

# Debljina kao rizik za moždani udar

---

**Kukal, Iva**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**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:105:654580>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-01-17**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Kukal**

**Debljina kao rizik za moždani udar**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku, pod vodstvom doc. dr.sc. Sanje Musić Milanović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

## Sadržaj:

1. SAŽETAK.....	i
2. SUMMARY.....	ii
3. UVOD.....	1
3.1. Debljina.....	2
3.1.1. Definicija.....	2
3.1.2. Podjela.....	2
3.1.3. Etiologija.....	3
3.1.4. Epidemiologija.....	4
3.1.5. Komplikacije debljine.....	5
3.1.6. Debljina – javnozdravstveni problem.....	6
3.2. Moždani udar.....	7
3.2.1. Definicija.....	7
3.2.2. Klasifikacija.....	7
3.2.3. Etiologija.....	8
3.2.4. Epidemiologija.....	8
3.2.5. Moždani udar – javnozdravstveni problem.....	10
4. DEBLJINA KAO RIZIK ZA MOŽDANI UDAR.....	11
4.1. Debljina kao primarni čimbenik rizika za moždani udar.....	11
4.2. Debljina udružena s drugim čimbenicima rizika .....	12
4.2.1. Debljina – hipertenzija – moždani udar.....	12
4.2.2. Debljina – dislipidemija – moždani udar.....	13
4.2.3. Debljina – šećerna bolest tipa 2 – moždani udar.....	15
4.2.4. Debljina – metabolički sindrom – moždani udar.....	16
4.2.5. Debljina – infarkt miokarda – moždani udar.....	17
4.2.6. Debljina – fibrilacija atrijska – moždani udar.....	19
4.2.7. Debljina – migrena – moždani udar.....	20
4.2.8. Debljina – apneja tijekom spavanja – moždani udar.....	23
5. ZAHVALE.....	25
6. LITERATURA.....	26
7. ŽIVOTOPIS.....	31

## **SAŽETAK**

### **Debljina kao rizik za moždani udar**

Iva Kukal

**Ključne riječi:** debljina, moždani udar, čimbenici rizika

Debljina i moždani udar veliki su javnozdravstveni problemi diljem svijeta. Debljina je definirana kao stanje prekomjernog nakupljanja masnog tkiva koje može narušiti zdravlje. Debljinom se smatra povećanje indeksa tjelesne mase  $\geq 30,00 \text{ kg/m}^2$ . Pod pojmom moždani udar se podrazumijeva naglo nastali žarišni ili, rjeđe, globalni gubitak moždane funkcije/funkcija sa simptomima koji traju duže od 24 sata ili dovode do smrti, a može se objasniti samo poremećajem moždane cirkulacije odnosno perfuzije. U svijetu je više od 700 milijuna odraslih s debljinom, dok u Hrvatskoj petina stanovništva ima indeks tjelesne mase  $\geq 30,00 \text{ kg/m}^2$ . Procjenjuje se da u svijetu godišnje od moždanog udara oboli 17 milijuna ljudi, a 4 milijuna godišnje umre od moždanog udara ili od njegovih komplikacija. Za obje je bolesti karakteristično povećanje prevalencije i povezanost sa cijelim spektrom različitih zdravstvenih stanja i komplikacija. Osim toga, uzrokuju znatne gubitke za društvo, osobito ekonomske i socijalne. Debljina predstavlja veliko opterećenje za zdravstveni sustav zbog brojnih i teških komplikacija koje uzrokuje, a moždani udar zbog visoke smrtnosti i invaliditeta oboljelih.

Mnoga istraživanja pokazuju postojanje jasne povezanosti između debljine i moždanog udara. Odnos između ova dva stanja je vrlo kompleksan i obuhvaća različite patofiziološke mehanizme. Debljina može djelovati kao primarni čimbenik rizika te neposredno uzrokovati moždani udar. Naime, debljina je proupalno stanje, a poznato je da svako stanje sistemske upale povećava rizik za nastanak ateroskleroze i tromboze odgovornih za nastanak moždanog udara. Ona može biti udružena s drugim čimbenicima rizika poput hipertenzije, dislipidemije, šećerne bolesti tipa 2, metaboličkog sindroma, koronarne srčane bolesti, fibrilacije atrijske, migrene te apneje tijekom spavanja. Ta stanja su samo neke od brojnih komplikacija debljine, a istovremeno su i rizični čimbenici za nastanak moždanog udara. Kod debljine udružene sa sekundarnim čimbenicima rizika postoji i sinergističko djelovanje dvaju ili više čimbenika koji dodatno povisuju rizik za moždani udar.

## **SUMMARY**

### **Obesity as a risk for stroke**

Iva Kukal

**Keywords:** obesity, stroke, risk factors

Obesity and stroke are major public health problems worldwide. Obesity is defined as a condition of excessive accumulation of fat tissue which can deteriorate health. Obesity is considered as an increase in body mass index  $\geq 30,00 \text{ kg/m}^2$ . The term stroke is considered as a suddenly incurred focal or rarely, a global loss of brain function/functions with symptoms which last longer than 24 hours or lead to death, and can be explained only by a brain circulation disorder or perfusion. There are more than 700 million obese adults in the world, while in Croatia a fifth of the population has a body mass index  $\geq 30,00 \text{ kg/m}^2$ . It is estimated that annually 17 million people in the world have suffered from a stroke, and 4 million people annually die from a stroke or its complications. A characteristic for both diseases is an increase of prevalence and a connection with the whole spectrum of different health conditions and complications. Moreover they cause significant losses for society, especially economic and social ones. Obesity represents a big burden for the health care system because of the numerous and serious complications caused by a stroke due to high mortality and disability of patients. Many studies have shown the existence of a clear connection between obesity and stroke. The relationship between these two conditions is very complex and includes different pathophysiological mechanisms. Obesity can act as a primary risk factor and can directly cause stroke. Nevertheless obesity is a proinflammatory condition, and it is known that each condition of systemic inflammation increases the risk of atherosclerosis and thrombosis responsible for stroke. It may be associated with other risk factors such as hypertension, dyslipidemia, type 2 diabetes, metabolic syndrome, coronary heart disease, atrial fibrillation, migraine and sleep apnea. These conditions are just some of the numerous complications caused by obesity, but at the same time they are risk factors for stroke. In obesity associated with secondary risk factors, there is a synergical effect of two or more factors which increase the risk of stroke.

### 3. UVOD

Debljina je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema današnjeg svijeta, djelom zbog visoke prevalencije, a djelom zbog komplikacija koje uzrokuje, povećanog morbiditeta i mortaliteta te visokih troškova liječenja. Zbog brojnih zdravstvenih, ali i psihosocijalnih komplikacija debljine, u osoba s debljinom značajno je smanjena kvaliteta života. Debljina je poprimila pandemijske razmjere, a procjenjuje se da je u svijetu više od 700 tisuća odraslih osoba s debljinom<sup>1</sup>. Prevalencija debljine raste svakim danom, a zahvaća sve dobne skupine diljem svijeta. Moždani je udar, također, jedan od vodećih javnozdravstvenih problema. U svijetu godišnje moždani udar doživi 17 milijuna ljudi<sup>2</sup>. Vodeći je uzrok onesposobljenosti u odrasloj dobi, a drugi vodeći uzrok smrti u svijetu<sup>3</sup>. Od moždanog udara stradaju tijelo, um i osjećaji zbog čega liječenje moždanog udara zahtjeva multidisciplinarni pristup. Debljina je prihvaćena kao važan promjenjiv čimbenik rizika za razvoj mnogih kroničnih bolesti, pa tako i moždanog udara. Dugoročne prospektivne studije pokazale su da je abdominalni tip debljine, izražen omjerom struk-bokovi, jače povezana s rizikom za nastanak moždanog udara nego indeks tjelesne mase (ITM)<sup>4</sup>. Novija istraživanja pokazuju da debljina ne djeluje samo posredno na nastanak moždanog udara, udružena s drugim čimbenicima rizika, nego da ima i neposredno djelovanje, kao primarni rizični čimbenik za moždani udar. Debljina kao primarni čimbenik rizika dovodi do nastanka moždanog udara potičući upalu koja mijenja plazmatske koncentracije fibrinogena, leukocita i čimbenika zgrušavanja te na taj način potiče razvoj ateroskleroze i tromboze koje su odgovorne za nastanak moždanog udara<sup>5</sup>. S druge strane, debljina dovodi do nastanka hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2, metaboličkog sindroma, koronarne srčane bolesti, fibrilacije atrijske, migrene i apneje tijekom spavanja, poznatih rizičnih čimbenika za moždani udar te na taj način dovodi do njegovog nastanka. Činjenica da debljina uzrokuje moždani udar je važna jer se prevencijom i liječenjem debljine može smanjiti incidencija moždanog udara, ali i brojnih drugih stanja te komplikacija koje uzrokuje. Prema tome prevencija i liječenje debljine ekonomski su opravdane i dugoročno dovode do snižavanja ukupnih troškova koji opterećuju zdravstveni sustav.

### 3.1. Debljina

Debljina je ozbiljan javnozdravstveni problem koji je karakteriziran negativnim učincima na zdravlje i funkcionalnost te povećanim mortalitetom. Identificirana je kao jedan od glavnih rizičnih čimbenika za nastanak bolesti koje su, danas, vodeći uzroci pobola i pomora.

#### 3.1.1. Definicija

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je definirala debljinu kao stanje abnormalnog i prekomjernog nakupljanja masnog tkiva u organizmu koje može narušiti zdravlje. Normalan udio masnog tkiva u žena iznosi 20 do 25%, a u muškaraca 15 do 20% ukupne tjelesne mase. Debljinom se smatra povećanje udjela masnog tkiva iznad 25% u žena, odnosno iznad 20% u muškaraca. Iako postoje točnije metode procjene prekomjerne tjelesne masti, danas je najzastupljenija metoda izračuna indeksa tjelesne mase (ITM) koji dobro korelira s masom masnog tkiva. Izračunava se na način da se tjelesna masa u kilogramima podijeli s kvadratom visine izražene u metrima na kvadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Prema SZO, ITM 25,00 - 29,99  $\text{kg}/\text{m}^2$  definira se kao prekomjerna tjelesna masa ili preuhranjenost, a ITM  $\geq 30,00 \text{ kg}/\text{m}^2$  smatra se debljinom ili pretilošću i može se podijeliti u tri stupnja, na način da ITM 30,00 - 34,99  $\text{kg}/\text{m}^2$  predstavlja debljinu prvog stupnja, ITM 35,00 - 39,99  $\text{kg}/\text{m}^2$  drugog stupnja, a ITM  $\geq 40,00 \text{ kg}/\text{m}^2$  debljinu trećeg stupnja.

