbenici povezani s manjim izgledom bolničke smrtnosti (P=0,0001, P=0,018), P=0,035). IL-6 je povezan s većim izgledom bolničke smrtnosti (OR 1,01 CI [1-1,01], P=0,0027) i tromjesečnom smrtnosti (OR 1,01 [1,00-1,01], P=0,0303). IL-6 (1. dan) nije povezan s metaboličkim sindromom.



**Slika 14.** Klasifikacija bolesnika prema ishodu



**Slika 15.** Klasifikacija bolesnika prema bolničkom preživljenju



**Slika 16.** Klasifikacija bolesnika prema tromjesečnom preživljenju. Prikazano za 146 bolesnika za koje su bili dostupni podaci prilikom praćenja.

Univarijatnom je analizom zabilježeno da abdominalna pretilost, povišeni trigliceridi, sniženi HDL, intolerancija glukoze, hipertenzija, CRP, sedimentacija eritrocita, leukociti, EF i duljina hospitalizacije nisu bili statistički značajni za bolničku smrtnost, *Tablica 19*. Univarijatnom analizom pokazalo se da ITM (OR 0,91 CI [0,82-0,99], P=0,0336), LDL (OR 0,54 CI [0,29-0,91] P=0,0189), kolesterol (OR 0,58 CI [0,35 - 0,88], P=0,0092 i srednji arterijski krvni tlak (OR 0,95 CI [0,92 - 0,98], P=0,0001) povezani s manjim izgledom za (OR <1) bolničku smrtnost. Univarijatnom analizom zabilježeno je da odsustvo metaboličkog sindroma ima statistički značajno veći izgled tromjesečne smrti (OR=2,75 CI [1,31 - 5,93] P=0,0072), *Tablica 20*. Niži HDL je imao statistički značajno veći izgled (OR=2,56 CI [1,04 - 7,30] P=0,0409) tromjesečne smrti. Intolerancija glukoze (P=0,0119), hipertenzija (P=0,0128), srednji arterijski tlak (P=0,004), ukupni kolesterol (P=0,0023) i LDL (P=0,0056), prekomjerna tjelesna masa i pretilost (P=0,0226) statistički značajno povezani s manjim izgledom (<1 OR), te IL-6 (1. dan) (P=0,0056) povezan s veći izgled (OR 1,01) tromjesečne smrtnosti. Zanimljivo je da su ITM ( $\geq 25$ ) (P=0,0226), ukupni kolesterol (P=0,0023) i LDL (P=0,0056) imali statistički značajno manji izgled smrtnosti u bolnici i tromjesečnom smrtnosti. Abdominalna pretilost, povišeni trigliceridi, ITM, HDL, trigliceridi, CRP, sedimentacija eritrocita, leukociti, EF i duljina hospitalizacije nisu bili statistički značajni za tromjesečnu smrtnost.

**Tablica 19.** Univarijatna analiza bolničke smrtnosti

<b>Varijabla</b>	<b>Događaj/N</b>	<b>OR</b>	<b>CI</b>	<b>P-vrijednost</b>
Ne Met. Sindrom	14/67	2,54	[1,02 - 6,77]	0,0461
Centralna pretilost	20/146	0,32	[0,06 - 2,40]	0,2341
Povišeni trigliceridi	7/61	0,66	[0,24 - 1,67]	0,3840
Sniženi HDL	18/111	1,79	[0,62 - 6,51]	0,2984
Intolerancija Glukoze	20/139	0,67	[0,15 - 4,67]	0,6425
Hipertenzija	19/145	0,20	[0,04 - 1,08]	0,0609
Normalna tjelesna masa (18,5-24,9)*	11/43	1		0,0463
Prekomjerna tjelesna masa (25-29,9)	4/43	0,30	[0,08 - 0,96]	
Pretilost (>30)	6/64	0,30	[0,10 - 0,87]	
ITM		0,91	[0,82 - 0,99]	0,0336
Srednji arterijski krvni tlak		0,95	[0,92 - 0,98]	0,0001
Ukupni kolesterol		0,58	[0,35 - 0,88]	0,0092
HDL		0,38	[0,08 - 1,39]	0,1557
LDL		0,54	[0,29 - 0,91]	0,0189
Trigliceridi		0,55	[0,18 - 1,30]	0,1915
CRP		1,01	[1,00 - 1,02]	0,1201
IL6 (1. dan)		1,01	[1,00 - 1,01]	0,0027
Sedimentacija eritrocita		1,00	[0,97 - 1,02]	0,9196
Leukociti		0,99	[0,92 - 1,02]	0,7375
Ejekcijska frakcija		1,00	[0,95 - 1,04]	0,8609
Snižena ejekcijska frakcija (EF ≤40%)	8/68	1,28	[0,43 - 3,84]	0,6554
Zatajivanje srca s smanjenom ejekcijskom frakcijom (HFrEF)	11/83	1		0,7491
Zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF)	7/61	0,85	[0,30 - 2,30]	
Hospitalizacija (dani)		1,02	[0,97 - 1,06]	0,4516

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.

\*2 pothranjena bolesnika morala su biti isključena iz analize zbog malog broja u skupini.

Događaj = „Smrt“

OR, eng. *odds ratio*; CI, eng. *confidence interval*, interval pouzdanosti;

**Tablica 20.** Univarijatna analiza tromjesečne smrtnosti

<b>Varijabla</b>	<b>Događaj/N</b>	<b>OR</b>	<b>CI</b>	<b>P-vrijednost</b>
Ne MetS	25/65	2,75	[1,31 - 5,93]	0,0072
Centralna pretilost	38/140	0,75	[0,14 - 5,53]	0,7440
Povišeni trigliceridi	15/59	0,85	[0,39 - 1,77]	0,6589
Sniženi HDL	34/107	2,56	[1,04 - 7,30]	0,0409
Intolerancija glukoze	34/135	0,17	[0,03 - 0,67]	0,0119
Hipertenzija	35/139	0,13	[0,02 - 0,65]	0,0128
Normalan ITM*	18/42	1		0,0226
Prekomjerna tjelesna masa	10/42	0,42	[0,16 - 1,05]	
Pretilost	11/60	0,30	[0,12 - 0,72]	
ITM		0,94	[0,87 - 1,00]	0,0659
Srednji arterijski krvni tlak		0,97	[0,95 - 0,99]	0,0040
Ukupni kolesterol		0,61	[0,42 - 0,85]	0,0023
HDL		0,40	[0,12 - 1,12]	0,0841
LDL		0,58	[0,37 - 0,86]	0,0056
Trigliceridi		0,61	[0,27 - 1,17]	0,1451
CRP		1,01	[0,99 - 1,02]	0,3449
IL6 (1. dan)		1,01	[1,00 - 1,01]	0,0303
Sedimentacija eritrocita		0,99	[0,96 - 1,01]	0,2526
Leukociti		1,01	[0,99 - 1,06]	0,2250
Ejekcijska frakcija		0,99	[0,96 - 1,02]	0,4934
Snižena ejekcijska frakcija (EF ≤40)	17/65	1,44	[0,65 - 3,26]	0,3716
Zatajivanje srca s smanjenom ejekcijskom frakcijom (HFrEF)	21/79	1		0,5381
Zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF)	13/59	0,78	[0,35 - 1,71]	
Hospitalizacija (dani)		1,01	[0,97 - 1,05]	0,5136

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.

\*2 pothranjena bolesnika morala su biti isključena iz analize zbog malog broja u skupini.

Napomena: Nedostaje 6 vrijednosti za izlaznu varijablu tromjesečna smrtnost.

Događaj = „Smrt“

OR, eng. *odds ratio*; CI, eng. *confidence interval*, interval pouzdanosti;

Univarijatnom logističkom regresijom utvrđeno je da je dob bolesnika  $\geq 75$  godina povezana s većim izgledom (OR 2,914 CI [1,015-8,370]  $P=0,047$ ) bolničke smrtnosti. Međutim, multivarijatnom logističkom regresijom pokazalo se da dob  $\geq 75$  godina nema značajnosti. Multivarijatnom analizom logistične regresije CRP je pokazao (OR 1,013 CI [1,001-1,027],  $P=0,041$ ) statističku značajnost povezanosti s mortalitetom u bolnici. Univarijatnom i multivarijatnom analizom logistične regresije ženski spol i metabolički sindrom nisu povezani s mortalitetom u bolnici. Univarijatna logistička regresija tromjesečne smrtnosti je pokazala da su LDL ( $P=0,011$ ), ukupni kolesterol ( $P=0,005$ ), sistolički krvni tlak ( $P=0,005$ ) i srednji arterijski krvni tlak ( $P=0,007$ ) povezani s manjim izgledom tromjesečne smrtnosti, *Tablica 21, Tablica 22, Tablica 23, Tablica 24, Tablica 25.*

**Tablica 21.** Univarijatna logistična regresija bolničke smrtnosti i varijabla od interesa

<b>Varijabla</b>	<b>OR</b>	<b>CI</b>	<b>P-vrijednost</b>
Dob $\geq 75$ godina	2,914	1,015-8,370	0,047
Žene	1,750	0,688-4,454	0,240
Ne MetS	2,542	0,997-6,485	0,051
CRP	1,010	0,998-1,022	0,110

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.  
OR, eng. *odds ratio*; CI, eng. *confidence interval*, interval pouzdanosti;

**Tablica 22.** Multivarijatna logistična regresija bolničke smrtnosti i varijabla od interesa I.

<b>Varijabla</b>	<b>OR</b>	<b>CI</b>	<b>P-vrijednost</b>
Dob $\geq 75$ godina	2,767	0,896-8,541	0,077
Žena	1,500	0,533-4,223	0,443
Ne MetS	2,455	0,926-6,511	0,071
CRP*	1,013	1,001-1,027	0,041

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.  
\*Nedostaju 2 vrijednosti CRP, stoga je samo 150 vrijednosti dostupno za multivarijatnu regresijsku analizu.  
OR, eng. *odds ratio*; CI, eng. *confidence interval*, interval pouzdanosti;



**Tablica 23.** Multivarijatna logistična regresija bolničke smrtnosti i varijabla od interesa II.

Varijabla	OR	CI	P-vrijednost
Srednji arterijski tlak (mmHg)	0,96	[0,93-0,99]	0,008
NYHA 4	4,93	[1,67-14,49]	0,004
LDL-kolesterol (mmol/L)	0,54	[0,30-1]	0,051
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	0,91	[0,82-1,01]	0,089

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.

Hosmer-Lemeshow goodness of fit test: P = 0,554

OR, eng. *odds ratio*; CI, eng. *confidence interval*, interval pouzdanosti; NYHA, eng. *New York Heart Association Functional Classification*; LDL, eng. *low-density lipoprotein*; ITM - indeks tjelesne mase

**Tablica 24.** Univarijatna logistička regresija bolničke smrtnosti i kliničkih i laboratorijskih pokazatelja od interesa

Varijabla	OR	LB	UB	P-vrijednost
<b>Klinički pokazatelji</b>				
Dob (godine)	1,034	0,984	1,09	0,184
Spol ženski	1,75	0,69	4,45	0,240
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,91	0,82	1,00	0,044
Arterijska hipertenzija	0,70	0,18	2,703	0,609
Šećerna bolest tip 2	0,60	0,24	1,51	0,278
MAP (mmHg)	0,95	0,93	0,98	0,001
Sistolički krvni tlak (mmHg)	0,973	0,956	0,991	0,003
NYHA class 4	4,34	1,65	11,42	0,003
EF (%) **	1,00	0,96	1,04	0,861
<b>Laboratorijski pokazatelji</b>				
HDL (mmol/L)	0,38	0,09	1,6	0,186
LDL (mmol/L)	0,54	0,31	0,96	0,035
Ukupni kolesterol (mmol/L)	0,58	0,36	0,91	0,018
Trigliceridi (mmol/L)	0,549	0,204	1,475	0,234
Log (trigliceridi)	0,40	0,12	1,42	0,157
GFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,99	0,97	1,01	0,437
<p>Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.</p> <p>OR, eng. <i>odds ratio</i>; LB, eng. <i>lower boundary</i>, donja granica 95% intervala pouzdanosti; UB, eng. <i>upper boundary</i>, gornja granica 95% interval pouzdanosti;</p> <p>*Nema izračuna OR i interval pouzdanosti jer nije bilo događaja u grupi.</p> <p>**Temeljeno na mjerenju za 142 bolesnika.</p>				

**Tablica 25.** Univarijatna logistička regresija tromjesečne smrtnosti i kliničkih i laboratorijskih pokazatelja od interesa

<b>Univarijatna analiza tromjesečnog mortaliteta</b>				
<b>Varijabla</b>	<b>OR</b>	<b>LB</b>	<b>UB</b>	<b>P-vrijednost</b>
Mort.3m ~ Dob	1,031	0,993	1,072	0,114
Mort.3m ~ Spol	1,558	0,744	3,259	0,239
Mort.3m ~ ITM	0,937	0,872	1,006	0,074
Mort.3m ~ Hipertenzija	0,437	0,151	1,267	0,128
Mort.3m ~ Šećerna bolest tip 2	0,762	0,367	1,581	0,465
Mort.3m ~ HDL	0,397	0,129	1,222	0,107
Mort.3m ~ LDL	0,579	0,380	0,884	0,011
Mort.3m ~ Ukupni kolesterol	0,612	0,433	0,864	0,005
Mort.3m ~ Trigliceridi	0,607	0,296	1,244	0,172
Mort.3m ~ Ln(Trigliceridi)	0,510	0,197	1,322	0,166
Mort.3m ~ Sistolički krvni tlak	0,982	0,969	0,995	0,005
Mort.3m ~ Srednji arterijski krvni tlak	0,974	0,956	0,993	0,007

Metrične, kontinuirane, kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ukoliko su normalno distribuirane i medijanom s interkvartilnim rasponom ukoliko nisu normalno distribuirane. Kategorijske, kvalitativne varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije i prikazane kao postotak.

