

# Serumska koncentracija mokraćne kiseline i ishod akutnog koronarnog sindroma

---

Car, Siniša

Doctoral thesis / Disertacija

2012

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:146783>

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](#)





## **Središnja medicinska knjižnica**

**Car, Siniša (2012) *Serumska koncentracija mokraćne kiseline i ishod akutnog koronarnog sindroma*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/1593>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Siniša Car**

**Serumska koncentracija mokraćne  
kiseline i ishod akutnog koronarnog  
sindroma**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2012.**

Disertacija je izrađena u internom odjelu Opće bolnice Varaždin

Voditelj rada: prof. dr. sc. Vladimir Trkulja

Zahvale:

Kad se dovrši jedan ovakav posao, čovjek kao što nesvjesno podcjenjuje težinu uloženog rada zbog činjenice da je sve završeno, isto tako lako zaboravi na ljude koje su mu u njemu pomogli a što se nikako ne smije dogoditi. Ovaj posao nikako ne bih mogao privesti kraju da mi pri tome nisu pomogli brojni prijatelji (slobodno ih sve tako mogu zvati), te njima izražavam veliku zahvalnost.

Prije svega, svojem mentoru profesoru Vladimiru Trkulji sa Katedre za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu nemam dovoljno riječi hvale. Kad kažem da je pravi „Učitelj“ mislim da više ništa ne moram napisati osim da je sretan fakultet koji ga ima!

Zahvaljujem svojoj radnoj organizaciji, pod ravnateljstvom dr. Dubravka Tršinskog, što je omogućila dostupnost svim medicinskim podacima, te financijski potpomogla poslijediplomski studiji.

Velika zahvala ide mojoj obitelji, stalnoj potpori, koji su stalno i ispočetka upirali da ovaj projekt privedem kraju. Ne smijem zaboraviti niti svoje ostale prijatelje (poslovne, sportske i umjetničke, prije svega duhovne) koji svojim djelima i uspjesima svjedoče o plodovima upornosti i talenta, a time su podstrek da se u njih ugleda.

I na kraju, a s time sve i počinje, zahvaljujem dragom Bogu koji je stvorio uvjete da sve te divne ljude imam u svojem životu i s njima ga dijelim. Bez njegove volje ništa od ovog ne bi postalo stvarnost.

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| I. Uvod.....  | 1  |
| I.I. Fiziologija mokraćne kiseline.....   | 1  |
| I.II. Hiperuricemija.....   | 5  |
| I.III. Mokraćna kiselina kao antioksidans i izravni patogen.....  | 7  |
| I.IV. Mokraćna kiselina, hipertenzija i metabolički sindrom.....  | 13 |
| I.V. Mokraćna kiselina i kardiovaskularna bolest.....   | 22 |
| II. Hipoteza.....   | 29 |
| III. Ciljevi istraživanja.....  | 30 |
| III.I. Primarni ciljevi.....  | 30 |
| III.II. Sekundarni ciljevi.....   | 30 |
| IV. Ispitanici i metode.....  | 31 |
| IV.I. Opći dizajn.....  | 31 |
| IV.II. Ispitanici.....  | 31 |
| IV.III. Standardna bolnička procedura za akutni infarkt miokarda u Općoj<br>bolnici Varaždin za razdoblje 1996.-2001. g.....  | 34 |
| IV.IV. Klinička i laboratorijska mjerenja.....  | 35 |
| IV.V. Definicije ishoda i primarnih skupina.....  | 36 |
| IV.V.I. Primarni ishodi.....  | 36 |
| IV.V.II. Sekundarni ishodi.....   | 37 |
| IV.V.III. Analize podskupina.....   | 37 |
| IV.VI. Statističke metode.....  | 39 |
| V. Rezultati.....   | 41 |
| V.I. SMK, 30-dnevna incidencija MACE i 30-dnevna smrtnost.....  | 42 |
| V.I.I Svojstva bolesnika.....   | 42 |
| V.I.II. Prediktivnost SMK za 30-dnevnu smrtnost i incidenciju ozbiljnih<br>kardijalnih komplikacija.....  | 44 |
| V.II SMK i dugoročno preživljenje nakon AIM.....  | 48 |
| V.II.I. Svojstva bolesnika.....   | 48 |
| V.II.II. Prediktivnost SMK za dugoročno preživljenje nakon AIM (smrt bilo<br>kojeg uzroka.....  | 49 |
| V.III. SMK, 30-dnevna incidencija MACE i 30-dnevna smrtnost u<br>podskupinama prema eGFR.....   | 52 |
| V.III.I. Svojstva bolesnika.....  | 52 |
| V.III.II. Prediktivnost SMK za 30-dnevnu smrtnost i incidenciju ozbiljnih<br>kardijalnih komplikacija u podskupinama bolesnika prema eGFR.....  | 55 |
| V.III.III. Iako uvjetovana ( <i>conditional</i> ) razinom eGFR, prediktivnost SMK<br>za 30-dnevnu smrtnost i incidenciju ozbiljnih kardijalnih komplikacija nezavisna<br>( <i>independent</i> ) je od eGFR..... | 59 |