#### 3.1.2. Podjela

Prema veličini i broju masnih stanica razlikujemo hipertrofičnu i hiperplastičnu debljinu. Hipertrofičnu debljinu karakterizira povećan obujam masnih stanica, dok hiperplastičnu karakterizira povećan broj masnih stanica. Smanjenjem tjelesne mase smanjuje se samo veličina masnih stanica, dok broj ostaje nepromijenjen. Ovisno o mjestu nakupljanja masnog tkiva razlikujemo centralni i periferni tip debljine. U centralnom tipu debljine mast se dominantno nakuplja u području trbuha, zato se zove i abdominalni tip. Takav tip debljine povezan je s većim rizikom za nastanak metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih komplikacija. Periferni ili potkožni tip debljine karakterizira nakupljanje masti u donjem dijelu tijela, odnosno stražnjici i bedrima, te se povezuje s povećanim rizikom za nastanak bolesti vena i za oštećenje velikih zglobova. Regionalna raspodjela masnog tkiva određena je spolom i genetički. Za žene je karakterističan glutealni, ginoidni ili ženski tip debljine u kojem se masno tkivo nakuplja u



donjem dijelu tijela, na stražnjici i na bokovima, pa govorimo o „kruškolikom“ obliku tijela. Kod muškaraca nalazimo abdominalni, androidni ili muški tip debljine u kojem se masno tkivo nakuplja u gornjem dijelu tijela, osobito u području trbuha. Takav oblik tijela se naziva „jabukolikim“ oblikom. Raspodjela masti, najvećim djelom, hormonski je uvjetovana.

### 3.1.3. Etiologija

Uzroci debljine višestruki su i raznovrsni. Međutim, i prekomjerna tjelesna masa i debljina nastaju zbog neravnoteže između unosa i potrošnje energije. Debljina je u više od 95% bolesnika uzrokovana nezdravim stilom života. Samo u 1-2% bolesnika uzrokovana je nekontroliranim prekomjernim unosom hrane<sup>6</sup>. S obzirom da je tjelesna masa determinirana 60% vanjskim čimbenicima i 40% genetskom osnovom, debljina nastaje interakcijom okolišnih čimbenika i genetske osnove. S obzirom da se genetska osnova čovjeka u zadnjih 100 godina nije značajnije mijenjala, možemo zaključiti da su industrijsko-ekonomske i socijalno-kulturne promjene uzrokovale promjene stila života i prehrane. Upravo su te promjene odgovorne za epidemiju debljine kojom je zahvaćen cijeli svijet. U ljudskom organizmu postoji fiziološki sustav za nadzor i održavanje normalne tjelesne mase. To je vrlo složen sustav koji ima dvije komponente, centralnu i perifernu. Centralni dio čini hipotalamus u kojem se nalazi centar za glad koji objedinjuje signale iz periferije i kore velikog mozga, prvenstveno orbito-frontalnog režnja i striatuma, te ih šalje natrag koordinirajući njihovu funkciju<sup>7</sup>. Centar za glad se nalazi u ventrolateralnoj jezgri, a centar za sitost u ventromedijalnoj i paraventrikularnoj jezgri hipotalamusa. Perifeni dio sustava za regulaciju tjelesne mase čine masno tkivo, probavni i endokrini sustav, te u njega uključeni i autonomni živčani sustav. Oni čine skladnu cjelinu koja u hipotalamus šalje informacije o količini masti u organizmu, uzimanju hrane, vrsti konzumirane hrane, trajanju hranjenja, tjelesnoj aktivnosti i mnoge druge. Čimbenike koje utječu na nastanak i održavanje debljine možemo podijeliti na genetske i okolišne. Genetski čimbenici su izuzetno rijetki, a to su Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alstrom, Cohen, Borjeson Forssman Lehman i Frohlih sindrom, te mutacija gena za leptin ili gena za melanokortin (MC4R). Okolišni čimbenici su primaran prevelik unos hrane, promijenjen metabolizam masnog tkiva, nedostatna ili smanjena termogeneza, smanjena tjelesna aktivnost, psiho-socio-ekonomski čimbenici i ekonomski čimbenici (navike, običaji, stavovi obitelji, osobnost pojedinaca, naučene preferencije, odbojnost prema određenoj vrsti hrane, strahovi od lišenosti hrane i sl.). Neke endokrine bolesti povezane su s povećanim rizikom od debljine, hipotireoza, Cushingov sindrom, inzulinom, nedostatak spolnih hormona, nedostatak hormona rasta, smanjena funkcija hipofize, hipotalamička debljina (tumori i infiltrativni procesi hipotalamičke regije mozga), sindrom policističnih jajnika,

pseudohipoparatiroidoza<sup>6</sup>. Neki lijekovi, posebno psihotropni, mogu uzrokovati porast tjelesne mase. Ustanovljen je i utjecaj čimbenika od strane majke i čimbenika koji datiraju još iz ranog djetinjstva poput pušenja i dijabetesa majke, preranog poroda, niske porođajne mase, brzog rasta u dojenačkoj dobi, izostanka dojenja ili prekratkog dojenja, kratkog trajanja sna u djetinjstvu, oskudne tjelesne aktivnosti, konzumiranja sokova zaslađenih šećerom<sup>8</sup>.

#### 3.1.4. Epidemiologija

Učestalost debljine raste iz dana u dan, a na opseg problema ukazuje činjenica da je ovaj problem poprimio pandemijske razmjere. Pandemija debljine je počela u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) sredinom 20. stoljeća, a ubrzo se proširila na Europu, a zatim i na cijeli svijet<sup>6</sup>. Iako je još uglavnom problem bogatih industrijskih zemalja čije stanovništvo ima otvoren pristup neiscrpnim količinama relativno jeftine, ukusne i energetski bogate hrane, debljina je prisutna i u siromašnim zemljama u kojima prevladava vrlo nekvalitetna i mastima bogata hrana<sup>9</sup>. Prema podacima SZO, 39% svjetske populacije pati od prekomjerne tjelesne mase i to 38% muškaraca i 40% žena, a 13% ih ima ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 11% muškaraca, a 15% žena. Izraženo u brojevima, otprilike 2,3 milijarde ljudi diljem svijeta ima prekomjernu tjelesnu masu, od kojih je 700 milijuna ima debljinu<sup>1</sup>. To je značajno pogoršanje u odnosu na 2008. kada je 1,5 milijardi odraslih osoba imalo prekomjernu tjelesnu masu, a 500 milijuna debljinu. Epidemija debljine se nezaustavljivo širi unatoč naporima SZO, liječnika i drugih koji su uključeni u program prevencije. Iako se broj debelih i osoba s prekomjernom tjelesnom masom i debljinom zadnjih nekoliko godina povećao, tempo širenja epidemije je sporiji. U Kanadi, Engleskoj, Italiji, Koreji, Španjolskoj, SAD-u situacija je naizgled stabilna ili se broj osoba s ITM  $\geq 30,00$  kg/m<sup>2</sup> diskretno povećava, dok u zemljama poput Australije, Francuske, Meksika i Švicarske bilježi brži porast epidemije<sup>10</sup>. Prevalencija prekomjerne tjelesne mase najviša je u američkoj regiji SZO, gdje ju ima 61% stanovništva, a 27% ima debljinu, a najniža u regiji Jugoistočne Azije, gdje 22% stanovništva ima prekomjernu tjelesnu masu, a svega 5% debljinu<sup>10</sup>. Najvišu stopu debljine ima SAD, gdje gotovo trećina stanovništva ima ITM  $\geq 30,00$  kg/m<sup>2</sup>. U Europskoj regiji SZO više od 50% stanovništva ima prekomjernu tjelesnu masu, a 23% žena i 20% muškaraca debljinu<sup>11</sup>. U Hrvatskoj, prema rezultatima Hrvatske zdravstvene ankete (HZA) provedene 2003. i 2008. godine, petina stanovništva odrasle dobi pati od debljine, odnosno 20,37% stanovništva. Nije nađena razlika u prevalenciji po spolu, debljina je prisutna u 20,14% muškaraca i 20,60% žena<sup>9</sup>. Najveći udio osoba s debljinom je u dobi između 45. i 54. godine života, a u žena je izražena i stroga dobna podjela. Naime, udio žena s ITM  $\geq 30,00$  kg/m<sup>2</sup> u dobi između 18 i 44 godina je značajno manji u odnosu na udio u žena starijih od 45 godina. Za razliku od žena,

muškarci bilježe stalan porast debljine s dobi. Prosječna godišnja stopa porasta prevalencije debljine odraslih u razdoblju od 2003. kada je proveden prvi krug do 2008. kada je proveden drugi krug istraživanja na uzorku od 2300 osoba, u muškaraca je iznosila 10,6%, a u žena 11,08%.

Prema podacima SZO iz 2014. godine, u Hrvatskoj problem debljine vidljiv je u 23,3% stanovništva. Prema ovim podacima, razlika u prevalenciji po spolu je izraženija, 22,5% muškaraca i 24,1% žena ima  $ITM \geq 30,00 \text{ kg/m}^2$ .<sup>12</sup>

### 3.1.5. Komplikacije debljine

Masno tkivo je uključeno u brojne fiziološke procese, a u osoba s debljinom dolazi do poremećaja izlučivanja brojnih citokina iz masnog tkiva što dovodi do poremećaja brojnih fizioloških funkcija, razvoja patofizioloških procesa i komplikacija. Komplikacije debljine su brojne. Gotovo da nema organa i organskog sustava koji nije pogođen. Najuočljivija komplikacija debljine je metabolički sindrom koji je prisutan u oko 50-60% osoba s debljinom<sup>13</sup>. Komplikacije debljine na metaboličkom sustavu su i šećerna bolest i dislipoproteinemije. Metabolički sindrom je okidač za razvoj daljnjih komplikacija kao što su kardiovaskularna i cerebrovaskularna bolest. Debljina je povezana s 2-4 puta većim rizikom od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih incidenata u usporedbi s osobama normalne tjelesne mase<sup>14</sup>. Taj rizik se povećava porastom tjelesne mase. U kardiovaskularne komplikacije debljine ubrajamo i arterijsku hipertenziju te srčane aritmije, a središnji živčani sustav je izložen većem riziku za nastanak moždanog udara, migrene i demencije. Osim što povećava rizik atrofije mozga i smanjuje kognitivne funkcije, debljina povećava i rizik za nastanak depresije.

Osobe s  $ITM \geq 30,00 \text{ kg/m}^2$  imaju znatno veći rizik nastanka malignih bolesti. SZO procjenjuje da se više od 30% karcinoma može prevenirati djelujući na poznate čimbenike rizika, među kojima su prekomjerna tjelesna masa i debljina<sup>15</sup>. Od respiratornih komplikacija uzrokuje opstruktivni poremećaj disanja u snu, hipoventilacijski sindrom, KOPB, bronhalnu astmu, alergijski rinitis. Česta komplikacija debljine je poremećaj funkcije reproduktivnih organa. U žena s povećanim ITM-om češće se javlja sindrom policističnih jajnika, s druge strane, žene sa sindromom policističnih jajnika sklone su debljini. Debljina sa sobom nosi i veću sklonost komplikacijama u trudnoći u vidu arterijske hipertenzije, gestacijskog dijabetesa te fetalnih malformacija i mnogih drugih. U muškaraca s debljinom često se javlja erektilna disfunkcija i sterilitet.

Nisu rijetke ni komplikacije lokomotornog sustava, zbog čega je značajnom broju bolesnika smanjena pokretljivost. Debljina predstavlja najjači čimbenik rizika za razvoj osteoartritisa zglobova prstiju šaka i koljena. U 3-12% bolesnika postoji sarkopenična debljina, u kojoj se razvija atrofija mišića posredovana djelovanjem upalnih citokina koje izlučuje masno tkivo<sup>16</sup>. Povećan je i rizik od duboke venske tromboze i po život opasne tromboembolije zbog povišene koncentracije fibrinogena u krvi i snižene koncentracije antitrombina III i PAI. Komplikacije debljine očituju se i na ekskretornom sustavu u vidu kolelitijaze, nefrolitijaze i oštećenja bubrežne funkcije. Debljina vodi u pojačano znojenje, usporeno zarastanje rana, atopijski dermatitis, a mogu se javiti i očne komplikacije.