OR, eng. *odds ratio*; LB, eng. *lower boundary*, donja granica 95% intervala pouzdanosti; UB, eng. *upper boundary*, gornja granica 95% interval pouzdanosti; Ref., referentna kategorija;

## 6. RASPRAVA

U ovoj disertaciji ispitivano je rezultiraju li bolesnici s akutnim zatajivanjem srca i udruženim metaboličkim sindromom lošijim ishodom bolesti, duljom hospitalizacijom i većom bolničkom i tromjesečnom smrtnosti. Također je ispitivano imaju li bolesnici s metaboličkim sindromom težu kliničku sliku akutnog srčanog zatajivanja; potom imaju li bolesnici s metaboličkim sindromom povišene koncentracije endotelne lipaze, lipidnog profila i upalnih pokazatelja; te imaju li bolesnice ženskog spola težu kliničku sliku i brojnije komorbiditete.

Dostupni podaci upućuju da je metabolički sindrom učestalo prisutan komorbiditet u bolesnika s akutnim zatajivanjem srca, međutim prema dosadašnjim istraživanjima postoje brojne kontroverzne poveznice među tim bolestima. Rezultati istraživanja mogu dovesti do novih spoznaja i uputiti prema strategijama liječenja akutnog zatajivanja srca. Od velikog je interesa prilikom liječenja komorbiditeta u akutnom zatajivanju srca primjena mjera tijekom cjelokupne hospitalizacije koje bi poboljšale funkciju srca s ciljem većeg preživljavanja i manjeg broja ponovnih hospitalizacija. Očekuje se da će ovo istraživanje doprinijeti napretku dijagnostike i liječenja bolesnika s akutnim zatajivanjem srca i pridruženim metaboličkim sindromom. Rezultati ove studije trebali bi utvrditi potencijalne biomarkere kao prediktore ishoda bolesnika s akutnim zatajivanjem srca i udruženim metaboličkim sindromom. U ovoj studiji istraživani su sljedeći biomarkeri EL, ukupni kolesterol, HDL, LDL, trigliceridi, CRP, IL-6. Zaključno, rezultati bi trebali predložiti laboratorijske testove koji mogu doprinijeti stratifikaciji bolesnika i ishodu akutnog zatajivanja srca.

Istraživanje je provedeno kao prospektivno, jednocentrično, opservacijsko na 152 bolesnika<sup>63,148</sup>. Bolesnici su definirani i kategorizirani prema ESC i ACCF/AHA Smjernicama za srčano zatajivanje prema vremenu nastanka, završnoj kliničkoj slici i ejekcijskoj frakciji. Bolesnici koji su oboljeli od zatajivanja srca i uključeni u ovo istraživanje bili su starije životne dobi. Srednja dob uključenih bolesnika bila je 75,2 godina (SD 10,3). Ti rezultati su u skladu s podacima Europskog kardiološkog udruženja i poznatoj Framingham Heart Study<sup>32,42,62</sup>. Prema ESC je prevalencija 1-2% u odrasloj populaciji razvijenih zemalja, naglo rastući sve do  $\geq 10\%$  u ljudima starijih od 70 godina<sup>32,42</sup>. ESC ukazuje i na vrlo visok rizik od razvoja zatajivanja srca, u dobi od 55 godina je 33% za muškarce i 28% za žene<sup>32</sup>. Cjelokupno 52% uključenih ispitanika činile su žene. Žene su prosječno imale 79,11 godina, muškarci su bili prosječno 8,23 godina

mlađi od žena, s time da je bitno istaknuti da je bilo značajno više žena u dobnoj skupini >75 godina. Ukupno 87 (57,2%) bolesnika je bilo starije od 75 godina, većinom su bile žene. Detaljnije 56 (70,9%) bolesnika starijih od 75 godina bile su žene u odnosu na 31 (42,5%) muškarca ( $P=0,001$ ). Srednja dob muškaraca bila je 70,88 (10,20) godina, a žena čak 79,11 (8,63) godina ( $P<0,001$ ). ESC navodi da je u mlađim dobnim skupinama zatajivanje srca češće u muškaraca upravo zbog mnogo češće koronarne bolesti srca, međutim u starijih je jednako među spolovima<sup>43</sup>.

Ukupno je 57,6% bolesnika imalo smanjenu EF. Muškarci su češće imali smanjenu EF ( $\leq 40\%$ ), njih 68,1% u odnosu na 47,2% žena ( $P=0,018$ ). Prema ESC i ACCF/AHA smjernicama studije procijenjuju da je prevalencija bolesnika s očuvanom EF otprilike 50%, varirajući između 40% do 71%<sup>28,43</sup>. S obzirom na klasifikaciju prema EF, muškarci su imali češće akutno zatajivanje srca sa smanjenom EF dok u ostalim klasifikacijama nije bilo razlika po spolu.

Rezultati su pokazali da je metabolički sindrom važan čimbenik prilikom prezentacije akutnog zatajivanja srca. Čak 55,9% populacije uključene u ovo ispitivanje bolovalo je od metaboličkog sindroma. Međutim, zabrinjavajuća je činjenica da se ovaj učestali sindrom zanemaruje i vrlo rijetko se prepoznaje. U bolesnika s metaboličkim sindromom češće su bili prisutni ozbiljni komorbiditeti kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest tip 2, hiperlipidemija i kolesterolemija. Riječ je o komorbiditetima povezanim s većim kardiovaskularnim rizikom. Zanimljivo je da se bolesnici podijeljeni prema metaboličkom sindromu nisu razlikovali prema znakovima, simptomima, NYHA funkcionalnom stadiju i klasifikacijama bolesti. To ukazuje da se radilo o vrlo homogenoj skupini bolesnika.

Smrtnost u bolnici bila je manja za bolesnike s metaboličkim sindromom 8 (9,4%), odnosno bez metaboličkog sindroma 14 (20,9%), ukupno 22 (14,5%). Dodatno, tromjesečna smrtnost također je bila manja za bolesnike s metaboličkim sindromom 15 (18,5%), odnosno bez metaboličkog sindroma 25 (38,5%), ukupno 40 (27,4%) prema dostupnim podacima za 146 bolesnika. U oba slučaja, tijekom hospitalizacije, te nakon tri mjeseca umirao je manji postotak bolesnika koji su imali udružen metabolički sindrom, ali zbog malog broja slučaja nije moguće donositi čvrste zaključke.

## 6.1. AKUTNO ZATAJIVANJE SRCA I METABOLIČKI SINDROM

Postojeći dokazi upućuju da u napredovalom kroničnom zatajivanju srca metabolički sindrom utječe na lošu prognozu<sup>74,149</sup>, međutim postoji još mnogo nepoznanica u povezanosti ove dvije bolesti. Ranije provedeno istraživanje na bolesnicima s akutnim infarktom srca pokazalo je da je metabolički sindrom povezan s višim rizikom za razvoj teškog zatajivanja srca<sup>83</sup>. U studijama provedenim na populacijama s visokim rizikom za KVB utvrđena je visoka prevalencija metaboličkog sindroma<sup>83</sup>. Posebice treba uočiti da rizik za KVB raste s povećanjem ITM i postaje gotovo eksponencijalan od 27 kg/m<sup>2</sup> naviše<sup>70</sup>. Stoga, s obzirom na trendove u svijetu očekuje se povećanje broja oboljelih od zatajivanja srca i metaboličkog sindroma<sup>150,151</sup>. Prepoznavanje metaboličkog sindroma nije komplicirano niti zahtjevno, a ipak vrlo rijetko se utvrđuje. Prema ESC/EAS smjernicama za liječenje dislipidemija povećan opseg struka i povišeni trigliceridi jednostavan su pokazatelj za otkrivanje visokorizičnih bolesnika s metaboličkim sindromom<sup>70,152</sup>.

Duljina hospitalizacije je bila jedan od važnih definiranih ishoda ovog istraživanja. Prosječna duljina hospitalizacije bila je 11,34 (SD 9,26) dana. Zanimljiv je podatak da su bolesnici koji imaju pridružen metabolički sindrom bili dulje hospitalizirani, prosječno 12,11 dana (SD 9,76) (P=0,020), od onih koji nisu imali taj komorbiditet. Sa zdravstvenog, organizacijskog i ekonomskog stajališta važno je naglasiti visoku stopu ponovne hospitalizacije. Radi se o velikom broju kroničnih bolesnika s akutizacijom stanja koje treba redovito pratiti te kontrolirati i popravljati terapiju. Poznato je da stopa ponovne hospitalizacije unutar mjesec dana iznosi čak 25%<sup>28</sup>, međutim u našoj skupini bolesnika tek je za 12,5% bolesnika hospitalizacija prilikom koje su uključeni u istraživanje bila ponovna hospitalizacija unutar posljednjih mjesec dana.

Dalje, EF je važan podatak koji ukazuje na težinu bolesti. Ukupno je 83 (57,6%) od svih bolesnika s akutnim zatajivanjem srca imalo smanjenu EF. Klasifikacija bolesnika prema EF pokazala je da su muškarci imali češće akutno zatajivanje srca sa smanjenom EF. Čak je 68 (47,89%) bolesnika klasificirano kao zatajivanje srca sa smanjenom EF ≤40%, od toga 35 (51,5%) bolesnika u skupini koja je imala metabolički sindrom, bez statističke značajnosti. Ovaj važan podatak govori da veliki broj bolesnika ima zatajivanje srca, bez smanjenja LVEF. Prema dostupnoj literaturi, LVEF često ne korelira s težinom kliničke slike<sup>34</sup>, međutim desni ventrikl

je osjetljiv na volumen te je dobar pokazatelj volumnog opterećenja organizma<sup>153</sup>. Postoji značajna dijagnostička nesigurnost u mnogih bolesnika sa sumnjom na zatajivanje srca koja ostaje prisutna čak i nakon ultrazvuka srca<sup>30</sup>.

Pretilost je dobro poznat čimbenik rizika za KVB te je viši ITM povezan s povećanim rizikom za kardiovaskularne događaje, uključujući i novi nastup zatajivanja srca<sup>52,86,154-157</sup>. Istraživanje sa sudionicima u studiji Framingham Heart Study zabilježilo je da je nakon prilagodbe za utvrđene čimbenike rizika, pretilost povezana sa značajnim rizikom budućeg razvoja zatajivanja srca<sup>28,38,52,62</sup>. Pretilost i metabolički sindrom često su istovremeno prisutni u bolesnika i povezani s povećanim rizikom zatajivanja srca<sup>158</sup>. Jednim se istraživanjem utvrdilo da metabolički zdravi pretili bolesnici, usporedivši s bolesnicima s inzulinskom rezistencijom i normalnom masom, imaju manji šestogodišnji rizik od zatajivanja srca<sup>158</sup>. Važno je napomenuti da ne postoje istraživanja velikih razmjera o sigurnost ili djelotvornost mršavljenja uz dijetalnu prehranu, vježbanje ili barijatrijsku operaciju u pretilih bolesnika sa zatajivanjem srca<sup>28</sup>.