|   |     |
|---|-----|
| V.IV. SMK, 30-dnevna incidencija MACE i 30-dnevna smrtnost u podskupinama prema spolu i tipu AIM (STEMI/NSTEMI).....  | 60  |
| V.IV.I. Svojstva bolesnika.....   | 60  |
| V.IV.II. Prediktivnost SMK za 30-dnevnu smrtnost i incidenciju ozbiljnih kardijalnih komplikacija u podskupinama bolesnika prema spolu i tipu AIM.....                          | 63  |
| V.V. Sažetak rezultata.....   | 67  |
| VI. Rasprava.....   | 68  |
| VI.I. Serumska razina mokraćne kiseline na prijemu, 30-dnevna incidencija ozbiljnih kardijalnih komplikacija i 30-dnevna smrtnost u bolesnika s akutnim infarktom miokarda..... | 68  |
| VI.II. Serumska razina mokraćne kiseline na prijemu i dugoročno preživljenje u bolesnika s akutnim infarktom miokarda.....  | 76  |
| VI.III. Serumska razina mokraćne kiseline na prijemu i ishodi akutnog infarkta miokarda-zaključno razmatranje.....  | 78  |
| VII. Zaključci.....   | 79  |
| VIII. Sažetak.....  | 80  |
| IX. Summary.....  | 81  |
| X. Literatura.....  | 82  |
| XI. Popis kratica.....  | 96  |
| XII. Popis priloga.....   | 97  |
| XII.I.I. Slike.....   | 97  |
| XII.I.II. Tablice.....  | 98  |
| XIII. Životopis.....  | 100 |

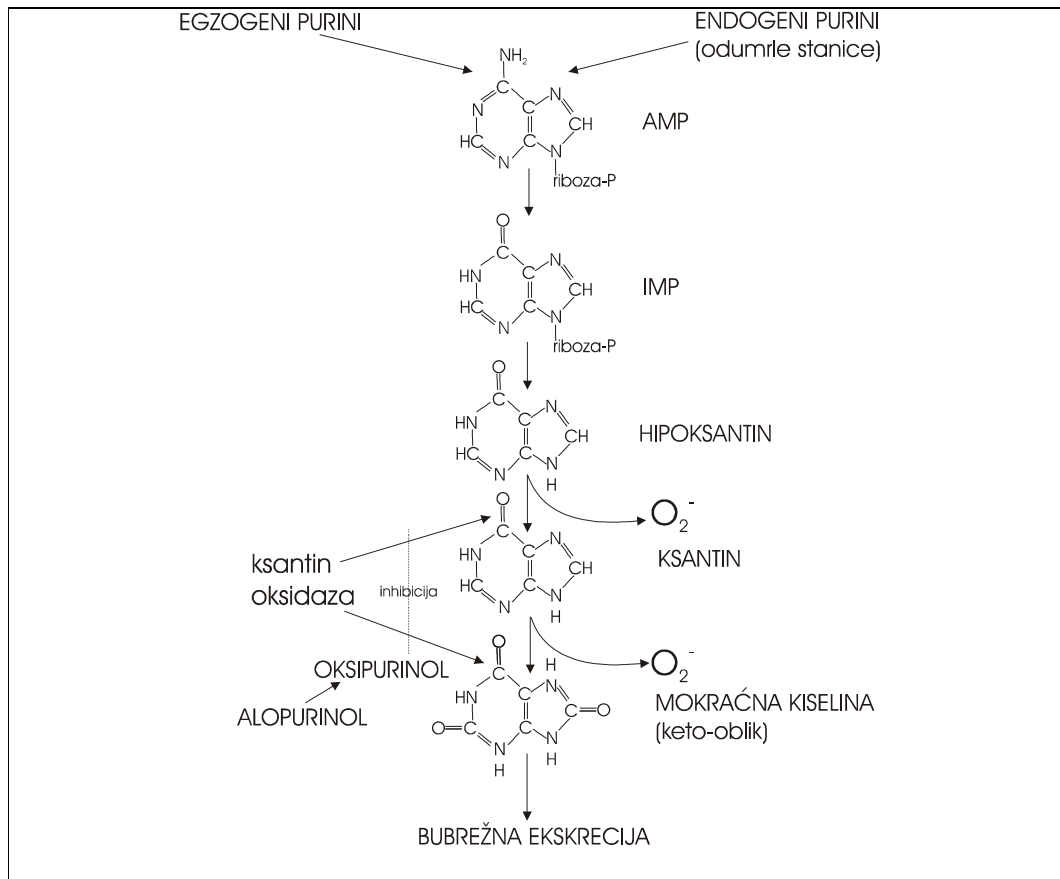
## I. Uvod

Tradicionalno, patofiziološki se značaj serumske razine mokraćne kiseline (SMK) povezuje s razvojem uloga (gihta) i uratnih mokraćnih kamenaca. No, već više od 50-tak godina SMK privlači pozornost kao (potencijalni) čimbenik kardiovaskularnog (i cerebrovaskularnog) pobola i smrtnosti. Za neka je stanja jasno dokazana etiološka uloga SMK. Opsežna mehanicistička i kliničko-epidemiološka istraživanja ukazuju da je SMK i čimbenik rizika za daljnje kardiovaskularne i povezane bolesti, iako rezultati nisu jednoznačni.