Osim što komplikacije debljine zahvaćaju gotovo sve organske sustave, debljina predstavlja problem pri izvođenju dijagnostičkih pretraga. Smanjuje pouzdanost rezultata pretraga, a ponekad u potpunosti onemogućuje njihovo izvođenje. Značajno povećava rizik kod operacija u općoj anesteziji, zbog čega se nerijetko zahvati odgađaju dok pacijent ne reducira tjelesnu masu.

### 3.1.6. Debljina – javnozdravstveni problem

Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je debljinu jednim od najvećih problema i izazova javnog zdravstva. Razlog tome je njen pandemijski karakter, brojne komplikacije koje se povezuju s debljinom, povećana smrtnost i visoki troškovi liječenja. Procjenjuje se da 2-7% ukupnih troškova zdravstva odlazi na različite aspekte troškova liječenja<sup>17</sup>. Gotovo nema organskog sustava na kojem debljina ne ostavlja posljedice. Debljina je važan predisponirajući čimbenik za razvoj danas vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta, kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije, hiperlipidemije, šećerne bolesti tipa 2, određenih vrsta malignoma i mnogih drugih bolesti. Ne samo da utječe na kvalitetu života, nego utječe i na skraćenje očekivanog trajanja života, te porast prijevremene smrtnosti. Skraćenje očekivanog trajanja života je analogno skraćenju koje se uočava kod pušača. Američka nacionalna anketa za ispitivanje zdravlja i prehrane utvrdila je da za žene u dobi između 20 i 30 godina, u kojih je ITM  $\geq 45,00$ , broj godina izgubljenog života iznosi 8, a za muškarce istih karakteristika ta vrijednost iznosi 13<sup>18</sup>. I rezultati HZA provedene 2003. i 2008. godine, utvrdili su da bi debljina mogla dovesti do skraćenja očekivanog trajanja života (OTŽ). Analiza prikupljenih podataka je ukazala da povećanje srednje vrijednosti ITM od 1,31 kg/m<sup>2</sup> u žena, odnosno 1,41 kg/m<sup>2</sup> u muškaraca, dovodi do skraćenja OTŽ-a za jednu godinu. O važnosti negativnog utjecaja debljine na OTŽ u nekoj populaciji govori činjenica da bi to bio prvi negativni pomak u OTŽ-u u razvijenim zemljama od kada su državne administracije počele voditi evidenciju o zdravstvenim pokazateljima<sup>9</sup>. Navedeni razlozi govore u prilog

debljine kao vodećeg javnozdravstvenog problema, no uz sve to SZO je jasno naznačila da je riječ o „društvenoj bolesti“ koja nastaje zbog prevladavajućeg stila života te je istaknula obavezu društva da se brine o njezinoj prevenciji i liječenju.

### **3.2. Moždani udar**

Moždani udar je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu. To je hitno medicinsko stanje koje zahtijeva hitnu zdravstvenu skrb u specijaliziranim jedinicama za liječenje moždanog udara.

#### 3.2.1. Definicija

Prema definiciji SZO moždani udar je naglo nastali žarišni ili, rjeđe, globalni gubitak moždane funkcije/funkcija sa simptomima koji traju duže od 24 sata ili dovode do smrti, a može se objasniti samo poremećajem moždane cirkulacije odnosno perfuzije. Pod moždanim udarom se razumijeva poremećaj cirkulacije kao posljedica moždanog infarkta ili netraumatskog moždanog krvarenja<sup>19</sup>.

#### 3.2.2. Klasifikacija

Moždani udar može se klasificirati na ishemijski ili hemoragijski moždani udar te kao subarahnoidalno krvarenje. Ishemijski je moždani udar smrt moždanog tkiva koja nastaje kao posljedica prekida moždane cirkulacije zbog okluzije krvne žile vrata, mozga ili, rjeđe, moždane vene. Spontano krvarenje u moždani parenhim ili ventrikule nastaje kao posljedica rupturirane arterije, vene ili drugih vaskularnih struktura. Važno je razlikovati primarno moždano krvarenje od hemoragijske transformacije ishemijskog moždanog udara. U primarnom moždanom krvarenju inicijalni je događaj ruptura krvne žile, za razliku od hemoragijske transformacije, gdje je primarni uzrok vaskularna okluzija<sup>19</sup>. Subarahnoidalno krvarenje nastaje u subarahnoidalnom prostoru oko mozga, najčešće kao posljedica traume. Sukladno podjeli na primarno hemoragijsko krvarenje i hemoragijsku transformaciju, primarno subarahnoidalno krvarenje bilo bi ono krvarenje koje je nastalo kao posljedica rupture intrakranijalne aneurizme. Moždani se udar također može podijeliti i prema dužini trajanja simptoma na tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), moždani udar u razvoju i završeni moždani udar<sup>20</sup>.

### 3.2.3. Etiologija

Pojava moždanog udara može se objasniti samo cerebrovaskularnim poremećajem, međutim postoji niz čimbenika koji pogoduju nastanku ishemije ili hemoragije. Čimbenike rizika za nastanak moždanog udara dijelimo na čimbenike na koje se može utjecati, čimbenike na koje se ne može utjecati, te one na koje se možda može utjecati. Dob, spol i nasljeđe su čimbenici na koje se ne može utjecati. Poznato je da nakon šezdesete godine života rizik za nastanak moždanog udara raste za oko 10% svakim sljedećim desetljećem. U generativnoj životnoj dobi muškarci su skloniji nastanku moždanog udara, međutim, u ženskoj populaciji taj rizik raste nastupom menopauze. Nasljeđe se vjerojatno može svrstati u čimbenike rizika na koje se možda može utjecati, ali zbog nedostupnosti specifične genske terapije, svrstani su u čimbenike rizika na koje se ne može utjecati. Poznato je da pozitivna obiteljska anamneza nosi sa sobom povećan rizik za obolijevanje od moždanog udara, a to može biti posredovano genskim nasljeđem, genski uvjetovanom sklonošću prema pojedinim čimbenicima rizika, čimbenicima okoliša i međudjelovanjem genskih i okolišnih čimbenika. Rasnu i etničku pripadnost, te nisku porođajnu masu također ubrajamo u čimbenike rizika na koje ne možemo utjecati. Naime, u Afroamerikanaca i Latinoamerikanaca zabilježena je veća incidencija i stopa smrtnosti u odnosu na bijelu rasu<sup>21</sup>. Povećani mortalitet od moždanog udara zabilježen je u osoba s nižom porođajnom masom. U čimbenike rizika na koje možemo utjecati ubrajamo hipertenziju, pušenje, šećernu bolest tipa 2, dislipidemiju, fibrilaciju atrija te ostale bolesti srca, anemiju srpastih stanica, oralne kontraceptive, hormonsku nadomjesnu terapiju, prehranu bogatu solju, a siromašnu kalijem, tjelesnu neaktivnost i prekomjernu tjelesnu masu. Čimbenici na koje se možda može utjecati su migrena, metabolički sindrom, alkoholizam, zlouporaba droga, apneja tijekom spavanja, hiperhomocisteinurija, povišeni lipoproteini, hiperkoaguabilnost, upale i infekcije te stres.

### 3.2.4. Epidemiologija moždanog udara

Cerebrovaskularne su bolesti veliki medicinski i javnozdravstveni problem i kao takve važan su predmet epidemioloških istraživanja. To se osobito odnosi na moždani udar koji je karakteriziran velikom smrtnošću i invalidnošću oboljelih. Na opsežnost problema ukazuju incidencija, prevalencija, mortalitet i letalitet bolesti koji su značajni. Procjenjuje se da u svijetu godišnje od moždanog udara oboli oko 17 milijuna ljudi. Od toga na Europu otpada otprilike 750 tisuća, a slična situacija je i u SAD-u<sup>2</sup>. Stope incidencije rastu eksponencijalno s dobi i kao takve se kreću između 0,3‰ u trećem i četvrtom desetljeću života, do 30‰ u osmom i devetom desetljeću života<sup>22</sup>. Prosječna incidencija moždanog udara iznosi 1-2‰<sup>22</sup>. Prema podacima iz 2005. godine stopa incidencije u Hrvatskoj iznosila je 251/100 000

stanovnika<sup>23</sup>. U usporedbi s drugim europskim zemljama, samo Njemačka bilježi višu stopu incidencije od 350/100 000 stanovnika. Noviji podaci pokazuju da je godišnja incidencija moždanog udara u Francuskoj 144, u Velikoj Britaniji 161, u Italiji 223, u Španjolskoj 144-220 u populaciji od stotinu tisuća stanovnika<sup>24</sup>. U Hrvatskoj postoji razlika u incidenciji kontinentalnog i priobalnog područja zemlje. Na kontinentalnom području Hrvatske stopa incidencije moždanog udara iznosila je 298, dok je na priobalnom području iznosila 205 na stotinu tisuća stanovnika<sup>23</sup>. Bolji uvid u opterećenost populacije bolešću daje nam prevalencija. Prevalencija moždanog udara u svijetu 2010. godine iznosila je 33 milijuna. U Hrvatskoj, istraživanja o prevalenciji moždanog udara su malobrojna i provedena su uglavnom na malom uzorku. Jedno takvo istraživanje provedeno je 2007. godine na području Osječko-baranjske županije gdje je stopa prevalencije iznosila oko 2%<sup>25</sup>. Nađena je razlika u prevalenciji po spolu. Prevalencija moždanog udara u žena iznosila je 2,2%, a u muškaraca 1,9%. Izražen je progresivan porast prevalencije sa starošću, te je u dobnoj skupini 55-64 godine ona iznosila 6,7%, u dobnoj skupini 65-75 godine iznosila 6,8%, a najviša je bila u dobnoj skupini 75-84 godine, 10,8%<sup>25</sup>. Mortalitet od moždanog udara ovisi o incidenciji i prevalenciji bolesti u populaciji, te o kvaliteti medicinske skrbi oboljelih i komorbiditetu koji ima znatan utjecaj na preživljavanje. Stoga ne čudi činjenica da upravo najrazvijenije zemlje imaju najmanji mortalitet. Procjenjuje se da u svijetu od moždanog udara godišnje umre 4,5 milijuna ljudi, a tri četvrtine toga broja dogodi se u zemljama u razvoju. Japan konstantno bilježi pad stope smrtnosti od moždanog udara, što ne čudi s obzirom na važnost kvalitete medicinske skrbi za preživljavanje. Stope mortaliteta od moždanog udara u Europi pokazuju znatna odstupanja. Bugarska je zemlja s najvišom stopom mortaliteta u Europi, a on iznosi 249/100 000, dok najmanju stopu mortaliteta bilježi Švicarska, svega 27/100 000. Nisku stopu smrtnosti od moždanog udara imaju i Nizozemska, te skandinavske zemlje<sup>26</sup>. U Republici Hrvatskoj je 2008. godine od moždanog udara umrlo 5 031 osoba, što iznosi 9,6% ukupnog mortaliteta. Od toga je bilo 59,7% žena i 40,3% muškaraca. Opća stopa mortaliteta iznosila je 113,4/100 000 stanovnika<sup>27</sup>. Dobno specifične stope mortaliteta rastu s dobi i za sve dobne skupine su više u muškaraca nego u žena, a u dobi od 70 i više godina stope smrtnosti u žena približavaju se onima u muškaraca. Međutim, značajno veći broj žena starije dobi uzrokuje višu stopu u žena. Stopa mortaliteta od moždanog udara neprestano je oscilirala do 2000. godine, kada je konačno počela bilježiti pad. Trend pada mortaliteta osobito je izražen u dobnoj skupini 0-64. U odnosu na 1990. godinu pad mortaliteta u toj dobnoj skupini iznosi 44,8% (1990. godine 34,6, a 2008. godine 19,1/100 000).<sup>27</sup> Na temelju praćenja epidemioloških pokazatelja provode se organizacija i unaprjeđenje sustava za liječenje i prevenciju moždanog udara. Krajnji rezultat takvih mjera trebao bi dovesti do pada morbiditeta i mortaliteta od moždanog udara te smanjenja onesposobljenosti oboljelih.