## 6.2. SERUMSKA ENDOTELNA LIPAZA, LIPIDI I UPALNI POKAZATELJI

Istraživanjem se nastojalo utvrditi ulogu upalnih medijatora kod bolesnika s akutnim srčanim zatajivanjem s udruženim metaboličkim sindromom. Upotreba biomarkera neophodna je za svakodnevni rad u kliničkoj praksi te je nužno istraživati nove mogućnosti ili već poznatih biomarkera. Oni mogu biti prediktivni za razvoj srčanog zatajivanja u pojedinaca. Povišene koncentracije upalnih medijatora koje postoje u srčanom zatajivanju mogle bi doprinijeti nepravilnoj endotelnoj funkciji<sup>139</sup>. Na upalne medijatore može imati značajan utjecaj liječenje lijekovima, doziranje, interakcije i trajanje liječenja<sup>113</sup>. The Strong Heart Study (SHS) je zaključila da su povišeni pokazatelji upale u populaciji s visokom prevalencijom pretilosti i metaboličkog sindroma prognozirali povećan rizik zatajivanja srca<sup>87</sup>. Slično i rezultati Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) studije su potvrdili da u povezanosti pretilosti i kongestivnog zatajivanja srca važnu ulogu ima upravo upala<sup>68</sup>. Medijatori upale su različitim mehanizmima uključeni u razvoj i progresiju srčanog zatajivanja. Potrebno je analizirati višestruke komponente upalne kaskade. Pomoću kombinacije višestrukih biljega moglo bi se identificirati bolesnike s klinički značajnim rizikom. Nadalje, upotreba biomarkera mogla bi biti korisna i u individualizaciji terapije.

Prethodna istraživanja su pokazala da su koncentracije EL značajno povezane s metaboličkim sindromom<sup>159</sup>, odnosno prepoznalo se da je u metaboličkom sindromu koncentracija EL u plazmi povišena<sup>114</sup>. Ovo je istraživanje također potvrdilo da je u skupini bolesnika s akutnim zatajivanjem srca EL (1. dan) značajno viša u bolesnika koji su imali pridruženi metabolički sindrom. Također, očekivano su zabilježeni niži HDL i viši trigliceridi u bolesnika s metaboličkim sindromom u odnosu na one bez metaboličkog sindroma. Ovi rezultati su potvrdili ranija istraživanja prema kojima je koncentracija EL obrnuto povezana s koncentracijom ukupnog HDL-a i pozitivno povezana s pretilošću, trigliceridima, glukozom natašte i arterijskom hipertenzijom, odnosno čimbenicima koji čine metabolički sindrom<sup>159</sup>. Poznato je da su koncentracija i aktivnost EL povišene u patološkim stanjima povezanim s oštećenom HDL funkcionalnošću<sup>159</sup>. Stoga, može se smatrati da je EL potencijalna meta za terapijsku inhibiciju kao metodu za podizanja koncentracija HDL-a.

Upalni biljezi u plazmi ljudi izravno koreliraju s plazmatskim koncentracijama EL<sup>160</sup>. Studija provedena na zdravim ljudima je pokazala da postoji jaka povezanost između koncentracije



proupalnih citokina i plazmatske EL<sup>161</sup>. Pokazalo se ranije, da muškarci s metaboličkim sindromom i oni bez metaboličkog sindroma, ali s visokim upalnim pokazateljima su imali povišene razine plazmatske EL u odnosu na muškarce bez metaboličkog sindroma i s niskim upalnim skorom<sup>161</sup>. Tada je prvi put primijećeno u ljudi pozitivna povezanost između koncentracija plazmatske EL i proupalnih citokina kao što su CRP i IL-6<sup>161</sup>. Uočeno je da supresija EL smanjuje ekspresiju proupalnih citokina u ljudskim makrofagima i smanjuje unutarstaničnu koncentraciju lipida<sup>125</sup>. Prema dosadašnjim ispitivanjima važno je napomenuti da povišene vrijednosti EL, nezavisno od biljega upale ili plazmatskih razina HDL-a odražavaju podložnost cerebrovaskularnim događajima<sup>114</sup>. Povišene vrijednosti EL su također povezane s abdominalnom pretilosti i hipertenzijom<sup>126</sup>. Postoje i dokazi da bi EL i upala mogli biti povezani, jer je povišena aktivnost EL povezana s podležćim proupalnim stanjem<sup>126</sup>.

Prema rezultatima ove studije, bolesnici s metaboličkim sindromom imali su višu EL od onih bez metaboličkog sindroma. Ženski spol i metabolički sindrom bili su povezani s višom EL. Pearsonova korelacija pokazala je da s EL 1. i 3. dan kolerilaju LDL, ukupni kolesterol i trigliceridi, a sedimentacija eritrocita samo 1. dan. Spearmanova korelacija pokazala je da s EL koreliraju 1. i 3. dan sedimentacija eritrocita, LDL, ukupni kolesterol, trigliceridi i sistolički krvni tlak, a HDL i dijastolički krvni tlak samo 3. dan.

Analizom je utvrđeno da je EL (1. dan) značajno viša u metaboličkom sindromu. Kolesterol, LDL, EL (3. dan), IL-6 (1. dan), IL-6 (3. dan) nisu se razlikovali u skupinama prema prisutnosti metaboličkog sindroma. Za EL je ranije pokazano da potiče izlučivanje upalnih citokina, na primjeru smanjenja izražaja upalnih citokina u EL-deficijentnim makrofazima kao i povećanom stvaranju IL-8 u ljudskim endotelnim stanicama koje prekomjerno izražavaju EL<sup>125,162</sup>. Poticanje EL upalom čini djelovanje ovog enzima još zanimljivijim. Ranije se pokazalo da su plazmatske koncentracije EL snažno povezane s povišenim razinama plazmatskog IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP; profilom koji je tipičan za metabolički sindrom. Stoga u liječenju metaboličkog sindroma potencijalno treba upotrijebiti metode koji rezultiraju smanjenjem sistemskog upalnog odgovora. Prethodno je utvrđeno da je u asimptomatskih muškaraca i žena bez KVB dokazana obrnuta povezanost između IL-6 i sistoličke funkcije lijevog ventrikla, što sugerira da bi mogla postojati poveznica između upale, disfunkcije LV i zatajivanja srca<sup>163</sup>. Ranije učinjena studija pokazala je da je intravenska terapija imunoglobulinom potakla protuupalni učinak u kongestivnom zatajivanju srca što je značajno koreliralo s poboljšanjem LVEF<sup>164</sup>.

Poznato je da su proupalni citokini u direktnoj vezi s pogoršanjem NYHA funkcionalne klasifikacije i srčane funkcije<sup>139</sup>, međutim u ovom istraživanju EF nije se razlikovala ovisno o NYHA.

Nedavna istraživanja su identificirala važnost proupalnih medijatora u razvoju i progresiji zatajenja srca<sup>139</sup>. Povezanost između pretilosti i kongestivnog zatajivanja srca mogla bi biti povezana s upalom<sup>68</sup>. Kronično zatajivanje srca popraćeno je s trajnim porastom upalnih citokina<sup>66</sup>. Dobro poznati upalni citokini su TNF- $\alpha$  i IL-6<sup>12,66,165-167</sup>. Prema nekim ispitivanjima TNF- $\alpha$  bi mogao doprinijeti perifernom slabljenju mišića i umoru bolesnika sa srčanim zatajivanjem<sup>139</sup>. Sposobnost predviđanja upalnih medijatora podupire spoznaja da oni odražavaju važne patogene putove aktivirane tijekom srčanog zatajivanja. Koncentracije citokina rastu s težinom simptoma u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca<sup>168</sup>. Ranije studije pokazale su da su proupalni citokini, uključujući IL-6, u direktnoj vezi s pogoršanjem NYHA funkcionalne klasifikacije, srčane funkcije i LVEF<sup>34,90,99,139,166,169</sup>. Tako je i studija provedena na bolesnicima s dijastoličkom disfunkcijom i poremećajem metabolizma glukoze utvrdila da su povišene razine IL-6 povezane s dijastoličkom disfunkcijom LV<sup>170</sup>. Ovi podaci upućuju na poveznicu između upale i dijastoličke disfunkcije LV<sup>170</sup>. Smatra se da proupalni citokini mogu mijenjati kardiovaskularnu funkciju<sup>170</sup>. Imunološki procesi mijenjaju funkciju stanica, fibrozu, apoptozu i hipertrofiju<sup>141</sup>. Kronična upala oksidacijom, citokinima, proteolizom matriksa i autoimunosti povećava oštećenje srca, fibrozu i uzrokuje poremećaj funkcije<sup>151</sup>. Slično, upala potiče i ekspresiju mRNA EL kao što je prikazano u prethodnom radu<sup>119</sup>. Imunomodulatorna terapija pokazala se uspješnom u različitim upalnim bolestima<sup>171</sup>, ali još nije sasvim poznato može li biti korisna u liječenju zatajivanja srca.

Povišena razina ukupnog kolesterola i LDL kolesterola te smanjena razina HDL kolesterola povećavaju rizik za razvoj kroničnih bolesti srca i krvnih žila. Niska koncentracija HDL kolesterola prisutna je u pretilosti i metaboličkom sindromu<sup>160</sup>. Prvi je izvještaj Framingham studije pokazao da postoji obrnuta povezanost između HDL-a i koronarne bolesti srca<sup>172</sup>. Štoviše, zaključak studije na bolesnicima s idiopatskom dilatacijskom kardiomiopatijom je da niske vrijednosti kolesterola ovise o težini srčane bolesti<sup>173</sup>.

Dostupni dobro poznati podaci sugeriraju da je dislipidemija rizični čimbenik za zatajivanje srca<sup>31</sup>. Kliničke i epidemiološke studije pokazale su obrnuti odnos između razina HDL-

kolesterola i KVB<sup>174,175</sup>. Također, raniji nalazi sugeriraju da starenje mijenja sastav HDL-a, rezultirajući funkcionalnim oštećenjem koje može doprinijeti nastupu ili progresiji KVB<sup>176</sup>. Do sada najbolje proučavana zaštitna uloga HDL-a je poticanje obrnutog transporta kolesterola<sup>177</sup>, važnog procesa kojim HDL uklanja kolesterol iz periferije za isporuku natrag u jetru i izlučivanje. Antiaterogena funkcija HDL-a posredovana je zasigurno obrnutim transportom kolesterola<sup>119</sup>. Prethodne studije pokazale su da su niske razine HDL-kolesterola povezane s povećanom smrtnosti i nepovoljnim prognozama u bolesnika sa zatajivanjem srca<sup>178,179</sup>. Bolesnici s metaboličkim sindromom imaju snižen HDL i time smanjen njegov zaštitnički učinak. Dodatno, ukupni kolesterol je biljeg malnutricijsko-upalnog sindroma i potencijalno može identificirati bolesnike s akutnim zatajivanjem srca i povišenim rizikom nepovoljnog ishoda<sup>180</sup>. Upala može oslabiti funkciju HDL-a, posebice spomenuti reverzni transport kolesterola, antioksidativne i protuupalne aktivnosti<sup>128</sup>. Stoga, smatra se da bi mjere funkcije HDL-a mogli biti korisni i boljim prediktorima kardiovaskularnog rizika od same koncentracije HDL kolesterola<sup>128,148</sup>. Nadalje, pokazalo se da su povišeni LDL kolesterol i sniženi HDL kolesterol povezani sa smanjenom sistoličkom i dijastoličkom funkcijom LV<sup>31</sup>. Pokazano je u Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) da je liječenje statinima bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti smanjilo incidenciju zatajivanja srca i smrtnost bolesnika koji su razvili zatajivanje srca<sup>12,14,175,181-183</sup>. Također je u Framingham Heart Study utvrđeno da dislipidemija nosi rizik od zatajivanja srca što upućuje da liječenje bolesti lipida može smanjiti rizik<sup>31,38</sup>. Istraživanje na bolesnicima sa sistoličkim zatajivanjem srca pokazalo je da su bolesnici liječeni rosuvastatinom imali manje kardiovaskularnih hospitalizacija u odnosu na placebo<sup>184</sup>. Neka su ispitivanja pokazala da statini imaju imunomodulatorne utjecaje<sup>185</sup>.