### 3.2.5. Moždani udar – javnozdravstveni problem

Moždani udar je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu. Svake godine približno 17 milijuna ljudi doživi moždani udar, a 6 milijuna ljudi umre od njegovih posljedica. Svake dvije sekunde netko u svijetu doživi moždani udar, a svakih šest sekundi jedna osoba umre od moždanog udara. U dvije trećine bolesnika koji su doživjeli moždani udar ostane određeni stupanj onesposobljenosti. Prema tome, moždani udar vodeći je uzrok onesposobljenosti u odrasloj dobi, drugi vodeći uzrok smrti u svijetu, treći u zemljama zapadne Europe, a prvi uzrok smrtnosti i invaliditeta u Hrvatskoj. Zbog starenja populacije, procijenjeno je da će 2020. godine moždani udar biti vodeći uzrok gubitka zdravih godina života.<sup>28</sup> Nakon moždanog udara trećina se oboljelih oporavi do potpune samostalnosti, dok u trećine kao posljedica ostaje trajna invalidnost, a trećina bolesnika umre. Kao takav zahtijeva velike troškove liječenja. Od moždanog udara stradaju tijelo, um i osjećaji, pa u oporavku osim samog bolesnika važnu ulogu imaju i medicinski tim, obitelj i okolina.



## 4. DEBLJINA KAO RIZIK ZA MOŽDANI UDAR

Povezanost debljine i kardiovaskularnih bolesti je neosporna. Mnoga su istraživanja pokazala povezanost debljine s koronarnom srčanom bolešću, no znatno manji broj istraživanja potvrđuje povezanost debljine i moždanog udara. Razlog tome definitivno nije upitna povezanost debljine i moždanog udara, nego jednostavno manji broj takvih studija. Debljina je rizični čimbenik za razvoj moždanog udara. Povezana je sa stilom života i kao takva čimbenik je rizika na koji se može utjecati. Dugoročne prospektivne studije pokazale su da je abdominalni tip debljine, izražen omjerom struk-bokovi, jače povezana s kardiovaskularnim bolestima nego ITM.<sup>29</sup> Dokazana je i jača povezanost omjera struk-bokovi s nastankom ishemijskog moždanog udara, nego povezanost ITM s istim.<sup>4</sup> Kako bi se dokazala povezanost distribucije masnog tkiva na razvoj moždanog udara i TIA-e, u Mannheimu, Njemačka, je u razdoblju od početka veljače 2005. do kraja siječnja 2006. godine provedeno istraživanje slučaj-kontrola. Istraživanje je evaluiralo prediktivnu vrijednost različitih markera debljine i abdominalne masti za razvoj moždanog udara i TIA-e. Tri različita statistička pristupa pokazala su da su određeni markeri abdominalne debljine superiorniji ITM-u. Dokazano je da omjer struka i bokova ima najjaču prediktivnu vrijednost u bolesnika s cerebrovaskularnom bolešću.<sup>30</sup>

Rezultati istraživanja debljine kao rizičnog faktora za nastanak hemoragijskog moždanog udara su nedosljedni. Dok neke studije pokazuju da nema povezanosti između povišenog ITM-a i hemoragijskog moždanog udara,<sup>31</sup> neke ukazuju da postoji negativna povezanost,<sup>32</sup> dok neke govore u prilog pozitivnoj povezanost.<sup>33</sup> Istraživanje provedeno u Mannheimu, Njemačka, je pokazalo da postoji čvrsta povezanost abdominalnih markera debljine i ishemijskog, odnosno hemoragijskog moždanog udara ili TIA-e u oba spola.<sup>30</sup> Postoje mnogi mehanizmi kojima bismo mogli objasniti povezanost debljine s nastankom moždanog udara. Debljina može djelovati kao neposredni uzrok, odnosno primarni čimbenik rizika, ali može djelovati i posredno, udružena sa sekundarnim čimbenicima rizika.

### 4.1. Debljina kao primarni čimbenik rizika

Neposredni utjecaj debljine na nastanak moždanog udara određen je upalnim djelovanjem prekomjernog masnog tkiva. Upalna stanja mogu potaknuti razvoj ateroskleroze i tromboze povećavajući plazmatske koncentracije fibrinogena, leukocita, čimbenika zgrušavanja i citokina, te mijenjajući metabolizam i funkciju endotelnih stanica i monocitnih makrofaga. To vodi otežanom protjecanju krvi i povećava rizik od začepljenja krvnih žila. Povišene vrijednosti C – reaktivnog proteina u plazmi (CRP), neovisno o drugim rizičnim

čimbenicima, značajno povećavaju rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara i TIA-e.<sup>5</sup> Masno tkivo važan je regulator upalne reakcije, koagulacije i fibrinolize. Ono proizvodi upalne citokine, kao što su čimbenik nekroze tumora  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), interleukin 1 (IL-1) i interleukin 6 (IL-6) te se smatra važnim izvorom bazalne proizvodnje IL-6 koji je glavni stimulator proizvodnje CRP-a u jetri. Povišene vrijednosti CRP-a koje se nalaze ne samo u plazmi debelih ljudi nego i pušača, te ljudi s abnormalnom fibrinolitičkom aktivnošću imaju i prognostičku vrijednost. On je pokazatelj postojeće sistemske upale i još uvijek nedovoljno istražen pokazatelj aterotrombotskog zbivanja. Akutni ishemijski moždani udar potiče upalnu reakciju što dodatno povećava razinu CRP-a koji potiče upalnu reakciju, važnu u patofiziologiji ishemijskog moždanog udara. Ishemija mozga je okidač upalnog odgovora karakteriziranog aktivacijom i otpuštanjem proteina akutne faze upale i citokina. Upalni odgovor može početi unutar dva sata od moždanog udara i trajati danima zbog čega može dovesti do oštećenja mozga i u tim ranim fazama. Visoke vrijednosti CRP-a (>7mg/L) dovode se u vezu s lošim ishodom zato što oštećuju tkiva. Zbog toga se smatra neovisnim prognostičkim čimbenikom za loš ishod unutar tri mjeseca od nastanka ishemijskog moždanog udara.<sup>34</sup>

Osim što prekomjerno nakupljanje masnog tkiva ima proupalni učinak, te na taj način potiče nastanak moždanog udara, ono ima i neurodegenerativni učinak. Rezultati istraživanja provedenih na animalnom uzorku potvrđuju da je debljina rizični čimbenik za kemijsku i bolešću iduciranu neurodegeneraciju. Smatra se da u pozadini neurotoksičnosti leže smanjena razina ATP-a i povećana sklonost oksidativnom stresu.<sup>35</sup>

## **4.2. Debljina udružena sa drugim čimbenicima rizika**

Debljina sa sobom nosi komplikacije koje su ujedno i rizični čimbenici za nastanak moždanog udara. U te komplikacije, odnosno rizične čimbenike ubrajamo hipertenziju, dislipidemiju, šećernu bolest tipa 2, metabolički sindrom, koronarnu srčanu bolest, srčane aritmije, osobitno fibrilaciju atrijsku, migrenu i apneju tijekom spavanja.

### **4.2.1. Debljina – hipertenzija – moždani udar**

Debljina je jedan od uzroka povišenog krvnog tlaka zbog čega se pri liječenju hipertenzije polazi od smanjenja tjelesne mase i promjene životnih navika. Poznato je da održavanje tjelesne mase optimalnom (ITM 18,50 - 24,99 kg/m<sup>2</sup>) smanjuje krvni tlak 5-20 mmHg. Rezultati Tromso studije provedene u Norveškoj pokazuju da debljina znatno više

doprinosi povišenju tlaka u žena nego u muškaraca.<sup>36</sup> Također, rizik od razvoja povišenog tlaka veći je u debelih osoba s pretežno abdominalnim tipom debljine u odnosu na osobe kod kojih je suvišno masno tkivo raspoređeno u predio bedara.

Debljina povisuje apsorpciju natrija u bubrezima i narušava tlačnu natrijurezu aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteron sustava, simpatičkog sustava i izmijenjenim funkcioniranjem intrarenalnih fizičkih snaga. Tlačna natrijureza je kompenzatorni mehanizam za održavanje krvnog tlaka optimalnim. Uz to, debljina dovodi do značajnih strukturnih promjena u bubrezima koje mogu uzrokovati gubitak funkcije nefrona, dodatan porast tlaka i ozbiljno oštećenje bubrega. Debljina je odgovorna za nastanak endotelne disfunkcije, jednog od glavnih mehanizama nastanka hipertenzije. Osobe s ITM  $\geq 30,00$  kg/m<sup>2</sup> pokazuju slabu vazodilataciju kao odgovor na djelovanje vazodilatatora i smanjeno kapilarno punjenje kao odgovor na reaktivnu hiperemiju i naprezanje.

Hipertenzija je najčešći i glavni čimbenik rizika za nastanak moždanog udara. Svako povišenje sistoličkog tlaka za 10 mmHg i/ili dijastoličkog za 5 mmHg ima za posljedicu veći rizik moždanog udara za 30%, odnosno 20%. Teška i dugotrajna hipertenzija osim što oštećuje cerebrovaskularni sustav, narušava i funkciju kardiovaskularnog sustava, te bubrega povisujući rizik za moždani udar, koronarnu srčanu bolest, infarkt miokarda te bubrežno zatajenje. Oštećenja nastaju zbog razvoja generalizirane arterioskleroze i ubrzanja aterogeneze. Arterioskleroza je karakterizirana hipertrofijom, hiperplazijom i hijalinizacijom tunike medije krvnih žila, što je posebno izraženo u malim arteriolama, osobito u bubrezima i očima. U bubrezima takve promjene sužuju lumen arteriola zbog čega raste ukupni periferni otpor pa krvni tlak dodatno raste. Liječenje hipertenzije znatno smanjuje rizik za moždani udar, zbog čega ju je nužno ne samo liječiti, nego i održavati arterijski tlak u vrijednostima do 140/90 mmHg. Ukoliko je prisutan i neki drugi čimbenik rizika, poput šećerne bolesti, potrebno je krvni tlak održavati nižim od 130/80 mmHg. U studiji Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) pokazalo se da liječenje izolirane sistoličke hipertenzije u osoba starijih od 60 godina dovodi do smanjenja učestalosti moždanog udara za 36%.<sup>37</sup>

#### 4.2.2. Debljina – dislipidemija – moždani udar

Dislipidemija obuhvaća širok spektar promjena lipida, međutim, pod tim pojmom najčešće podrazumijevamo povišene vrijednosti kolesterola i/ili triglicerida u plazmi, odnosno snižene vrijednosti kolesterola visoke gustoće (HDL-kolesterola) koje pogoduju razvoju ateroskleroze. Uzroci dislipidemije mogu biti primarni i sekundarni. Primarne, odnosno

genetski uvjetovane dislipidemije najčešće su prisutne u djece, a posljedica su jedne ili više mutacija gena odgovornih za metabolizam lipida. Debljina, prehrana bogata zasićenim masnim kiselinama, sjedilački način života, konzumacija alkohola, šećerna bolest tipa 2, bolesti jetre, kronična bubrežna bolest i hipotireoza samo su neki od uzroka sekundarne dislipidemije.

Dislipidemija u debljini razvija se ubrzano, a sastoji se od povišenih vrijednosti triglicerida, slobodnih masnih kiselina (SMK) i kolesterola niske gustoće (LDL-kolesterola) te snižene vrijednosti HDL-kolesterola i njegovom disfunkcijom. Patofiziologija dislipidemije je multifaktorska. Uključuje povećanu sintezu kolesterola vrlo niske gustoće (VLDL-kolesterola) u jetri, smanjenu lipolizu cirkulirajućih triglicerida, narušeno „hvatanje“ SMK, povećan protok SMK iz adipocita u jetru i druga tkiva, i stvaranje LDL-kolesterola. Hiperkolestolemija i dislipidemija čimbenici su rizika za nastanak aterosklerotičnog plaka, koji je temelj patofiziologije tromboembolijskog moždanog udara. Ishodište aterosklerotičnog plaka može biti u srcu, aterosklerotično promijenjenoj aorti, karotidnim ili u moždanim arterijama. Procesom su najčešće zahvaćene srednje bazilarne arterije, polazište i distalni dio vertebralne arterije, proksimalni segment srednje cerebralne arterije, intrakranijalni dio unutarnje karotidne arterije i bifurkacije arterija. Ipak, patoanatomska istraživanja su pokazala da se aterosklerotične promijene na aorti i koronarnim arterijama pojavljuju prije onih na moždanim arterijama. Uznapredovala ateroskleroza aorte bitan je uzročnik moždanog udara, koji može nastati unatoč relativno očuvanim krvnim žilama mozga. Veza između povišene razine kolesterola u plazmi i njegovog utjecaja na razvoj moždanog udara dugo je bila sporna, sve dok moždani udar nije bio klasificiran kao ishemijski ili hemoragijski. Za razliku od prethodnih istraživanja koja nisu pokazivala bitnu vezu između razine kolesterola u plazmi i incidencije moždanog udara, istraživanje the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), koje je obuhvatilo 350 977 muškaraca u dobi između 35 i 57 godina, pokazalo je jasnu vezu. Utvrđeno je da se rizik za razvoj ishemijskog moždanog udara povećava linearno s porastom razine ukupnog kolesterola u plazmi. S druge strane, bolesnici s nižom razinom ukupnog kolesterola u plazmi imali su veći rizik za razvoj hemoragijskog moždanog udara.<sup>38</sup> I noviji podatci govore u prilog vezi između hiperlipidemije i ishemijskog moždanog udara. Razine ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida u plazmi značajno su više, a razina HDL-kolesterola u plazmi niža u bolesnika s aterotrombotičkim moždanim udarom. Osim što je utvrđena povezanost niske razine HDL-kolesterola i ishemijskog moždanog udara, utvrđeno je da povišene vrijednosti HDL-kolesterola imaju neovisni protektivni učinak. Protektivni učinak dokazan je i u ljudi starije dobi, te kod ljudi različitih rasa i etničke pripadnosti. U istraživanju Bezafibrate Infarction Prevention Trial utvrđena je važnost povišene razine triglicerida u plazmi kao pretkazatelja moždanog udara. Povećanje razine triglicerida u plazmi u vrijednosti od 1 mmol/L, povećava

relativni rizik od moždanog udara za 1,12. Iako su mnoga istraživanja i meta-analize utvrdile da su povišene vrijednosti triglicerida povezane s rizikom za moždani udar, ovo istraživanje je utvrdilo da povišeni trigliceridi predstavljaju neovisni čimbenik rizika za nastanak moždanog udara ili TIA-e, bez obzira na dob, spol, komorbiditet, vrijednosti kolesterola, te protektivni učinak povišenih vrijednosti HDL-kolesterola.<sup>39</sup>

#### 4.2.3. Debljina – šećerna bolest tipa 2 – moždani udar

Šećerna bolest (dijabetes) je skupina metaboličkih bolesti sa zajedničkom značajkom hiperglikemije zbog poremećaja izlučivanja inzulina. Postoji više vrsta te bolesti: šećerna bolest tipa 1, šećerna bolest tipa 2, šećerna bolest u trudnoći (gestacijski dijabetes) i drugi. Šećerna bolest tipa 2 je najučestalija od svih tipova i čini 95% svih šećernih bolesti. Karakterizirana je smanjenim izlučivanjem inzulina, rezistencijom perifernih tkiva na inzulin i povećanim stvaranjem glukoze u jetri. Dok je tip 1 bolesti posljedica imunog ili idiopatskog uništenja beta Langerhansovih otočića gušterače, šećerna bolest tipa 2 je bolest stila života. Iako važnu ulogu u nastanku šećerne bolesti tipa 2 ima genetika, najvažniji čimbenik rizika je debljina. Ona povećava metaboličke zahtjeve i pridonosi nastanku bolesti. Nastanak šećerne bolesti povezan je i s prekomjernom tjelesnom masom, nezdravom prehranom, manjkom tjelesne aktivnosti, hipertenzijom i dislipidemijom. Osim što povećava metaboličke zahtjeve, debljina ima proupalno djelovanje. Koncentracija upalnih medijatora, poput TNF- $\alpha$  i IL-6, povećana je u stanju inzulinske rezistencije koja se javlja kod šećerne bolesti tipa 2, ali i kod debljine. U patogenezi upale sudjeluju oksidativni stres kojeg uzrokuju glukoza i unos makronutrijenata, te interferencija proupalnih medijatora s djelovanjem inzulina što rezultira potiskivanjem signalnog puta inzulina.

Glukoza i unos makronutrijenata uzrokuju nastanak oksidativnog stresa i upalnih promjena na staničnoj i molekularnoj razini. Navedene se promjene pojavljuju već unutar tri sata od unosa šećera, odnosno četiri sata od unosa mješovite „brze hrane“. S druge strane, prehrambena ograničenja kod osoba s ITM  $\geq 30,00$  kg/m<sup>2</sup> u kratkom periodu, od svega nekoliko tjedana, dovode do značajnog smanjenja oksidativnog stresa. Potiskivanje signalnog puta inzulina potiče razvoj upale jer se gubi njegov protuupalni učinak. Naime, sasvim mala doza inzulina reducira razinu reaktivnih molekula kisika čije nakupljanje uzrokuje oksidativni stres i pospješuje upalu.

Šećerna bolest sa sobom nosi brojne komplikacije, akutne i kronične, vaskularne i nevaskularne, mikroangiopatske i makroangiopatske. Akutne komplikacije su dijabetička ketoacidoza i koma, hiperosmolarna koma, laktacidoza i hipoglikemijska koma. Kronične

komplikacije obuhvaćaju širi spektar bolesti poput neuropatije, nefropatije, retinopatije, koronarne arterijske bolesti, cerebrovaskularne bolesti, te bolesti perifernih krvnih žila. U mehanizmu nastanka kroničnih komplikacija sudjeluju glikoziranje serumskih i tkivnih bjelančevina, stvaranje superoksida koji pridonosi nastanku oksidativnog stresa, aktiviranje proteinske kinaze C koja povećava permeabilnost krvnih žila i uzrokuje disfunkciju endotela, arterijske mikrotromboze te protrombotski i proupalni učinci hiperglikemije. Vodeći uzrok smrtnosti u oboljelih od šećerne bolesti je cerebrovaskularna bolest. U odnosu na opću populaciju, dijabetičari imaju 2-4 puta veći rizik za nastanak moždanog udara.<sup>40</sup> Neregulirana i nedovoljno regulirana šećerna bolest neovisni je čimbenik za nastanak moždanog udara, povezana sa zadebljanjem tunike intime i tunike medije krvnih žila. Ona uzrokuje i poremećaj metabolizma lipida te često ima hiperlipidemiju kao komorbiditet, što dovodi do aterosklerotičnih promjena u krvnim žilama odgovornih za nastanak moždanog udara.

#### 4.2.4. Debljina – metabolički sindrom – moždani udar

Prema definiciji National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) metabolički sindrom je definiran prisutnošću triju ili više rizičnih čimbenika odgovornih za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Prema NCEP ATP III, komponentne metaboličkog sindroma su: abdominalni tip debljine određen opsegom struka većim od 102 cm za muškarce, odnosno 88 cm za žene, vrijednosti triglicerida  $\geq 150$  mg/dL, vrijednosti HDL-kolesterola  $< 40$  mg/dL za muškarce i  $< 50$  mg/dL za žene, krvni tlak  $\geq 130/85$  mmHg, GUK  $\geq 110$  mg/dL.

Prevalencija metaboličkog sindroma vrlo je visoka i raste iz dana u dan. Otprilike četvrtina svjetskog stanovništva boluje od metaboličkog sindroma.<sup>41</sup> Ljudi s metaboličkim sindromom imaju tri puta veću vjerojatnost za obolijevanje od infarkta miokarda ili moždanog udara. To je potvrđeno u istraživanju The National Health and Nutrition Examination Survey u kojem je sudjelovalo 10 357 pacijenata. Prevalencija metaboličkog sindroma bila je znatno viša u pacijenata koji su u dosadašnjoj anamnezi imali moždani udar i iznosila je 43,5%, u odnosu na one koji nisu bolovali ni od kakve vaskularne bolesti u kojih je prevalencija iznosila 22,8%.<sup>42</sup> Povezanost metaboličkog sindroma i ishemijskog moždanog udara potvrđena je i u prospektivnom kohortnom istraživanju Northern Manhattan Study koje je obuhvaćalo 3 298 ljudi različite etničke pripadnosti. Rezultati istraživanja su pokazali da je više od 44% ispitanika doživjelo metabolički sindrom, s izraženom razlikom u prevalenciji po spolu. Naime, metabolički sindrom je bio prisutan u 48% žena i 38% muškaraca. Utvrđena je i razlika u prevalenciji metaboličkog sindroma u pojedinim etničkim skupinama. Najveća

prevalencija od 50% zabilježena je u Latinoamerikanaca, u odnosu na stanovništvo bijele i crne rase u kojih je prevalencija iznosila 39%, odnosno 37%. U Latinoamerikanaca su zabilježene i niže vrijednosti HDL-kolesterola, u odnosu na stanovništvo bijele i crne rase, dok su vrijednosti triglicerida bile povišene u Latinoamerikanaca, ali i u stanovnika bijele rase. Povećana prevalencija metaboličkog sindroma u žena tumači se povećanom sklonošću žena debljanju jer je upravo debljina smatra glavnim rizičnim čimbenikom za nastanak metaboličkog sindroma. Rezultati istraživanja su potvrdili da je metabolički sindrom značajno povezan s povećanim rizikom za nastanak moždanog udara, ali i drugim vaskularnim manifestacijama. Ljudi koji pate od metaboličkog sindroma imaju 50% veći rizik za nastanak moždanog udara, a 60% veći rizik za nastanak neke druge vaskularne bolesti.<sup>43</sup> Žene s metaboličkim sindromom imaju veći rizik za nastanak moždanog udara, u odnosu na muškarce, kao i Latinoamerikanci u odnosu na stanovništvo bijele i crne rase. Istraživanje procjenjuje se da bi se eliminacijom metaboličkog sindroma učestalost moždanog udara smanjila za 19% u općoj populaciji, za 30% kod žena i 35% kod Latinoamerikanaca.<sup>43</sup>