Međutim, prema opservacijskim studijama zapaženo je da su klasični kardiovaskularni rizični čimbenici, kao što je ukupni kolesterol, ITM i sistolički krvni tlak, povezani s boljim preživljenjem<sup>51,69,186</sup>. Već se otprije upućuje da niski ukupni kolesterol u zatajivanju srca pretkazuje lošu prognozu<sup>70</sup>. Također, zanimljiv je podatak da u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca, hiperkolesterolemija nije bila povezana s povećanim rizikom za smrtnost<sup>181</sup>. Nekoliko je istraživanja pokazalo da su više razine lipida i lipoproteina, uključujući ukupni kolesterol, LDL, HDL i trigliceride, povezane sa značajno poboljšanim ishodom zatajivanja srca<sup>181</sup>. Rezultati univarijatne analize ove studije pokazali su da su ukupni kolesterol, LDL, sistolički krvni tlak i srednji arterijski krvni tlak povezani s manjim izgledom (OR <1) tromjesečne smrtnosti. Također, ukupni kolesterol i LDL svih bolesnika bio je na donjoj granici

referentnih vrijednosti, a HDL svih bolesnika bio je niži od referentnih vrijednosti. Prema ranije objavljenim rezultatima studija, gdje su također procijenjivani rizični čimbenici, rizik smrtnosti je kumulativno rastao s nižim ukupnim kolesterolom, ITM i sistoličkim krvnim tlakom neovisno o tipu i težini zatajivanja srca<sup>51,69</sup>. Ova se paradoksalna pojava naziva „Obrnuta epidemiologija“<sup>51,69</sup>. Koncept „Obrnute epidemiologije“ opisan je u drugim kroničnim stanjima<sup>51</sup>. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju ovu paradoksalnu teoriju. Biljezi funkcije endotela i sistemske upale mogu se koristiti za procjenu učinka terapije i prognozu. Povezanost između visoke razine kolesterola i poboljšanog preživljenja u zatajivanju srca, terapija statinima ili drugom terapijom za snižavanja razine lipida u zatajivanju srca ostaje kontroverzna. Zato, liječenje statinima nije rutinski preporučeno u bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA II-IV<sup>187</sup>.

U kliničkim se opservacijskim studijama pokazalo da su niže vrijednosti lipida povezane s lošijim ishodom te je evidentirana obrnuta povezanost. Bolesnici s akutizacijom zatajivanje srca imaju smanjen kalorijski unos i apsorpcija hrane bi mogli biti uzrok niskih vrijednosti lipida. Također, srčano zatajivanje energetski je vrlo zahtjevno stanje. Bolesnici često imaju smanjen apetit, uzrok tome su simptomi karakteristični za zatajivanje srca kao što su edemi, otežano disanje i ascites. Ovi bolesnici vrlo često uzimaju veliki broj lijekova što također može djelovati na apsorpciju hrane i brojne druge interakcije. Nadalje, volumno opterećenje ima važnu ulogu u metabolizmu lipida. Venska kongestija crijeva može imati ulogu u metabolizmu lipida zbog smanjenog motiliteta crijeva i apsorpcije<sup>153</sup>. Kolesterol se transformira u hormone stresa i žučne kiseline što također smanjuje razinu kolesterola<sup>153</sup>. Više razine kolesterola zapravo su protektivne u ovoj populaciji<sup>175</sup>. Lipidi mogu imati zaštitničku ulogu modulirajući upalne biljege<sup>188</sup>. Razvoj zatajivanja srca povezan je s promjenama u supstratima koje srce troši, odnosno dolazi do povećane potrošnje glukoze u odnosu na masne kiseline<sup>127</sup>. Iznenađujući je bio podatak da je ukupni kolesterol svih bolesnika bio na donjoj granici referentnih vrijednosti, posebice zato jer se radilo o skupini bolesnika u kojoj je čak 55,9% imalo metabolički sindrom. HDL svih bolesnika bio je niži od referentnih vrijednosti te su očekivano bolesnici s metaboličkim sindromom imali više trigliceride i niži HDL od onih bez metaboličkog sindroma. Ranije provedena studija pokazala je da su niže vrijednosti LDL kolesterola predviđale lošiji ishod bolesnika s akutnim zatajivanjem srca, posebice u onih koji su uzimali statine<sup>188</sup>. Paradoksalno, niska razina kolesterola je loš prognostički znak u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca<sup>186</sup>. Stoga, sagledavajući te informacije treba razmotriti potrebu liječenja snižavanjem kolesterola. Zbunjujući čimbenici mogu utjecati na rezultate pa ne možemo

govoriti o uzrocima. Daljnjim prospektivnim istraživanjima trebalo bi utvrditi treba li starijim bolesnicima, i onim s bolestima u kojima je pojačana potrošnja energetske zaliha organizma kao što je zatajivanje srca, ukinuti terapiju hipolipemicima. Neutralni utjecaj statina na ishemijsko zatajivanje srca postavlja mogućnost da je potencijalni benefit učinka statina nadjačan štetnim utjecajem snižavanja kolesterola<sup>175</sup>. Prilikom procjene rezultata važno je i poznavanje čimbenika koji mogu utjecati na rezultate. Poznato je da akutna faza upale modificira lipidne pokazatelje. Naime, niže vrijednosti lipidnog profila nalaze se u akutnoj fazi upale i vremenom vraćaju na prethodne razine, stoga je važno u tom kontekstu interpretirati rezultate. Značaj postojećih biomarkera treba biti od koristi u predviđanju oboljenja i smrtnosti<sup>56,95,105</sup>. Laboratorijske pretrage sastavni su dio donošenja kliničkih odluka te izravno utječu na dijagnozu i liječenje<sup>23</sup>.

### 6.3. SMRTNOST

Poznato je da stopa ponovne hospitalizacije unutar mjesec dana iznosi čak 25%<sup>28</sup>, međutim u ovom istraživanju samo 12,5% bolesnika je već bilo hospitalizirano unazad mjesec dana zbog akutnog zatajivanja srca. Prosječna ukupna duljina hospitalizacije bila je 11,34 dana, od toga su bolesnici s metaboličkim sindromom bili statistički dulje hospitalizirani odnosno 12,11 dana. Ukupna smrtnost u bolnici iznosila je 22 (14,5%). Dok je tromjesečna smrtnost iznosila 40 (27,4%), prema podacima za 146 bolesnika. Univarijatnom i multivarijatnom analizom logistične regresije ženski spol nije povezan s mortalitetom u bolnici. Poznato je da je smrtnost bolesnika sa zatajivanjem srca visoka unutar jedne godine. Prema dostupnim podacima, 30-dnevna smrtnost iznosi 10,4%, jednogodišnja 22% te 5-godišnja 42,3%<sup>28</sup>. Iako je u posljednjih godina poboljšano preživljenje, apsolutna smrtnost je i dalje otprilike 50% u 5 godina od postavljanja dijagnoze<sup>28</sup>. Ovi podaci čine bolesnike s akutnim zatajivanjem srca izuzetno ugroženom skupinom bolesnika.

U ovom istraživanju zapažena je vrlo zanimljiva činjenica prema kojoj su pretilost i metabolički sindrom obrnuto korelirali sa smrtnosti, bolničkom i tromjesečnom. Odnosno, pretili bolesnici i bolesnici koji su imali metabolički sindrom imali su bolje preživljenje. Ovaj se fenomen u literaturi naziva „Paradoks pretilosti“. On podrazumijeva bolje preživljenje bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom u odnosu na bolesnike normalne tjelesne mase<sup>51</sup>. Bolje preživljenju pretilih bolesnika može se pokušati objasniti ranijom dijagnozom i boljim nutritivnim statusom, odnosno većim energetske zalihama u odnosu na kaheksiju u kroničnih bolesnika<sup>51</sup>. Smatra se da je zatajivanje srca energetske zahtjevno akutno stanje, a u masnom tkivu su pohranjene rezerve energije<sup>157</sup>. Masno tkivo pretilih bolesnika može također i neutralizirati toksine te spriječiti njihov štetni toksični učinak<sup>157</sup>. U akutnim bolestima pojačano se troše metaboličke zalihe za upalni odgovor i proizvodnju hormona, stoga su bolesnici sa smanjenim rezervama u nepovoljnom položaju. U bolesnika sa zatajivanjem srca vrlo se često razvije srčana kaheksija. Poznato je da je kaheksija nezavisni čimbenik rizika smrtnosti u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca<sup>189</sup>. U ovom su istraživanju zabilježena samo dva pothranjena bolesnika (<18,5 kg/m<sup>2</sup>). Smanjenje apetita kao jedan od simptoma akutnog zatajivanja srca imalo je 37,6% bolesnika s metaboličkim sindromom u odnosu na 50,7% bolesnika bez metaboličkog sindroma, iako bez statističke značajnosti.

ITM se pokazao kao čimbenik obrnuto proporcionalno povezan s izgledom bolničke i tromjesečne smrtnosti. Ovu iznenađujuću činjenicu potvrđuje i ranije objavljena literatura prema kojoj je ITM obrnuto povezan s dugoročnom smrtnosti u zatajivanja srca što se naziva „Paradoks pretilosti“<sup>52,86,157,190-193</sup>. Dakle prema ITM-u, prekomjerna masa i pretilost su povezani s manjim izgledom bolničke i tromjesečne smrtnosti. Taj podatak odgovara ranije spomenutoj "Obrnutoj epidemiologiji", odnosno paradoksalnoj povezanosti sniženog ITM, razine ukupnog kolesterola i arterijskog krvnog tlaka, s povećanim morbiditetom i mortalitetom bolesnika sa zatajivanjem srca<sup>69,153,175</sup>. Ovaj paradoksalni nalaz izuzetno iznenađuje, stoga ovaj rad donosi nove činjenice za razumijevanje metaboličkog sindroma i akutnog zatajivanja srca.

Dodatno, smanjen krvni tlak već je utvrđeni rizik za bolničku smrtnost<sup>58,69</sup>. Sukladno tome, snižen srednji arterijski krvni tlak pojavio se kao neovisni prediktor smrtnosti u bolnici. Očekivano, niži HDL je imao statistički značajno veći izgled tromjesečne smrti. Također, koncentracija IL-6 (1. dan) je proporcionalno povezana s većim izgledom bolničke i tromjesečnom smrtnosti. Visoke razine ureje i kreatinina u serumu, za koje je utvrđeno da su prediktivne za smrtnosti u bolnici u akutno dekompenziranih bolesnika<sup>58</sup>, nisu bili povezani sa smrtnošću u bolnici u našoj skupini. Odsustvo navedene povezanosti je u kriterijima uključivanja u studiju, odnosno neuključivanje bolesnika s razinama kreatinina većih od 400  $\mu\text{mol/L}$  i onih s teškom cirozom jetre (Child-Pugh B ili C)<sup>194</sup>.

Potrebna je velika opreznost prilikom liječenja bolesnika s akutnim zatajivanjem srca i udruženim metaboličkim sindromom. Liječnici koji liječe bolesnike s akutnim zatajivanjem srca trebaju oprezno davati preporuke oko terapije, dijetalne preporuke i nastavka liječenja. Suradnja bolesnika je jedan od najvažnijih čimbenika uspjeha dugoročnog liječenja. Zajednički napor liječnika hitne medicine, kardiologa i endokrinologa potrebni su prilikom liječenja ovih bolesnika<sup>74</sup>. Vrijeme provedeno u bolničkom liječenju treba iskoristiti za edukaciju o bolesti. Poboljšavanje ishoda nakon otpusta iz bolnice najvažniji je cilj u liječenju akutnog zatajivanja srca<sup>45</sup>. Bolesnike treba savjetovati o promjenama stilova života povezanih s nižim kardiovaskularnim rizikom<sup>76,150</sup>. Bolest se značajno može modificirati promjenom životnog stila i terapijom lijekovima. Važno je naglasiti visoku stopu ponovne hospitalizacije jer se radi o kroničnim, kompleksnim bolesnicima koje treba redovito pratiti, kontrolirati i korigirati terapiju. Zabrinjavajući je podatak 2013. ACCF/AHA Smjernica srčanog zatajivanja da je nepridržavanje režima liječenja, restrikcije soli i vode na prvom mjestu čestih čimbenika koji

utječu na pojavu akutnog dekompenziranog zatajivanja srca. Ovoj skupini bolesnika potrebno je osigurati trajnu skrb, edukaciju i potporu kako bi se prevenirala akutizacija bolesti, hospitalizacija i prerana smrt. Ovo se potencijalno može postići redovitim pregledima liječnika obiteljske medicine, kardiologa ili educirane medicinske sestre. Preporuča se zdravstvenim djelatnicima također upotrebljavati upitnike o kvaliteti života kako bi poboljšali evaluaciju bolesnika<sup>109,195</sup>.



## 7. ZAKLJUČAK

Veliki problem predstavlja što se metabolički sindrom veoma rijetko prepoznaje. Zanimljiv je podatak da je metabolički sindrom bio utvrđen tek od strane ispitivača. Bolesnici s metaboličkim sindromom su, što se tiče ishoda bolesti, bili dulje hospitalizirani u odnosu na bolesnike bez metaboličkog sindroma. Dalje, paradoksalno i suprotno postavljenoj hipotezi, bolesnici s akutnim zatajivanjem srca i pridruženim metaboličkim sindromom imali su bolje preživljenje. Univarijatnom analizom zabilježeno je da je u bolesnika bez metaboličkog sindroma bio veći izgled bolničke i tromjesečne smrti. Vezano uz pitanje utjecaja spola na mortalitet utvrđeno je univarijatnom i multivarijatnom analizom logistične regresije da ženski spol nije povezan s mortalitetom u bolnici.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da su bolesnici s akutnim zatajivanjem srca s višim ITM-om, ukupnim kolesterolom, LDL-om i arterijskim krvnim tlakom imali statistički značajno manji izgled smrtnosti u bolnici i tromjesečne smrtnosti. Niži HDL i viši IL-6 su povezani s većim izgledom tromjesečne smrtnosti. Ovi rezultati upućuju na dva vrlo zanimljiva fenomena, poznatih u literaturi kao „Paradoks pretilosti“ i „Obrnuta epidemiologija“. „Paradoks pretilosti“ podrazumijeva bolje preživljenje bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom u odnosu na bolesnike normalne tjelesne mase. Bolje preživljenje pretilih bolesnika može se pokušati objasniti boljim nutritivnim statusom, odnosno većim energetske zalihama. "Obrnuta epidemiologija" paradoksalna je povezanost sniženog ITM, razine ukupnog kolesterola i arterijskog krvnog tlaka, s povećanim morbiditetom i mortalitetom bolesnika sa zatajivanjem srca.