#### 4.2.5. Debljina – infarkt miokarda – moždani udar

Infarkt miokarda je nekroza nastala kao posljedica ishemije srčanog mišića. Ishemija miokarda nastaje zbog smanjenog protoka krvi kroz koronarne krvne žile. U većini slučajeva u podlozi ishemije nalazi se ateroskleroza, odnosno aterosklerotski promijenjene koronarne žile. Aterosklerotski plak može biti stabilan i nestabilan, a za nastanak ishemije odgovorni su nestabilni plakovi koji su skloni rupturi. Rupturom i razdiranjem plak biva izložen trombogenom sadržaju koji aktivira trombocite i koagulacijsku kaskadu te na taj način dovodi do stvaranja tromba koji je odgovoran za opstrukciju krvne žile. Čak i plakovi koji uzrokuju minimalnu opstrukciju mogu rupturirati i uzrokovati trombozu. U rijetkim situacijama infarkt nastaje kao posljedica embolije koronarne arterije ili kao posljedica vazospazma uzrokovanog kokainom ili nekom drugom vazospastičnom tvari. Debljina, osobito abdominalni tip, je važan kardiovaskularni čimbenik rizika i kao takva ima veliki utjecaj na nastanak infarkta miokarda. Osim što uzrokuje dislipidemiju koja vodi nastanku ateroskleroze, odgovorna je i za nastanak hipertenzije te šećerne bolesti tipa 2. Prema tome, važnost debljine je u njezinom djelovanju na druge kardiovaskularne čimbenike rizika. Brojna su istraživanja pokazala povezanost između antropometrijskih pokazatelja debljine i nastanka akutnog koronarnog sindroma, koji uključuje infarkt miokarda, ali i stabilnu te nestabilnu anginu pektoris. Najvažniji antropometrijski pokazatelji debljine su indeks tjelesne mase, opseg struka, omjer struka i bokova, a mnoga istraživanja ističu superiornost opsega

struka i omjera struka i bokova nad indeksom tjelesne mase u procjeni rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti.<sup>29</sup>

Unatoč činjenici da su debeli ljudi i ljudi s prekomjernom tjelesnom masom skloniji nastanku kardiovaskularnih incidenata, u odnosu na ljude normalne tjelesne mase, postoje istraživanja koja govore u prilog kontroverznom benefitu prekomjerne tjelesne mase i pretilosti na preživljavanje nakon infarkta miokarda.<sup>44</sup> U Njemačkoj je provedeno istraživanje na temelju podataka iz registra za infarkt miokarda koje je potvrdilo da pacijenti oboljeli od akutnog infarkta miokarda, ukoliko ne pate od šećerne bolesti, uživaju protektivni učinak prekomjerne tjelesne mase i debljine. Za razliku od njih, pacijenti s akutnim infarktom miokarda i šećernom bolešću kao komorbiditetom, lišeni su protektivnog učinka prekomjerne tjelesne mase i debljine.<sup>45</sup> S druge strane, u istraživanju utjecaja indeksa tjelesne mase na ishod pacijenata podvrgnutih kardijalnoj kirurgiji, nije utvrđen protektivni učinak debljine, niti prekomjerne tjelesne mase. Utvrđena je veća učestalost perioperativnog infarkta miokarda i septicemije kod pacijenata s debljinom.<sup>46</sup> Također je utvrđena lošija oksigenacija, ali bolji nutritivni status i više vrijednosti albumina. Istraživanje navodi bolje jednogodišnje preživljenje pacijenata s prekomjernom tjelesnom masom, ali ne podržava koncept „paradoksa debljine“.<sup>46</sup>

Infarkt miokarda poznati je rizični čimbenik za nastanak moždanog udara. Incidencija nastanka moždanog udara, nakon akutnog infarkta miokarda iznosi 14,5 ishemijskih moždanih udara na 1000 infarkta miokarda. Istraživanje je pokazalo da će za vrijeme hospitalizacije incidencija moždanog udara iznositi 11,1/1000, u prvih mjesec dana 12,2/1000, a u prvoj godini 21,4/1000.<sup>47</sup>

Veza akutnog infarkta miokarda i moždanog udara je multifaktorska. To je shvaćanje opće prihvaćeno, a odnosi se na spoznaju da starija životna dob, dosadašnji moždani udari, šećerna bolest tipa 2, hipertenzija, postojanje velikih akinetičkih segmenata miokarda sa ili bez tromba u ventrikulu, značajno povećavaju rizik za nastanak moždanog udara. Osim toga, važnu ulogu ima i upalni odgovor jer upala krhkih aterosklerotičnih plakova pridonosi razvoju akutnog koronarnog sindroma, a takav plak može doprijeti do drugih vaskularnih ležišta, kao što je slučaj kod plakova karotidnih arterija. Upalni odgovor karakteriziran povišenim vrijednostima CRP-a, inducira trombogeno djelovanje koje može biti odgovorno za nastanak moždanog udara. Zbog toga rana koronarna revaskularizacija smanjuje upalni odgovor, a time i rizik za nastanak moždanog udara.



#### 4.2.6. Debljina – fibrilacija atriya – moždani udar

Fibrilacija atriya je supraventrikularna aritmija koju karakterizira disorganizacija atrijske električne aktivnosti. Obilježena je kaotičnim kružnim lutanjem mnogostrukih malih valova kroz atriya. Nerijetko se uzrok fibrilacije atriya nalazi u nekom od ektopičnih žarišta. Obično su ektopična žarišta lokalizirana u plućnim venama. U fibrilaciji atriya izostaje kontrakcija atriya, zbog čega atrioventrikulski provodni sustav biva zasut mnoštvom električnih impulsa. To rezultira neusklađenim prijenosom impulsa i nepravilnim ritmom ventrikula, obično u rasponu frekvencija tahikardije. Fibrilaciju atriya mogu uzrokovati arterijska hipertenzija, šećerna bolest, koronarna srčana bolest, bolesti zalistaka, kongenitalne srčane bolesti, hipertireoza i plućne bolesti. Također može nastati kao posljedica prekomjerne konzumacije alkohola i droga te kao posljedica intratorakalnih kirurških zahvata. U trećini slučajeva nastaje u zdravom srcu i tada se govori o izoliranoj fibrilaciji atriya. Fibrilacija atriya je jedna od najčešćih aritmija u kliničkoj praksi. Procjenjuje se da njena prevalencija u općoj populaciji iznosi oko 0,4% s tendencijom povećanja prevalencije s dobi. Isto vrijedi i za incidenciju koja je viša od 1,5% godišnje u žena starijih od 80 godine i viša od 2% u muškaraca starijih od 80 godina.<sup>48</sup>

Debljina nije samo kardiovaskularni čimbenik rizika, ona povećava rizik od iznenadne srčane smrti i kardiogenih aritmija. Ovdje se osobito ističe fibrilacija atriya i utjecaj redukcije tjelesne mase na smanjenje učestalosti fibrilacije atriya u pretilih osoba. Fibrilacija atriya je često povezana s prekomjernom tjelesnom masom i debljinom, tako da osobe s debljinom pokazuju ne samo veću incidenciju i prevalenciju fibrilacije atriya, nego i jakost te progresiju, u odnosu na populaciju s normalnom tjelesnom masom.<sup>49</sup> Jedan od mehanizama kojim se nastoji objasniti povezanost debljine i fibrilacije atriya je upala. To proizlazi iz istraživanja koja su potvrdila da je CRP povišen kod ljudi s perzistentnom fibrilacijom atriya u usporedbi s onima koji imaju paroksizmalnu fibrilaciju atriya i sugerira na povezanost upale i fibrilacije atriya. Osim toga, postoji povezanost između količine epikardnog masnog tkiva i patogeneze fibrilacije atriya, a epikardno masno tkivo je u uskoj svezi s vicerelnim masnim tkivom, indikatorom kardiovaskularnih incidenata. Učinak epikardnog masnog tkiva je posredovan skupinom citokina koje proizvode adipociti, adipocitokina, koji posjeduju proupalna, protuupalna i vazoaktivna svojstva te sudjeluju u patogenezi mnogih kardiovaskularnih bolesti. Adiponektin i rezistin su adipocitokini povezani s fibrilacijom atriya, ali i inzulinskom rezistencijom.

Na povezanost debljine i fibrilacije atriya ukazuju istraživanja provedena u svrhu dokazivanja prediktivne vrijednosti antropometrijskih mjera debljine za nastanak iste. Jedno od takvih istraživanja je Swedish prospective cohort study koje je ukazalo na povezanost

povišene tjelesne mase, visine, opsega struka, ITM-a i fibrilacije atrijske. Također je utvrđeno da debljina definirana samo povećanim opsegom struka nije povezana s rizikom za nastanak fibrilacije atrijske, osim ako joj nije pridružena neka od komponenti metaboličkog sindroma.<sup>50</sup> U zaključku istraživanja stoji da pretili osobe imaju povećan rizik za nastanak fibrilacije atrijske, neovisno o prisutnosti metaboličkog sindroma, dok osobe s prekomjernom tjelesnom masom imaju povećan rizik za nastanak fibrilacije atrijske samo uz prisutnost metaboličkog sindroma.

Fibrilacija atrijske je jedan od najznačajnijih neovisnih čimbenika rizika za nastanak moždanog udara. Fibrilacija atrijske povisuje učestalost moždanog udara za otprilike pet puta. Smatra se da oko 20% uzroka moždanih udara nastaje kao posljedica kardioembolijskih incidenata, a barem polovina toga je uzrokovana fibrilacijom atrijske.<sup>48</sup> U čimbenike rizika s najvećim relativnim rizikom za moždani udar u bolesnika s fibrilacijom atrijske ubrajamo prethodni moždani udar ili TIA-u, šećernu bolest, arterijsku hipertenziju, koronarnu srčanu bolest, zatajenje srca i/ili reduciranu funkciju lijeve klijetke te dob iznad 65 godina. U usporedbi s ostalim čimbenicima rizika za nastanak moždanog udara, fibrilacija atrijske ima najveći relativni rizik, ali i najveće preventivne mogućnosti.<sup>48</sup> Postoje tri osnovna mehanizma za nastanak tromboembolijskog moždanog udara, a to su stvaranje tromba u srcu zbog usporavanja protoka ili promjena endokarda, stvaranje tromba na srčanim zaliscima i postojanje desno-lijevog pretoka koji omogućuje paradoksalni prolazak tromba iz venske u arterijsku cirkulaciju.<sup>48</sup> Tromb se najčešće stvara u povećanom lijevom atriju, osobito u njegovoj aurikuli, međudjelovanjem krvne staze, oštećenog endotela te prokoagulantnih čimbenika iz krvi. U zadnje vrijeme razvijeno je više ocjenskih ljestvica za procjenu rizika za tromboemboliju kod fibrilacije atrijske i posljedični moždani udar. Najprimjenjivija je CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ocjenska ljestvica za stratifikaciju rizika za moždani udar pri nevalvularnoj fibrilaciji atrijske kojom se procjenjuje godišnji rizik za moždani udar. Shema bodovanja se računa tako da se dodjeljuje 1 bod za kongestivno zatajenje srca, arterijsku hipertenziju, dob između 64 i 75 godina, šećernu bolest i ženski spol, a 2 boda se dodjeljuju za dob iznad 75 godina te ukoliko je pacijent imao moždani udar, TIA-u ili sistemnu emboliju u dosadašnjoj anamnezi. Osim što služi za procjenu rizika za nastanak moždanog udara pri nevalvularnoj fibrilaciji atrijske, može biti pogodna i za određivanje terapije.