Bolesnici s metaboličkim sindromom imali su višu endotelnu lipazu od onih bez metaboličkog sindroma te je endotelna lipaza bila viša u žena s akutnim zatajivanjem srca, što je u skladu s dostupnim podacima iz literature, upalnim stanjem koje predstavlja metabolički sindrom i starijom dobi žena. Zaključno, rezultati ovog istraživanja upućuju na važnost postavljanja dijagnoze metaboličkog sindroma, procjenu potrebe za hipolipemičkom terapijom u slučaju akutnog zatajivanja srca i potrebu za kontinuiranim razvojem dijagnostičkih biomarkera.

1. Metabolički sindrom se rijetko prepoznaje.
2. Univarijatnom analizom zabilježeno je da je u bolesnika bez metaboličkog sindroma bio veći izgled bolničke i tromjesečne smrti.
3. Rezultati ove studije upućuju na takozvani „Paradoks pretilosti“ i „Obrnutu epidemiologiju“ u hospitaliziranih bolesnika sa zatajivanjem srca.
4. Univarijatnom i multivarijatnom analizom logistične regresije ženski spol nije povezan s mortalitetom u bolnici.
5. Viši ITM ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ), ukupni kolesterol i LDL imali su statistički značajno manji izgled smrtnosti u bolnici i tromjesečnom smrtnosti.
6. Viši srednji arterijski krvni tlak, ukupni kolesterol, LDL su se pokazali kao čimbenici povezani s manjim izgledom bolničke smrtnosti.
7. Paradoksalno intolerancija glukoze, hipertenzija, srednji arterijski tlak, prekomjerna tjelesna masa i pretilost, ukupni kolesterol i LDL su povezani s manjim izgledom za tromjesečnu smrtnost.
8. Odsutstvo metaboličkog sindroma, sniženi HDL i viši IL-6 1. dan su povezani s većim izgledom za tromjesečnu smrtnost.
9. Bolesnici s metaboličkim sindromom imali su višu endotelnu lipazu od onih bez metaboličkog sindroma.
10. Endotelna lipaza bila je viša u žena s akutnim zatajivanjem srca.
11. Pearsonova korelacija pokazala je da s endotelnom lipazom 1. i 3. dan kolerilaju ukupni kolesterol, trigliceridi i LDL.
12. EL (1. dan) i trigliceridi bili su viši te HDL niži u metaboličkom sindromu.

## 8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Cilj je istraživanja utvrditi rezultiraju li bolesnici s akutnim zatajivanjem srca i udruženim metaboličkim sindromom lošijim ishodom, duljom hospitalizacijom, većom bolničkom i tromjesečnom smrtnosti; težinu kliničke slike; koncentracije endotelne lipaze, lipidnog profila i upalnih pokazatelja; te imaju li bolesnice ženskog spola težu kliničku sliku i brojnije komorbiditete. Istraživanje je provedeno kao prospektivno, jednocentrično, opservacijsko na 152 bolesnika. Bolesnici su definirani prema ESC i ACCF/AHA Smjernicama za srčano zatajivanje. Srednja dob bila je 75,2 godina (SD 10,3), 52% su bile žene, srednji ITM bio je 28,8 kg/m<sup>2</sup> (SD 5,4). Bolnička smrtnost bila je 14,5%, tromjesečna 27,4%, duljina hospitalizacije bila je 11,34 (SD 9,26) dana. Bolesnici s metaboličkim sindromom i žene imali su višu endotelnu lipazu. Viši ukupni kolesterol i LDL povezan je s manjim izgledom bolničke i tromjesečne smrtnosti. Niži HDL i viši IL-6 su povezani s većim izgledom tromjesečne smrtnosti. Rezultati upućuju na pojavu „Paradoksa pretilosti“ i „Obrnutu epidemiologiju“. Bolesnici s metaboličkim sindromom bili su dulje hospitalizirani, međutim bolesnici bez metaboličkog sindroma imali su veći izgled bolničke i tromjesečne smrti. Ženski spol nije povezan s višim mortalitetom. Zaključno, rezultati upućuju na važnost dijagnosticiranja metaboličkog sindroma, reevaluacije hipolipemičke terapije i kontinuirani razvoj dijagnostičkih biomarkera.

**KLJUČNE RIJEČI:** Akutno zatajivanje srca, metabolički sindrom, endotelna lipaza, lipidi, obrnuta epidemiologija.

## 9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU

Serum endothelial lipase, lipids and inflammatory markers in acute heart failure patients with metabolic syndrome, Ines Potočnjak, 2016

The study aimed to investigate whether patients with acute heart failure and concomitant metabolic syndrome have worse outcome, longer hospitalisation, higher in-hospital and three-month follow-up mortality; severity of clinical presentation, levels of endothelial lipase, lipids and inflammatory markers; whether female patients have worse clinical presentation and more comorbidities. The study was performed as a prospective, single-centre, observational research on 152 patients, defined and categorised according to the ESC and ACCF/AHA Guidelines for HF. Mean age was 75.2 years (SD 10.3), 52% female, mean BMI 28.8 kg/m<sup>2</sup> (SD 5.4). Hospital mortality was 14.5%, three-month 27.4%, length of hospitalisation 11.34 (SD 9.26) days. Patients with metabolic syndrome and women had higher endothelial lipase. Higher total cholesterol and LDL were associated with lower in-hospital and three-month follow-up mortality. Lower HDL and higher IL-6 were associated with higher three-month mortality. Results of this study suggest that „Obesity paradox“ and „Reverse epidemiology“ emerged. Patients with metabolic syndrome were longer hospitalised, however patients without metabolic syndrome had higher odds ratio of in-hospital and three-month mortality. Female gender was not associated with higher mortality. To conclude, results emphasise importance of diagnosing metabolic syndrome, hypolipemic therapy re-evaluation and continuous development of diagnostic biomarkers.

**KEYWORDS:** Acute heart failure, metabolic syndrome, endothelial lipase, lipids, reverse epidemiology.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Kralj V, Sekulić K, Šekerija M. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske 2013: 1 - 68.
2. International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision (ICD-10). 2016. Dostupno na: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>.
3. World Health Organization. Diabetes Fact sheet N°312. Geneva, World Health Organization 2015.
4. Mendis S; Puska P; Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control 2011. Geneva, World Health Organization 2011: 1 - 164.
5. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014; 35: 2950 - 9.
6. Geneva, World Health Organization. A global brief on hypertension, World Health Day 2013.
7. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358: 2107 - 16.
8. Mandavia CH, Aroor AR, DeMarco VG, Sowers JR. Molecular and metabolic mechanisms of cardiac dysfunction in diabetes. *Life Sci* 2013; 92: 601 - 8.
9. Bardini G, Rotella CM, Giannini S. Dyslipidemia and diabetes: reciprocal impact of impaired lipid metabolism and beta-cell dysfunction on micro- and macrovascular complications. *Rev Diabet Stud* 2012; 9: 82 - 93.
10. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ i sur. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743 - 53.
11. Sertić J, Juričić L, Ljubić H i sur. Variants of ESR1, APOE, LPL and IL-6 loci in young healthy subjects: association with lipid status and obesity. *BMC Res Notes* 2009; 2: 203.
12. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 30 - 41.
13. Ge Y, Wang TJ. Circulating, imaging, and genetic biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Trends Cardiovasc Med* 2011; 21: 105 - 12.
14. Smith SC, Grundy SM. 2013 ACC/AHA guideline recommends fixed-dose strategies instead of targeted goals to lower blood cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 601 - 12.

15. World Health Organization. WHO Cardiovascular diseases. Geneva, World Health Organization. 2015. Dostupno na: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/).
16. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1058 - 66.
17. May A, Wang TJ. Biomarkers for cardiovascular disease: challenges and future directions. *Trends Mol Med* 2008; 14: 261 - 7.
18. Penn MS, Klemes AB. Multimarker approach for identifying and documenting mitigation of cardiovascular risk. *Futur Cardiol* 2013; 9: 497 - 506.
19. Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: An update. *Clin Chem* 2012; 58: 72 - 82.
20. Gruson D, Ahn SA, Rousseau MF. Biomarkers of inflammation and cardiac remodeling: The quest of relevant companions for the risk stratification of heart failure patients is still ongoing. *Biochem Med* 2011; 21: 254 - 63.
21. Takeishi Y. Biomarkers in heart failure. *Int Heart J* 2014; 55: 474 - 81.
22. Choudhary R, Iqbal N, Khusro F, Higginbotham E, Green E, Maisel A. Heart failure biomarkers. *J Cardiovasc Transl Res* 2013 ;6: 471 - 84.
23. Sertić J. Klinička kemija i molekularna dijagnostika u kliničkoj praksi. Medicinska naklada. 2015.
24. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation 2012. Dostupno na: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf>.
25. Čizmović Ž, Jukić D, Ostroški Lj, Pekeč M, Primorac Čačić M, Rogić-Hadžalić D. Croatian Bureau of Statistics. Statistical Yearbook of the Republic of Croatia 2015. 47. Year. Zagreb: Croatian Bureau of Statistics, Zagreb. 2015.
26. Čizmović Ž, Jukić D, Ostroški Lj, Pekeč M, Primorac Čačić M, Rogić-Hadžalić D. Croatian Bureau of Statistics. Statistical Yearbook of the Republic of Croatia 2014. Year 46. Zagreb. Croatian Bureau of Statistics, Zagreb. 2014.
27. Ćorić T, Miler Knežević A. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2014. godini. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za Epidemiologiju. 2015.
28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B i sur. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:e240-e327.

29. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF i sur. Heart failure, preventing disease and death worldwide. *European Society of Cardiology* 2014; 1 - 39.
30. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F i sur. The EuroHeart Failure survey programme - A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442 - 63.
31. Velagaleti RS, Massaro J, Vasan RS, Robins SJ, Kannel WB, Levy D. Relations of lipid concentrations to heart failure incidence: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 120: 2345 - 51.
32. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i sur. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016.
33. Swedberg K, Cleland J, Dargie H i sur. Smjernice za dijagnostiku i liječenje kroničnoga zatajivanja srca (obnovljeno izdanje 2005.). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115 - 40.
34. Pugh PJ, Jones RD, Jones TH, Channer KS. Heart failure as an inflammatory condition: Potential role for androgens as immune modulators. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 673 - 80.
35. Komajda M, Follath F, Swedberg K i sur. The EuroHeart Failure survey programme - A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003; 24: 4642 - 63.
36. Bytyçi I, Bajraktari G. Mortality in heart failure patients. *Anatolian J Cardiol* 2015; 15: 63- 8.
37. Cleland JGF, Gemmel I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229 - 41.
38. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441 - 6.
39. Jortani SA, Prabhu SD, Valdes, Jr. R. Strategies for developing biomarkers of heart failure. *Clin Chem* 2004; 50: 265 - 78.
40. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG i sur. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397 - 402.
41. European Society Cardiology. Hrvatsko kardiološko društvo. Smjernice Europskog Kardiološkog društva za dijagnostiku i liječenje akutnog zatajivanja srca 2005. 2006; 1 - 64.
42. McMurray JJ V., Adamopoulos S, Anker SD i sur. 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.
43. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G i sur. 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.
44. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation* 1999; 100: 999 - 1008.
45. Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 557 - 73.
46. Van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM i sur. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1966 - 73.
47. Asrar ul Haq M, Mutha V, Rudd N, Hare DL, Wong C. Heart failure with preserved ejection fraction - unwinding the diagnosis mystique. *Am J Cardiovasc Dis* 2014; 4: 100 - 13.
48. Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011; 123: 2006 - 14.
49. Westermann D, Lindner D, Kasner M i sur. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 44 - 52
50. Siirilä-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola V-P for the FINN-AKVA study group. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 3011 - 7.
51. Güder G, Frantz S, Bauersachs J i sur. Reverse epidemiology in systolic and nonsystolic heart failure: cumulative prognostic benefit of classical cardiovascular risk factors. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 563 - 71.
52. Zapatero A, Barba R, Gonzalez N i sur. Influence of obesity and malnutrition on acute heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 421 - 6.
53. Fitzgibbons TP, Hardy OT, Lessard D, Gore JM, Yarzebski J, Goldberg RJ. Body mass index, treatment practices, and mortality in patients with acute heart failure. *Coron Artery Dis* 2009; 20: 536 - 43.



54. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization 2014.
55. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. *Eur Heart J* 2013; 1 - 72.
56. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G i sur. Predictive value of biomarkers in patients with heart failure. *Curr Med Chem* 2012; 19: 2534 - 47.
57. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF i sur. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 240 - 5.
58. Fonarow GC, Adams Jr KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ for the ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: Classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; 293: 572 - 80.
59. Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V i sur. Incident heart failure prediction in the elderly: The health ABC heart failure score. *Circ Hear Fail* 2008;1: 125 -33.
60. Potočnjak I, Bodrožić-Džakić T, Šmit I, Trbušić M, Milošević M, Degoricija V. Gender-associated differences in acute heart failure patients presenting to emergency department. *Acta Clin Croat* 2015; 54: 257 - 65.
61. Degoricija V, Potočnjak I, Bodrožić-Džakić T, Šmit I, Milošević M. Clinical and epidemiological characteristics of patients with acute heart failure: gender-associated differences. *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM 2012)*. *Intensive Care Med* 2012; 38 (S1): 1 - 327.
62. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107 - 15.
63. Radulović B, Potočnjak I, Dokoza Terešak S i sur. Hypochloraemia as a predictor of developing hyponatraemia and poor outcome in acute heart failure patients. *Int J Cardiol* 2016; 212: 237 - 41.
64. Potočnjak I, Bodrožić-Džakić T, Šmit I, Milošević M, Degoricija V. Mortality predictors for patients with acute heart failure. *Eur Hear J. Acute Cardiovasc Care* 2012; 1: 7 - 190.

65. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure : An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation* 2001; 103: 2055 - 9.
66. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, Finsen A, Yndestad A, Aukrust P. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology* 2012; 122: 23 - 35.
67. Potočnjak I, Bodrožić-Džakić T, Šmit I, Milošević M, Degoricija V. Clinical and epidemiological characteristics of patients with acute heart failure: gender - dependent survey. *Eur J Hear Fail Suppl.* 2012; 11(suppl 1): S 182 - S232.
68. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R i sur. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity. The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1775 - 83.
69. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1439 - 44.
70. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G i sur. 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.
71. Catapano AL, Graham I, De Backer G i sur. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016. pii: ehw272.
72. Uriel N, Gonzalez-Costello J, Mignatti A i sur. Adrenergic activation, fuel substrate availability, and insulin resistance in patients with congestive heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 331 - 7.
73. Jiménez Jiménez FJJ, Cervera Montes M, Blesa Malpica AL. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): Cardiac patient. *Med Intensiva* 2011; 35(Supl 1): 81 - 5.
74. Anker SD, Rauchhaus M. Heart failure as a metabolic problem. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 127 - 31.

75. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy SM. The International Diabetes Federation consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. 2006; 1 - 24.
76. Ceska R. Clinical implications of the metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4 Suppl 3: S2-S4.
77. Ingelsson E, Ärnlöv J, Lind L, Sundström J. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart* 2006; 92: 1409 - 13.
78. Asrih M, Mach F, Nencioni A, Dallegri F, Quercioli A, Montecucco F. Role of mitogen-activated protein kinase pathways in multifactorial adverse cardiac remodeling associated with metabolic syndrome. *Mediators of Inflammation* 2013, Article ID 367245. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/367245>.
79. Bari MA, Islam MS, Paul GK, Chanda SK, Siddique SR, Khan TA. Metabolic syndrome is a risk factor for development of heart failure in acute myocardial infarction. *Mymensingh Med J* 2012; 21: 633 - 8.
80. Al-Rasadi K, Sulaiman K, Panduranga P, Al-Zakwani I. Prevalence, characteristics, and in-hospital outcomes of metabolic syndrome among acute coronary syndrome patients from Oman. *Angiology* 2011; 625: 381 - 9.
81. Beavers KM, Nicklas BJ. Effects of lifestyle interventions on inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Front Biosci (Schol Ed)* 2013; 3:168 - 77.
82. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JI, Smith Jr SC, Lenfant. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109: 433-8.
83. Zeller M, Steg PG, Ravisy J i sur. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1192 - 8.
84. Rana JS, Nieuwdorp M, Jukema JW, Kastelein JJ. Cardiovascular metabolic syndrome - an interplay of, obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 218 - 32.
85. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM i sur. 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.

86. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S i sur. Body mass index is an independent predictor of long-term outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. *Circ J* 2010;74:2605-11.
87. Barac A, Wang H, Shara NM i sur. Markers of inflammation, metabolic risk factors, and incident heart failure in American Indians: the Strong Heart Study. *J Clin Hypertens* 2012;14:13-9.
88. Nádas J, Jermendy G. From the metabolic syndrome to the concept of global cardiometabolic risk. *Orv Hetil* 2009;150: 821 - 29.
89. Suzuki T, Katz R, Jenny NS i sur. Metabolic syndrome, inflammation, and the incident heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Circ Heart Fail* 2008;1: 242 - 8.
90. Van Kimmenade RRJ, Januzzi JL. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem* 2012;58:127-38.
91. Yin WH, Chen J-W, Feng, A-N, Lin S-J, Young S. Multimarker approach to risk stratification among patients with advanced chronic heart failure. *Clin Cardiol* 2007; 30: 397 - 402.
92. Ge Y, Wang TJ. Identifying novel biomarkers for cardiovascular disease risk prediction. *J Intern Med* 2012; 272: 430 - 9.
93. De Lemos JA, Lloyd-Jones DM. Multiple biomarker panels for cardiovascular risk assessment. *N Engl J Med* 2008;358:2172-4.
94. Pascual-Figal DA, Caballero L, Sanchez-Mas J, Lax A. Prognostic markers for acute heart failure. *Expert Opin Med Diagn* 2013; 7: 379 - 92.
95. Chironi G. New biomarkers for cardiovascular risk evaluation. *Rev Prat* 2012; 62: 783 - 5.
96. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG i sur. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2012; 126: 1596 - 604.
97. Ahmad T, Fiuzat M, Felker GM, O'Connor C. Novel biomarkers in chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 347 - 59.
98. Anand IS, Latini R, Florea VG i sur. C-Reactive protein in heart failure: Prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005; 112: 1428 - 34.
99. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R i sur. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 1486 - 91.
100. Boisot S, Beede J, Isakson S i sur. Serial sampling of ST2 predicts 90-Day mortality following destabilized heart failure. *J Card Fail* 2008; 14: 732 - 8.

101. Velagaleti RS, Gona P, Larson MG i sur. A multimarker approach for prediction of heart failure incidence in the community. *Circulation* 2010; 122: 1700 -6.
102. Lassus J, Gayat E, Mueller C i sur. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol* 2013;168:2186-94.
103. Montgomery JE, Brown JR. Metabolic biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Vasc Heal Risk Manag* 2013; 9: 37 - 45.
104. Garg A. What is the role of alternative biomarkers for coronary heart disease? *Clin Endocrinol* 2011; 75: 289 - 93.
105. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148 - 59.
106. Goff DC, Lloyd-jones DM, Bennett G i sur. 2013 ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. 2013. *Circulation* 2013; 00: 000–000.
107. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P i sur. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1712 - 9.
108. Manola S, Pavlović N, Radeljić V i sur. B-type natriuretic peptide as predictor of heart failure in patients with acute ST elevation myocardial infarction, single-vessel disease, and complete revascularization: follow-up study. *Croat Med J.* 2009; 50: 449 - 54.
109. Torre-Amione G, Bourge RC, Colucci WS i sur. A study to assess the effects of a broad-spectrum immune modulatory therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The ACCLAIM trial rationale and design. *Can J Cardiol* 2007; 23: 369 - 76.
110. Ozmen N, Cebeci BS Kardeşoğlu E. Inflammatory markers in heart failure. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006; 6: 51 - 4.
111. Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G i sur. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 412 - 7.
112. Tamariz L, Hare JM. Inflammatory cytokines in heart failure: roles in aetiology and utility as biomarkers. *Eur Heart J* 2010; 31: 768 - 70.
113. Trbušić M, Riederer M, Vučić M i sur. Increased expression of endothelial lipase in symptomatic and unstable carotid plaques. *J Neurol* 2012; 259: 448 - 56.

114. Riederer M, Trbušić M, Degoricija V, Frank S. Endothelial lipase plasma levels are increased in patients with significant carotid artery stenosis and history of neurological impairment. *J Clin Med Res* 2012; 4: 49 - 51.
115. Paradis M-E, Badellino KO, Rader DJ i sur. Visceral adiposity and endothelial lipase. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3538 - 43.
116. Strauss JG, Zimmermann R, Hrzenjak A i sur. Endothelial cell-derived lipase mediates uptake and binding of high-density lipoprotein (HDL) particles and the selective uptake of HDL-associated cholesterol esters independent of its enzymic activity. *Biochem J* 2002; 368:69 - 79.
117. Nakajima H, Ishida T, Satomi-Kobayashi S i sur. Endothelial lipase modulates pressure overload-induced heart failure through alternative pathway for fatty acid uptake. *Hypertension* 2013; 61: 1002 - 7.
118. Choi SY, Hirata K, Ishida T, Quertermous T, Cooper AD. Endothelial lipase: a new lipase on the block. *J Lipid Res* 2002;43: 1763 - 9.
119. Yasuda T, Ishida T, Rader DJ. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis. *Circ J* 2010;74: 2263 - 70.
120. Gauster M, Rechberger G, Sovic A i sur. Endothelial lipase releases saturated and unsaturated fatty acids of high density lipoprotein phosphatidylcholine. *J Lipid Res* 2005;46: 1517 - 25.
121. Gauster M, Hiden U, van Poppel M i sur. Dysregulation of placental endothelial lipase in obese women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2011; 60: 2457 - 64.
122. McCoy MG, Sun G-S, Marchadier D, Maugeais C, Glick JM, Rader DJ. Characterization of the lipolytic activity of endothelial lipase. *J Lipid Res* 2002; 43: 921 - 9.
123. Hirata K, Dichek HL, Cioffi JA i sur. Cloning of a unique lipase from endothelial cells extends the lipase gene family. *J Biol Chem* 1999; 274: 14170 -5.
124. Maugeais C, Tietge UJF, Broedl U i sur. Dose-dependent acceleration of high-density lipoprotein catabolism by endothelial lipase. *Circulation* 2003; 108: 2121 - 6.
125. Qiu G, Ho AC, Yu W, Hill JS. Suppression of endothelial or lipoprotein lipase in THP-1 macrophages attenuates proinflammatory cytokine secretion. *J Lipid Res* 2007; 48: 385 - 94.
126. Lamarche B, Paradis M. Endothelial lipase and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 298 - 303.

127. Glatz JFC, Luiken JJFP, Bonen A. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: Implications for metabolic disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 367 - 417.
128. Fisher EA, Feig JE, Hewing B, Hazen SL, Smith JD. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2813-20.
129. Uehara Y, Saku K. High-density lipoprotein and atherosclerosis: Roles of lipid transporters. *World J Cardiol* 2014; 6: 1049 - 59.
130. Gauster M, Oskolkova OV, Innerlohinger J, Glatter O, Knipping G, Frank S. Endothelial lipase-modified high-density lipoprotein exhibits diminished ability to mediate SR-BI (scavenger receptor B type I)-dependent free-cholesterol efflux. *Biochem J* 2004;382: 75 - 82.
131. Taqui S, Daniels LB.. Putting it into perspective: multimarker panels for cardiovascular disease risk assessment. *Biomark Med* 2013; 7: 317 - 27.
132. Al-Lawati JA, Barakat MN, Al-Lawati NA i sur. Cardiovascular risk assessment in diabetes mellitus: comparison of the general Framingham risk profile versus the World Health Organization/International Society of Hypertension risk prediction charts in Arabs-clinical implications. *Angiology* 2013; 64: 336 - 42.
133. Zairis MN, Tsiaousis GZ, Georgilas AT i sur. Multimarker strategy for the prediction of 31 days cardiac death in patients with acutely decompensated chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2010; 141: 284 - 90.
134. Bishu K, Deswal A, Chen HH i sur. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Am Heart J* 2012;164: 763 - 70.e3.
135. Pfisterer M, Buser P, Rickli H i sur. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy. The Trial of Intensified vs standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial *JAMA* 2009; 301: 383 - 92.
136. Hartupee J, Mann DL. Positioning of inflammatory biomarkers in the heart failure landscape. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6: 485 - 92.
137. Wong ND. Should we focus on novel risk markers and screening tests to better predict and prevent cardiovascular disease? Or are we putting the cart before the horse? *Prev Cardiol* 2010; 13: 149 - 51.
138. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP i sur. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 3060 - 7.
139. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: Past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002; 91: 988 - 98.

140. Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, Freeman GL. Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: Effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation* 2000; 101: 2103 - 9.
141. Hofmann U, Frantz S. How can we cure a heart “in flame”? A translational view on inflammation in heart failure. *Basic Res Cardiol* 2013; 108: 356.
142. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail* 1996;2: 243 - 9.
143. Young JB. Heart failure is a fever: the cytokine connection. *Cleve Clin J Med* 2000; 67: 801 - 3.
144. Vaduganathan M, Greene SJ, Butler J i sur. The immunological axis in heart failure: importance of the leukocyte differential. *Hear Fail Rev* 2012.
145. World Medical Association, 64thWMA General Assembly, Fortaleza Brazil, October 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013; 310: 2191 - 4.
146. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P i sur. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Emergency Medicine - short version. *European Heart Journal* 2015: 1958 - 66.
147. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Little Brown & Co; 1994. p 253 - 256.
148. Potočnjak I, Degoricija V, Trbušić M i sur. Metrics of High-density lipoprotein function and hospital mortality in acute heart failure patients. *PLoS One* 2016;11(Ci):1-11.
149. Wong YW, Thomas L, Sun JL i sur. Predictors of incident heart failure hospitalizations among patients with impaired glucose tolerance: insight from the nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research study. *Circ Heart Fail* 2013; 6:203 - 10.
150. Ritzel A, Bell M, Jensen C, Sabin G. Acute heart failure in a patient with metabolic syndrome and diabetes mellitus: clinical evidence for direct positive influence of antidiabetic therapy on left ventricular function. *Congest Hear Fail* 2009; 15: 148 -50.
151. Heymans S, Hirsch E, Anker SD i sur. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11: 119 -29.



152. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G i sur. ESC/EAS smjernice za liječenje dislipidemija. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769 - 818.
153. Chen Y, He X-M, Meng H i sur. Relationship between lipids levels and right ventricular volume overload in congestive heart failure. *J Geriatr Cardiol* 2014; 11: 192 - 9.
154. Levitan EB, Yang AZ, Wolk A, Mittleman MA. Adiposity and incidence of heart failure hospitalization and mortality: a population-based prospective study. *Circ Heart Fail* 2009;2:202 - 8.
155. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D i sur. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: Insights from the candesartan in heart failure: Assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2007; 116: 627 - 36.
156. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-Mass Index and mortality in a prospective cohort. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097 - 105.
157. Zamora E, Lupón J, Urrutia A, Bayes-Genis A. Obesity and long-term prognosis in heart failure: the paradox persists. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 1209 - 16.
158. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, Tousoulis D, Katsilambros N, Stefanadis C. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1343 - 50.
159. Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, Rader DJ. Endothelial lipase concentrations are increased in metabolic syndrome and associated with coronary atherosclerosis. *PLoS Med* 2006; 3: 245 - 52.
160. Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, Rader DJ. Endothelial lipase is increased in vivo by inflammation in humans. *Circulation* 2008; 117: 678 - 85.
161. Paradis M-E, Badellino KO, Rader DJ i sur. Endothelial lipase is associated with inflammation in humans. *J Lipid Res* 2006; 47: 2808 - 13.
162. Riederer M, Lechleitner M, Hrzenjak A i sur. Endothelial lipase (EL) and EL-generated lysophosphatidylcholines promote IL-8 expression in endothelial cells. *Atherosclerosis* 2011; 214: 338 - 44.
163. Yan AT, Yan RT, Cushman M i sur. Relationship of interleukin-6 with regional and global left-ventricular function in asymptomatic individuals without clinical cardiovascular disease: Insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010;31:875-82.
164. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG i sur. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001; 103: 220 - 5.

165. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010;140:805-20.
166. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand J-B i sur. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Tumor Necrosis Factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;93:704-11.
167. Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation* 1997; 95: 1247 - 52.
168. Testa M, Yeh M, Lee P i sur. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 964 - 71.
169. Sasayama S, Okada M, Matsumori A. Chemokines and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 267 - 9.
170. Dinh W, F  th R, Nickl W i sur. Elevated plasma levels of TNF- $\alpha$  and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 58.
171. Flores-Arredondo JH, García-Rivas G, Torre-Amione G. Immune modulation in heart failure: past challenges and future hopes. *Curr Heart Fail Rep* 2011; 8: 28 - 37.
172. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256: 2835 - 8.
173. Christ M, Klima T, Grimm W, Mueller H-H, Maisch B. Prognostic significance of serum cholesterol levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27: 691 - 9.
174. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707 - 14.
175. Horwich TB, Hernandez AF, Dai D, Yancy CW, Fonarow GC. Cholesterol levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Am Heart J* 2008;156:1170 - 6.
176. Holzer M, Trieb M, Konya V, Wadsack C, Heinemann A, Marsche G. Aging affects high-density lipoprotein composition and function. *Biochimica et Biophysica Acta* 2013; 1831: 1442 - 8.

177. Rothblat GH, Phillips MC. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21:229 - 38.
178. Freitas HFG, Barbosa EA, Rosa FHFP, Lima ACP, Mansur AJ. Association of HDL cholesterol and triglycerides with mortality in patients with heart failure. *Brazilian J Med Biol Res* 2009; 42: 420 - 5.
179. Mehra MR, Uber PA, Lavie CJ, Milani RV, Park MH, Ventura HO. High-density lipoprotein cholesterol levels and prognosis in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 876 - 80.
180. Arques S, Roux E, Stolidi P, Gelisse R, Ambrosi P. Usefulness of serum albumin and serum total cholesterol in the prediction of hospital death in older patients with severe, acute heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104: 502 - 8.
181. Horwich T. Low-density lipoprotein in the setting of congestive heart failure: is lower really better? *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 343 - 9.
182. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heartdisease. *J Card Fail* 1998;4: 367.
183. Gulati M, Merz CNB. New cholesterol guidelines and primary prevention in women. *Trends Cardiovasc Med* 2015; 25: 84 - 94.
184. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V i sur. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357: 2248 - 61.
185. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6: 1399 - 402.
186. Velavan P, Huan Loh P, Clark A, Cleland JGF. The cholesterol paradox in heart failure. *Congest Heart Fail* 2007; 13: 336 - 41.
187. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH i sur. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2):S1-S45.
188. Charach G, George J, Roth A i sur. Baseline low-density lipoprotein cholesterol levels and outcome in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2010;105:100 - 4.
189. Anker SD, Ponikowski P, Varney S i sur. Wasting as independent risk factor fcor mortality in chronic hearct failure. *Lancet* 1997; 349: 1050 - 3.

190. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 789 - 95.
191. Curtis JP, Selter JG, Wang Y i sur. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:55-61.
192. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2007; 153: 74 - 81.
193. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D i sur. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 305 - 13.
194. Jacob KA, Hjortnaes J, Kranenburg G, de Heer F, Kluin J. Mortality after cardiac surgery in patients with liver cirrhosis classified by the Child-Pugh score. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2015; 20: 520 - 30.
195. Brokalaki H, Patelarou E, Giakoumidakis K i sur. Translation and validation of the Greek “Minnesota living with heart failure” questionnaire. *Hell J Cardiol* 2015;56:10-9.
196. World Health Organization. WHO Cardiovascular Diseases, Fact sheet N°317. Geneva, World Health Organization. 2015. Dostupno na:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.

## 11. PRILOZI

### 11.1. POPIS SLIKA

<b>Slika 1.</b> Utjecaj endotelne lipaze na metabolizam HDL-a.....	11
<b>Slika 2.</b> Dijagram toka bolesnika s akutnim zatajivanjem srca uključenih u istraživanje .....	19
<b>Slika 3.</b> Plan pretraga bolesnika s akutnim zatajivanjem srca uključenih u ispitivanje.....	20
<b>Slika 4.</b> Broj bolesnika s akutnim zatajivanjem srca uključenih u ispitivanje.....	25
<b>Slika 5.</b> Simptomi prilikom prijema u bolnicu .....	27
<b>Slika 6.</b> Podjela bolesnika prema ponovnom broju prijema .....	30
<b>Slika 7.</b> Podjela bolesnika prema inicijalnom mjestu prijema.....	30
<b>Slika 8.</b> Podjela bolesnika prema NYHA funkcionalnom stadiju .....	31
<b>Slika 9.</b> Podjela bolesnika prema Kliničkoj prezentaciji .....	32
<b>Slika 10.</b> Znakovi akutnog zatajivanja srca prilikom prijema u bolnicu .....	35
<b>Slika 11.</b> Periferni edemi bolesnika s akutnim zatajivanjem srca prilikom prijema u bolnicu	35
<b>Slika 12.</b> Simptomi akutnog zatajivanja srca prilikom prijema bolesnika u bolnicu .....	36
<b>Slika 13.</b> Klasifikacija prema vremenu nastanka akutnog zatajivanja srca .....	39
<b>Slika 14.</b> Klasifikacija bolesnika prema ishodu.....	46
<b>Slika 15.</b> Klasifikacija bolesnika prema bolničkom preživljenju .....	47
<b>Slika 16.</b> Klasifikacija bolesnika prema tromjesečnom preživljenju.....	47

## 11.2. POPIS TABLICA

<b>Tablica 1.</b> Demografski podaci i kliničke karakteristike bolesnika prema spolu.....	26
<b>Tablica 2.</b> Simptomi prilikom prijema u bolnicu prema spolu.....	27
<b>Tablica 3.</b> Vitalni pokazatelji i klinički znakovi akutnog zatajivanja srca prilikom prijema u bolnicu prema spolu .....	28
<b>Tablica 4.</b> Komorbiditeti prema spolu.....	28
<b>Tablica 5.</b> Klasifikacija akutnog zatajivanja srca prema spolu .....	29
<b>Tablica 6.</b> Kliničke varijable prema NYHA klasifikaciji.....	31
<b>Tablica 7.</b> Osnovne kliničke karakteristike i komorbiditeti bolesnika prema prisutnosti metaboličkog sindroma .....	33
<b>Tablica 8.</b> Vitalni pokazatelji i klinički znakovi akutnog zatajivanja srca prilikom prijema bolesnika u bolnicu prema prisutnosti metaboličkog sindroma .....	34
<b>Tablica 9.</b> Biokemijski laboratorijski pokazatelji prema prisutnosti metaboličkog sindroma	37
<b>Tablica 10.</b> Klasifikacije i ishod bolesnika prema prisutnosti metaboličkog sindroma .....	38
<b>Tablica 11.</b> Korelacija duljine hospitalizacije i indeksa tjelesne mase .....	39
<b>Tablica 12.</b> Koncentracija endotelne lipaze prema spolu i metaboličkom sindromu.....	40
<b>Tablica 13.</b> Laboratorijski pokazatelji prema spolu .....	41
<b>Tablica 14.</b> Koncentracija endotelne lipaze prema korištenim lijekovima .....	42
<b>Tablica 15.</b> Pearsonovi koeficijenti korelacije za endotelnu lipazu i varijable od interesa.....	43
<b>Tablica 16.</b> Spearmanovi koeficijenti korelacije za endotelnu lipazu i varijable od interesa .	44
<b>Tablica 17.</b> Koncentracija endotelne lipaze, IL-6 i lipidogram prema prisutnosti metaboličkog sindroma .....	45
<b>Tablica 18.</b> Referentne vrijednosti lipidograma .....	45
<b>Tablica 19.</b> Univarijatna analiza bolničke smrtnosti .....	49
<b>Tablica 20.</b> Univarijatna analiza tromjesečne smrtnosti .....	50
<b>Tablica 21.</b> Univarijatna logistična regresija bolničke smrtnosti i varijabla od interesa .....	51
<b>Tablica 22.</b> Multivarijatna logistična regresija bolničke smrtnosti i varijabla od interesa I. ..	51
<b>Tablica 23.</b> Multivarijatna logistična regresija bolničke smrtnosti i varijabla od interesa II. .	52
<b>Tablica 24.</b> Univarijatna logistička regresija bolničke smrtnosti i kliničkih i laboratorijskih pokazatelja od interesa .....	53
<b>Tablica 25.</b> Univarijatna logistička regresija tromjesečne smrtnosti i kliničkih i laboratorijskih pokazatelja od interesa .....	54