#### 4.2.7. Debljina – migrena – moždani udar

Migrena je najčešća vrsta glavobolje koja se javlja periodično. Kroničnog je tijeka, a zajedno s cluster glavoboljom i glavoboljom tenzijskog tipa, pripada u skupinu primarnih glavobolja. Simptomi u pravilu traju 4 do 72 sata i mogu biti iznimno jaki. Bol je najčešće

jednostrana, pulsirajuća i pogoršava se s fizičkom aktivnošću. Praćena je autonomnim simptomima poput mučnine, osjetljivosti na svjetlo, zvuk i mirise. Kod pojedinih pacijenata javljaju se žarišni neurološki ispadi, obično neposredno prije glavobolje. Brojni čimbenici utječu na sklonost pojedinca migrenskoj glavobolji poput genetskih čimbenika, pomanjkanja magnezija, povišene koncentracije ekscitatornih aminokiselina – glutamata i aspartata, neurofizioloških čimbenika, smanjenja koncentracije dopamina uz hipersenzibilnost dopaminskih receptora i smanjene funkcije kontrole puta boli. U zadnje vrijeme migrena se sve više povezuje s debljinom. Većina istraživanja provedenih na općoj populaciji generativne dobi ukazuju na značajnu povezanost debljine i migrene. Prvo takvo istraživanje koje je ukazalo na povezanost debljine i bilo koje vrste glavobolje, bilo je presječno istraživanje koje je proveo Brown sa suradnicima, u Australiji 2000. godine. U istraživanje je bilo uključeno 14 000 žena u dobi od 18 do 23 godina. Rezultati istraživanja su pokazali da pretile žene imaju 47% veću vjerojatnost za razvoj migrene ili druge vrste glavobolje, u odnosu na žene normalne tjelesne mase. Kasnije provedena istraživanja su također potvrdila povezanost debljine i migrene u osoba reproduktivne dobi,<sup>51</sup> a opovrgnula povezanost debljine i migrene u osoba perireproduktivne i postreproduktivne dobi. U presječnom istraživanju koje su proveli Ford i suradnici, 2008. godine, po prvi put je predviđena povezanost migrene i debljine definirane povišenim ITM-om. Rezultati su pokazali da su sudionici istraživanja sa ITM  $\geq 30,00$  kg/m<sup>2</sup> imaju 37% veći rizik za nastanak migrene ili neke druge vrste glavobolje u odnosu na sudionike normalne tjelesne mase.<sup>51</sup> Kasnija su istraživanja, također, potvrdila povezanost debljine i migrene i procijenila da debljina povećava rizik za nastanak migrene za 40-80% s naglaskom na reproduktivnoj dobi u kojoj je taj rizik najizraženiji.<sup>52</sup> Osim dobi, važan rizični faktor za nastanak migrene je ženski spol.

Prava etiologija i patogeneza migrene još uvijek su nepoznate. Poznati su brojni rizični čimbenici koji utječu na sklonost razvoju migrene i okidači, odnosno provocirajući čimbenici za nastanak napadaja migrene, ali sam mehanizam nastanka još uvijek nije poznat, kao ni poveznica između debljine i nastanka migrene. Poznato je da debljina i migrena imaju neke centralne i periferne mehanizme koji se preklapaju, a koji bi mogli pridonositi njihovoj vezi. Primjer takvog preklapanja su događaji u hipotalamusu, u kojem se nalazi centar za regulaciju unosa hrane, i koji je odgovoran za promjene koje se događaju za vrijeme napadaja migrene poput izrazite gladi, poremećaja raspoloženja i spavanja. Na preklapanje perifernih mehanizama regulacije debljine i migrene vidi se na primjeru proupalnih citokina. Poznato je da gomilanje masnog tkiva dovodi do povećane proizvodnje proupalnih citokina, poput IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , dok je manje poznato da je razina tih istih citokina povišena i za vrijeme napadaja migrene.

Oko povezanosti migrene i moždanog udara postoje podvojena mišljenja. Neki je smatraju neovisnim čimbenikom rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara u mlađoj životnoj dobi, dok drugi smatraju da se radi o dva neovisna klinička entiteta koji imaju vaskulopatiju kao zajednički patološki mehanizam. Bez obzira na dvojbe, metaanaliza 11 klinički kontroliranih studija i 3 kohortne studije pokazala je da je rizik za moždani udar povećan u osoba s migrenom. Povećan rizik za nastanak moždanog udara izražen je bez obzira da li je riječ o migreni sa ili bez aure. U migreni s aurom on iznosi 2,27 uz 95% CI, 1,61-3,19, a u migreni bez aure iznosi 1,83 uz 95% CI, 1,06-3,15.<sup>53</sup> Recentnija metaanaliza 13 klinički kontroliranih studija i 8 kohortnih studija pokazuje nešto veći rizik za migrenu s aurom koji iznosi 2,51 uz 95%CI, 1,52-4,14, u odnosu na migrenu bez aure u kojoj rizik iznosi 1,29 ; 95%CI, 0,81-2,06, što nije statistički značajan rezultat.<sup>54</sup> U prospektivnom kohortnom istraživanju Women's Health Study koja je uključivala 39 000 zdravih žena starijih od 45 godina utvrđeno je da žene koje pate od migrene s aurom imaju 1,7 puta veći rizik za nastanak moždanog udara u odnosu na žene koje ne pate od migrene. Povezanost migrene i moždanog udara pokazala su i istraživanja koja su uključivala osobe mlađe od 35 godina s naglaskom na veću učestalost moždanog udara u žena, neovisno o ostalim rizičnim čimbenicima za moždani udar.<sup>55</sup> Postoji više mehanizama koji u ljudi s migrenom mogu dovesti do moždanog udara. Jedan od njih je oligemija koja nastaje u auri i koja je odgovorna za mikrovaskularnu vazokonstrikciju i disrupciju krvno-moždane barijere. Međutim, ne mora svaka akutna oligemija dovesti do pojave moždanog udara. Za sada nema dokaza da se područje reduciranoga regionalnoga protoka u auri u mozgu poklapa s područjem ishemije u migrenoznom infarktu. Drugi važan mehanizam nastanka moždanog udara su vaskularne lezije. Naime, disekcija vratnih arterija koja je dokazani rizični čimbenik za ishemijski moždani udar, češća je u bolesnika s migrenom. Uz mehaničke lezije, u podlozi se vjerojatno nalazi i endotelna disfunkcija. Perzistirajući foramen ovale, važan rizični čimbenik za nastanak moždanog udara, znatno je češće prisutan u bolesnika koji pate od migrene s aurom. Osim toga, oba poremećaja karakterizira dominantno nasljeđivanje te postoji mogućnost da imaju zajedničku gensku podlogu. Hipertenzija, jedan od glavnih rizičnih čimbenika za nastanak moždanog udara, udružena s migrenom znatno povećava rizik za nastanak moždanog udara. Ženski spolni hormoni, također su važan rizični čimbenik za nastanak ishemijskog moždanog udara. Ukoliko žene koje pate od migrene s aurom uzimaju oralne kontraceptive značajno povećavaju rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara, za razliku od hemoragijskog moždanog udara. Rizik za ishemijski moždani udar povećava se s dobi žene, i biva osobito povišen u žena starijih od 35 godina. Još uvijek nisu otkriveni svi mehanizmi koji mogu biti poveznica između migrene i moždanog udara. Smatra se da migrena sama po sebi može izravno izazvati moždani udar što se viđa kod migrenoznog infarkta. Osim toga migrenozni napadaj narušava endotelnu funkciju, ili može biti udružena s

povećanom prevalencijom rizičnih čimbenika za nastanak moždanog udar te na taj način posredovati u njegovom nastanku. Lijekovi specifični za liječenje migrene, te genska podloga migrene i ishemijskih vaskularnih incidenata važni su u etiologiji moždanog udara kod ljudi s migrenom.

#### 4.2.8. Debljina – apneja tijekom spavanja – moždani udar

Apneja tijekom spavanja je povremeni prestanak disanja tijekom spavanja, u trajanju dužem od 10 sekundi. Praćena je brojnim komplikacijama, a može biti i po život opasno stanje. Postoje dvije, glavne vrste apneje, opstruktivna i centralna. Opstruktivna apneja za vrijeme spavanja (OSA – obstructive sleep apnea) je češći oblik, a nastaje kada se mišići mekog nepca, ždrijela, baze jezika i uvule opuste i povuku prema natrag u inspiriju te zapriječe ulaz zraka u dišne putove. Centralna apneja za vrijeme spavanja (CSA – central sleep apnea) rjeđi je oblik i obuhvaća heterogenu skupina stanja za koje su karakteristične promjene u centru za disanje ili smanjena mogućnost disanja bez opstrukcije dišnih putova. Pojavljuje se kada mozak ne šalje odgovarajuće signale mišićima koji su zaduženi za kontrolu disanja. Uzroci CSA-e su centralne lezije koje se najčešće nalaze u ljudi koji su doživjeli moždani udar, neuromišićne bolesti, encefalitis, Arnold-Chijarijeva malformacija, te deformacije prsnog koša. Nasuprot tome, uzroci OSA-e su debljina, povećani adenoidi ili tonzile, retrognacija, makroglosija i druge anatomske promjene koje dovode do stvaranja zapreke u gornjim dišnim putovima. Poznati faktori rizika za nastanak OSA-e su i postmenopausalni status, konzumacija alkohola ili sedativa.

Debljina se smatra glavnim faktorom rizika za razvoj i progresiju OSA-e. Prevalencija OSA-e u pacijenata s ITM  $\geq 30,00 \text{ kg/m}^2$  je gotovo dvostruko viša u odnosu na pacijente sa normalnom tjelesnom masom. Nadalje, pacijenti s blagom OSA-om koji dobiju 10% na svoju osnovnu masu imaju šest puta veći rizik za progresiju OSA-e, a ekvivalentan gubitak mase može dovesti do poboljšanja stanja.<sup>56</sup> Štoviše, veća prevalencija OSA-e u debelih osoba nije ograničena na odrasle osobe. Nedavni podaci pokazuju da djeca s ITM  $\geq 30,00 \text{ kg/m}^2$  imaju veću učestalost OSA-e u odnosu na djecu s normalnim ITM.<sup>57</sup> Debljina, osobitno abdominalni tip, povećavaju rizik za nastanak OSA-e povećavajući mehaničko opterećenje gornjih dišnih puteva i/ili smanjujući kompenzatorni neuromišićni odgovor. Ti učinci mogu biti posredovani i djelovanjem cirkulirajućih adipokina koji utječu na distribuciju masnog tkiva i aktivnost SŽS-a. Apneja tijekom spavanja je ozbiljno, po život opasno stanje. Prognoza bolesti ovisi o stupnju težine poremećaja, a u oboljelih postoji veliki rizik od nagle smrti zbog srčanih aritmija, infarkta miokarda ili moždanog udara. Poremećaji disanja za vrijeme spavanja, često su diganosticirani kod pacijenata s moždanim udarom. Čak 50-70% oboljelih od moždanog

udara boluje i od apneje tijekom spavanja.<sup>58</sup> To se tumači hemodinamskim, metaboličkim i hematološkim promjenama koje nastaju u apneji tijekom spavanja, a odgovorne su za smanjenje cerebralne perfuzije i pojačavanje koaguabilnosti. Osim pojačane koaguabilnosti koja se očituje pojačanom agregacijom trombocita i povećanom razinom plazmatskog fibrinogena, narušena je i cerebralna autoregulacija. Ljudi koji pate od apneje tijekom spavanja imaju i smanjene rezerve cerebralnih vazodilatatora, što onemogućava prilagodbu cerebralnih krvnih žila metaboličkim potrebama mozga.

## **5. Zahvale**

U prvom redu veliko hvala dugujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Sanji Musić Milanović na uloženom trudu i vremenu, te na podršci, savjetima i vodstvu u izradi ovog rada.

Zahvaljujem svim zaposlenicima Službe za promicanje zdravlja Zavoda za javno zdravstvo.

Zahvaljujem svim profesorima i asistentima na ugodnoj suradnji i stečenim znanjima.

Također, hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i neizmjernom razumijevanju za vrijeme studiranja.

## 6. Literatura:

1. World Health Organization. Fact sheet: obesity and overweight. Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> . Pristupljeno 29. veljače 2016.
2. Svjetski dan moždanog udara. Dostupno na: <http://www.stampar.hr/hr/svjetski-dan-mozdanog-udara-29-listopada-2014-ja-sam-zena-mozdani-udar-pogada-i-mene/> Pristupljeno 29. veljače 2016.
3. Bašić Kes V, Demarin V. Moždani udar. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
4. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P. Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. Arch Intern Med. 2007;167:1420-1427.
5. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. Stroke. 2001;32(11):2575-2579
6. Jelčić J. Debljina - Bolest stila života. Zagreb: Algoritam; 2014.
7. Rolls ET. Functions of the orbitofrontal and pregenual cingulate cortex in taste, olfaction, appetite and emotion. Acta Physiol Hung. 2008; 95(2):131-64
8. Monasta L, Batty GD, Cattano A, Lutje V, Ronfani L, Van Lenthe FJ, Brug J. Early life determinants of overweight and obesity: review of systematic reviews. Obes Rev. 2010; 11(10):695-708
9. Musić Milanović S, Erjavec K. Epidemiologija debljine u odrasloj populaciji Republike Hrvatske. U: Rukavina D, ur. Debljina - javnozdravstveni problem i medicinski izazov: zbornik radova sa Znanstvenog simpozija održanog 8. svibnja 2014. u Rijeci. Zagreb – Rijeka: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti. 2014. Str. 29-36.
10. OECD. Obesity Update 2014. Dostupno sa <http://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2014.pdf> Pristupljeno 14. ožujka 2016.
11. World Health Organisation. Global Health Observatory (GHO). Overweight. Dostupno s [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight\\_text/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/) . Pristupljeno 14. ožujka 2016.
12. World Health Organisation. Global Health Observatory (GHO). Overweight. [http://gamapserv.who.int/gho/interactive\\_charts/ncd/risk\\_factors/obesity/atlas.html](http://gamapserv.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/obesity/atlas.html) . Pristupljeno 14. ožujka 2016.
13. Sidorenkov O, Nilssen O, Grijbovski AM. Metabolic Syndrome in Russian Adults: associated factors and mortality from cardiovascular diseases and all causes. BMC Public Health. 2010; 10:582



14. Sehested TS, Hansen TW, Olsen MH et al. Measures of overweight and obesity and risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010; 17(4):486-90.
15. World Health Organisation. Cancer. Fact Sheet N°297.2015. February 2015. Dostupno sa: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> . Pristupljeno 10.travnja 2016.
16. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sacropenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11(6):693-700
17. World Health Organisation. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organisation; 2002. Dostupno s [http://www.who.int/whr/2002/en/whr02\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf) pristupljeno 16. ožujka 2016.
18. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of Life Lost Due to Obesity. *JAMA.* 2003; 289:187-93.
19. Lovrenčić-Huzjan A. Klasifikacija moždanog udara. Bašić Kes V, Demarin V i suradnici. *Moždani udar.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 20-26.
20. Malojčić B. Cerebrovaskularne bolesti. Brinar V i suradnici. *Neurologija za medicinare.* Zagreb. Medicinska naklada; 2009.
21. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S i sur. Stroke Incidence among white, black, and hispanic residents of an urban community the Northern Manhattan Stroke Study. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147(3): 259-268.
22. Kadojić D. Epidemiologija moždanog udara. Šesti kongres Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, Hrvatska 22-24.11.2012. Dostupno sa: <http://bib.irb.hr/prikazi-rad?lang=en&rad=606373> . Pristupljeno 16. ožujka 2016.
23. Kadojić D, Demarin V, Dikanović M, Lušić I, Titlić M, Tuškan-Mohar L. Incidencija moždanog udara i tranzitornih ishemijskih ataka u Hrvatskoj: rezultati multicentrične populacijske studije. *Liječ Vjesn.* 2007; 129:44
24. Zhang Y, Chapman AM, Plested M, Jackson D, Purroy F. The incidence, prevalence, and mortality of stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK and US: A literature review. Volume. 2012. Article ID 436125
25. Kadojić D, Katojić M, Dikanović M, Štenc-Bradavica I, Ivanović M, Dinjar K i sur. Prevalencija akutne cerebrovaskularne bolesti na području općine Bizovac u Osječko-baranjskoj županiji: rezultati populacijske vrata-do-vrata studije. *Acta Med Croatica.* 2007; 61(3):315-8

26. Ferrario MM, Veronesi G, Kuulasmaa K, Babak M, Chambless L, Salomaa V i sur. Social Inequalities in stroke mortality, incidence and case – fatality in Europe. *Stroke*. 2016; 47:A88
27. Kadojić D, Babuš V, Trkanjec Z, Kadojić M, Mihaljević I, Dikanović M. Mortality of cerebrovascular diseases in Croatia 1958-1997. *Coll Antropol*. 2005; 29(1):121-5
28. Jones SP, Jenkinson AJ, Leathley MJ, Watkins CL. Stroke knowledge and awareness: an integrative review of the evidence. *Age Ageing* 2010; 39(1):11-22
29. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P i sur. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005; 366:1640-1649.
30. Winter Y, Rohrmann S, Linseisen J, Lanczik O, Ringleb PA, Hebebrand J and Back T. Contribution of Obesity and Abdominal Fat Mass to Risk of Stroke and Transient Ischemic Attacks. *Stroke*. 2008; 3145-3151
31. Jood K, Jern C, Wilhelmsen L, Rosengren A. Body mass index in mid-life is associated with a first stroke in men: a prospective population study over 28 years. *Stroke*. 2004; 35:2764-2769
32. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW i sur. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA*. 1997;277:1539 –1545
33. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002; 162:2557-2562
34. H. M. den Hertog, J. A. van Rossum, H. B. van der Worp, H. M. A. van Gemert, R. de Jonge, P. J. Koudstaal, D. W. J. Dippel. C-reactive protein in the very early phase of acute ischemic stroke: association with poor outcome and death. *J Neurol*. 2009; 256 (12):2003-8.
35. Sriram K, Benkovic SA, Miller DB, O'Callaghan JP. Obesity exacerbates chemically induced neurodegeneration. *Neuroscience*. 2002; 115:1335-1346
36. Wilsgaard T, Schirmer H, Arnesen E. Impact of Body Weight on Blood Pressure With a Focus on Sex Differences. The Tromsø Study, 1986-1995. *Arch Intern Med*. 2010; 160(18):2847-2853
37. Perry HM Jr, Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM i sur. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types of strokes. The Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP). *JAMA* 2001; 284:465-71

38. Iso H, Jacobs DR, Jr., Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,799 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med.* 1989;320:904-10
39. Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation.* 2001;104:2892-7
40. National Stroke Association. 2013. Diabetes brochure. Dostupno sa: <http://www.stroke.org/sites/default/files/resources/DiabetesBrochure.pdf> . Pristupljeno 23. travnja 2016.
41. International diabetes federation. IDF worldwide definition of the metabolic syndrome. Dostupno sa <http://www.idf.org/metabolic-syndrome> . Pristupljeno 24. travnja 2016.
42. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004; 109:42-46
43. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV, Wright C, Giardina EGV, DiTullio MR, Homma S, Paik MC. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk, Northern Manhattan Study. *Am Heart Assoc.* 2008; 39:30-35
44. Bucholz EM, Rathore SS, Reid KJ, Jones PG, Chan PS, Rich MW, et al. Body mass indeks and mortality in acute myocardial infarction patients. *Am J Med.* 2012;125(8):796-803
45. Colombo MG, Meisinger C, Amann U, Heier M, von Scheidt W, Kuch B, Peters A, Kirchberger I. Association of obesity and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction with and without diabetes mellitus: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;18;14:24
46. Lopez-Delgado JC, Esteve F, Manes R, Torrado H, Carrio ML, Rodriguez-Castro D i sur. The influence of body mass indeks on outcomes in patients undergoing cardiac surgery: Does the obesity paradox really exist? *PLoS One.* 2015;17:10(3)
47. Witt BJ, Ballman KV, Brown RD Jr, Meverden RA, Jacobsen SJ, Roger VL. The incidence of stroke after myocardial infarction: a meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119(4):354
48. Bielen I, Budinčević H. Fibrilacija atrijsa i moždani udar. Bašić Kes V, Demarin V et al. *Moždani udar.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 176-193.
49. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(20):1565-72.

50. Nyström PK , Carlsson AC, Leander K, de Faire U, Hellenius ML, Gigante B. Obesity, metabolic syndrome and risk of atrial fibrillation: a Swedish, prospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127111.
51. Ford ES, Li C, Pearson WC, Zhao G, Strine TW, Mokdad AH. Body mass indeks and headaches: Findings from a national sample of US adults. *Cephalalgia*. 2008;28:1270-1276
52. Chai NC, Scher AI, Moghekar A, Bond DS, Peterlin BL. Obesity and headache: Part I – A systematic review of the epidemiology of obesity and headache. *Headache*. 2015; 54(2) :219-234
53. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observation studies. *Br Med J*. 2005;330:63-5
54. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemc stroke risk: An updated metaanalysis. *Am J Med*. 2010;23:612-24
55. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Grandolfo C, Casoni F. i sur. Italian Project of Stroke in Young Adults Invastigators. Predictors of migraine subtypes in young adults with ischemic stroke: the italian project on stroke in young adults. *Stroke*. 2011; 42:17-21.
56. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015–3021
57. Rudnick EF, Walsh JS, Hampton MC, Mitchell RB. Prevalence and ethnicity of sleep-disordered breathing and obesity in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(6):878–882
58. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1447–51.

## **7. Životopis**

Rođena sam u Bjelovaru, 24.02.1991. godine. Nakon završene osnovne škole, 2005. godine upisala sam Opću gimnaziju u Bjelovaru. Maturirala sam 2009. godine. Po završetku srednje škole i nakon položenog prijemnog ispita, 2009. godine sam upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studiranja bila sam član Studentske pedijatrijske sekcije. Aktivno se služim engleskim i španjolskim, a pasivno njemačkim i talijanskim jezikom.