### 11.3. POPIS OZNAKA I KRATICA

- AA - eng. *aldosterone antagonist*, antagonist aldosterona
- ACEI - eng. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*, inhibitor angiotenzin konvertirajućih enzima
- ACS - eng. *acute coronary syndrome*, akutni koronarni sindrom
- AF - eng. *atrial fibrillation*, fibrilacija atrija
- ARB - eng. *angiotensin receptor blocker*, blokator angiotenzinskih receptora
- ABCA1-ATP - eng. *binding cassette protein A1*, ATP-vezujući kasetni protein A1
- BB - eng. *beta blockers*, beta blokator
- BMI - eng. *body mass index*, indeks tjelesne mase
- BNP - eng. *B-type natriuretic peptide*, B-tip natriuretski peptid
- CABG - eng. *coronary artery bypass grafting*, operacija ugradnje koronarnih prenosnica
- CAD - eng. *coronary artery disease*, koronarna bolest
- CCB - eng. *calcium channel blocker*, blokator kalcijevih kanala
- CHF - eng. *congestive heart failure*, kongestivno zatajivanje srca
- CI - eng. *confidence interval*, interval pouzdanosti
- CM - eng. *cardiomyopathy*, kardiomiopatija
- CPAP - eng. *continuous positive airway pressure*, kontinuirani pozitivni tlak zraka
- CPH - eng. *Cox proportional hazards*, Coxov regresijski model
- CRP - eng. *C reactive protein*, C reaktivni protein
- CRT - eng. *cardiac resynchronization therapy*, liječenje srčanom resinkronizacijom
- EF - eng. *ejection fraction*, ejekcijska frakcija
- EFLV - eng. *ejection fraction of left ventricle*, ejekcijska frakcija lijeve klijetke
- EKG - eng. *electrocardiogram*, elektrokardiogram
- ESC - eng. *European Society of Cardiology*, Europsko kardiološko društvo
- FGP - eng. *fasting plasma glucose*, glukoza u krvi natašte
- HbA1c - eng. *hemoglobin A1c*, hemoglobin A1c
- HDL - eng. *high density lipoprotein*, lipoprotein visoke gustoće
- HF - eng. *heart failure*, zatajivanje srca
- HFpEF - eng. *heart failure with preserved ejection fraction*, zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (>40%)
- HFrEF - eng. *heart failure with reduced ejection fraction*, zatajivanje srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (≤40%)

HRQOL - eng. *health-related quality of life*, kvaliteta života povezana sa zdravljem

HS - Hitna služba Zavoda za hitnu i intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti

HR - eng. *hazard ratio*, omjer rizika

ICD - eng. *implantable cardioverter-defibrillator*, implantabilni kardioverter defibrilator

IL - interleukin

IL - 6 interleukin-6

IM - infarkt miokarda

IR - inzulinska rezistencija

ITM - indeks tjelesne mase

KBC SM - Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

LB - eng. *lower boundary*, donja granica

LBBB - eng. *left bundle-branch block*, blok lijeve grane

LDL - eng. *low density lipoprotein*, lipoprotein niske gustoće

LMWH - eng. *low molecular weight heparin*, heparin niske molekularne težine

Lp(a) - lipoprotein (a)

LPS - lipopolisaharidi

LV - eng. *left ventricle/ventricular*, lijevi ventrikul

LVEF - eng. *left ventricular ejection fraction*, ejekcijska frakcija lijevog ventrikla

LVH - eng. *left ventricular hypertrophy*, hipertrofija lijevog ventrikla

MCS - eng. *mechanical circulatory support*, mehanička potpora cirkulacije

mg - miligram

min - minuta

mmHg - milimetara žive

mm - milimetara

mmol - milimol

MetS - eng. *metabolic syndrome*, metabolički sindrom

MRI - eng. *magnetic resonance imaging*, oslikavanje magnetskom rezonanacom

NSAID - eng. *nonsteroidal anti-inflammatory drug*, nesteroidni protuupalni lijek

NT-proBNP - eng. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, N-terminalni pro-B-tip natriuretski peptid

NYHA classification - eng. *New York Heart Association classification*, New York Heart Association klasifikacija



OGTT - eng. *oral glucose tolerance test*, oralni glukoza tolerans test

OR - eng. *odds ratio*

PE - plućna embolija

RF - eng. *risk factor*, čimbenik rizika

SE - sedimentacija eritrocita

TM - tjelesna masa

Trigliceridi - triacilgliceroli

TV - tjelesna visina

UB - eng. *upper boundary*, gornja granica

VAD - eng. *ventricular assist device*, ventrikularni potporni uređaj

Pretvorbe:

mg/dL kolesterola = mmol/L  $\times$  38,6

mg/dL triglicerida = mmol/L  $\times$  88,5

mg/dL glukoze = mmol/L  $\times$  18

#### 11.4. POPIS DEFINICIJA

Hipertenzija je definirana prema kriteriju Svjetske zdravstvene organizacije kao sistolički i/ili dijastolički krvni tlak  $\geq 140/90$  mmHg<sup>6,54,55</sup>.

ITM se računa prema Quetelet formuli kao omjer tjelesne mase i tjelesne visine na kvadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).  $< 18,5$  = pothranjenost,  $18,5-24,9$  = normalna tjelesna masa,  $25-29,9$  = prekomjerna tjelesna masa,  $>30$  = pretilost.

Krvni tlak mjeri se živinim mjeračem tlaka (Riester, Jungingen, Germany) i računa se kao prosjek tri mjerenja dobivenih u standardiziranim uvjetima u ležećem položaju.

Metabolički sindrom je skup najopasnijih rizičnih čimbenika za srčani udar: šećerna bolest, povišena glukoza pri gladovanju, abdominalna pretilost, visok kolesterol i visok krvni tlak<sup>75</sup>. Metabolički sindrom se definira prema kriterijima Međunarodnog saveza za šećernu bolest izdanih 2005. godine kao centralna pretilost (definirana kao opseg struka sa specifičnim etničkim vrijednostima, za bijelce euroljane muškarce  $\geq 94$  cm, za žene  $\geq 80$  cm). Ukoliko je ITM  $>30\text{kg}/\text{m}^2$ , centralna pretilost se može pretpostaviti i opseg struka nije potrebno mjeriti. I bilo koja dva od sljedećih četiri čimbenika: povišeni trigliceridi ( $150\text{ mg}/\text{dL}$  ( $1,7\text{ mmol}/\text{L}$ )) ili specifično liječenje ove bolesti lipida; snižen HDL kolesterol  $<40\text{ mg}/\text{dL}$  ( $1,03\text{ mmol}/\text{L}$ ) za muškarce i  $<50\text{ mg}/\text{dL}$  ( $1,29\text{ mmol}/\text{L}$ ) za žene ili specifično liječenje ove bolesti lipida; povišen krvni tlak sistolički krvni tlak  $\geq 130$  mmHg ili dijastolički krvni tlak  $\geq 85$  mm Hg ili liječenje prethodne dijagnosticirane hipertenzije; povišena glukoza u plazmi pri gladovanju (FPG)  $\geq 100\text{ mg}/\text{dL}$  ( $5,6\text{ mmol}/\text{L}$ ) ili prethodno dijagnosticirana šećerna bolest tip II, ukoliko je iznad  $5,6\text{ mmol}/\text{L}$  ili  $100\text{ mg}/\text{dL}$ , OGTT se izrazito preporuča, ali nije nužan za definiciju prisutnosti sindroma<sup>75</sup>.

Opseg struka mjeri se trakom na polovini udaljenosti između donjeg ruba rebrenog luka i bočno ilijačnog grebena, na mjestu gdje su najbliži, u izdisaju.

Šećerna je bolest definirana kao kronična bolest koja se javlja bilo kada gušterača ne proizvodi dovoljno inzulina ili kada tijelo ne može učinkovito koristiti inzulin koji proizvodi. Inzulin je hormon koji regulira razinu šećera u krvi. Hiperglikemija ili povišena razina šećera u krvi

zajednički je učinak nekontroliranog šećerne bolesti i s vremenom dovodi do ozbiljnih oštećenja mnogih tjelesnih sustava, a posebno živaca i krvnih žila<sup>196</sup>.

Zatajivanje srca klinički je sindrom karakteriziran tipičnim simptomima (npr. gubitak daha, oticanje gležnjeva i umor) koji mogu biti popraćeni znakovima (npr. povišen tlak u vratnim venama, plućne krepitacije i periferni edem) uzrokovan strukturalnom i/ili funkcionalnom abnormalnosti srca, što rezultira smanjenim izbačajem srca i/ili povišenim intrakardijalnim tlakom u mirovanju ili tijekom stresa<sup>32</sup>

Zatajivanje srca sa smanjenom ejeckijskom frakcijom – EF (%)  $\leq 40$ . Također se može nazvati sistoličko zatajivanje srca. Randomizirana kontrolirana ispitivanja su uglavnom uključivala bolesnike sa zatajivanjem srca sa smanjenom ejeckijskom frakcijom, i samo su u tih bolesnika do današnjeg dana pokazane djelotvorne terapije<sup>28,32</sup>.

Zatajivanje srca s očuvanom ejeckijskom frakcijom – EF (%)  $\geq 50$ . Također se može nazvati dijastoličko zatajivanje srca. Nekoliko različitih kriterija koristi se za daljnje definiranje zatajivanja srca s očuvanom ejeckijskom frakcijom. Dijagnoza zatajivanja srca s očuvanom ejeckijskom frakcijom je izazovna zato što znači opsežno isključivanje drugih potencijalnih nekardioloških uzroka simptoma koji upućuju na zatajivanje srca. Do današnjeg dana nisu identificirane djelotvorne terapije<sup>28,32</sup>.

a. Zatajivanje srca s očuvanom ejeckijskom frakcijom, granično – EF (%) 41-49. Ovi bolesnici spadaju u graničnu ili srednju skupinu. Njihove karakteristike, načini liječenja, i ishodi se doimaju sličnima onima za bolesnike sa zatajivanjem srca s očuvanom ejeckijskom frakcijom<sup>28</sup>.

b. Zatajivanje srca s očuvanom ejeckijskom frakcijom, poboljšano – EF (%)  $>40$ . Prepoznalo se da je podskupina bolesnika sa Zatajivanje srca s očuvanom ejeckijskom frakcijom prethodno imala zatajivanje srca sa smanjenom ejeckijskom frakcijom. Ovi bolesnici s poboljšanjem ili oporavkom EF mogu se klinički razlikovati od onih s neprestano očuvanom ili smanjenom EF. Daljnje istraživanje potrebno je kako bi se bolje okarakteriziralo ove bolesnike<sup>28</sup>.

## 12. ŽIVOTOPIS

Ines Potočnjak, dr. med., rođena je 1987. godine u Zagrebu u Hrvatskoj. U Zagrebu je završila osnovnu školu i opću gimnaziju. Integrirani sveučilišni preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisala je 2005. godine, a diplomirala u srpnju 2011. godine s prosječnom ocjenom 4,227. Obavezni pripravnički staž u trajanju od jedne godine odradila je u KBC Sestre milosrdnice. Sveučilišni poslijediplomski, doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisala je 2012. godine. Stručni ispit za doktora medicine položila je u travnju 2013. godine. Od kolovoza 2013. godine do travnja 2014. godine radila je u Menadžmentu kliničkih istraživanja u Ugovornoj istraživačkoj organizaciji. Specijalizaciju iz kliničke farmakologije s toksikologijom započela je u svibnju 2014. godine. Sveučilišni poslijediplomski specijalistički studij, Klinička farmakologija s toksikologijom: ispitivanje i primjena lijekova je upisala 2015. godine i završila u srpnju 2016. godine. 2011. godine počela se baviti znanstvenim radom i kliničkim istraživanjima na projektu Akutno zatajivanje srca. Od 2011. aktivno je uključena u znanstveni rad i brojna istraživanja. Redovito sudjeluje u izvođenju nastave na predmetima Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu: Temelji liječničkih umijeća i Kliničko prosuđivanje te engleskom jeziku Fundamentals of Medical Skills. Bila je na više međunarodnih edukacija od kojih se ističu boravak u Medicinskom Univerzitetu u Grazu, Austrija 2015. godine i GCP trening „All About Clinical Trials“ Europskog kardiološkog društva, Brussels, Belgija 2016. godine. Aktivno je sudjelovala na mnogobrojnim domaćim i međunarodnim stručnim sastancima i kongresima. Proglašena je pobjednicom natječaja Future leaders 2016 u kategoriji znanost. Autor je i recenzent brojnih znanstvenih radova i predavač na kongresima. Sudjelovala je u pisanju i prevođenju knjige „Hitna medicina“. Ima pet članaka objavljenih u CC-u, tri u indeksiranim časopisima i brojna kongresna priopćenja i usmena izlaganja.