Razmjerno neistraženo područje odnosa SMK i kardiovaskularnih bolesti jest pitanje razine SMK u trenutku nastanka akutnog infarkta miokarda (AIM) i ishoda bolesti, tj. pitanje SMK kao potencijalnog prediktora ishoda AIM. Taj je odnos predmetom ove doktorske dizertacije.

### I.I. Fiziologija mokraćne kiseline

Nukleotidi, dijelovi ribonukleinske kiseline (RNA) i deoksiribonukleinske kiseline (DNA) tijekom života stalno se obnavljaju (1). Kao rezultat razgradnje purinskih nukleotida (gvanozin monofosfata [GMP]; inozin monofosfata [IMP]; te adenzin monofosfata [AMP], preko purinskih baza gvanina i hipoksantina te međuprodukta ksantina, nastaje, kao konačni produkt, mokraćna kiselina (MK). Enzim koji katalizira posljednju reakciju pretvorbe ksantina u MK je ksantin oksidaza (XO) (slika 1). Mokraćna kiselina razgradni je produkt purinskih baza samo u sisavaca i nekih subhumanih primata kojima, za razliku od drugih sisavaca, nedostaje jetreni enzim urikaza (uratna oksidaza) koja cijepa MK do vrlo topljivog alantoina (2). U ljudi je gen za urikazu strukturalno mutirao u ne-ekspimirano stanje (pseudogen) (3).



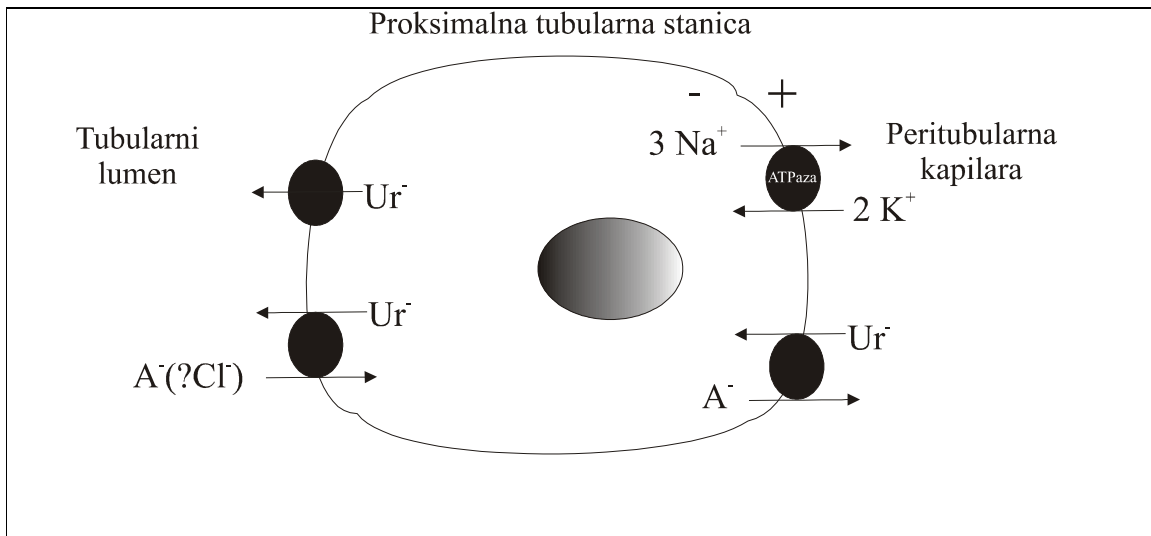
**Slika 1-** Metabolizam purina (modificirano prema 1). Naznačeno je zahvatno mjesto djelovanja alopurinola, odnosno njegovog aktivnog metabolita (inhibicija ksantin oksidaze). AMP – adenzin monofosfat; IMP – inozin monofosfat.

Usljed izostanka enzima urikaze, serumska koncentracija MK, koja je slabo topljiva u vodenom mediju, u ljudi dostiže granicu teoretske topljivosti u serumu (oko 6,8 mg/dL), te ljudi izlučuju urin visokozasićen mokraćnom kiselinom, dok je koncentracija MK u ostalih sisavaca koji imaju urikazu niža od 2 mg/dL (4). Izvor purinskih baza u organizmu su endogeno sintetizirani purini, koji čine većinu dnevnog prometa purina (oko 60-70%), te hranom unešeni purini (oko 30-40% dnevnog prometa purina). Purinske se baze iz oba ova izvora u jetri razgrađuju do MK (5). Glavni izvori hranom unešenih purinskih baza su meso (perad), ribe i morski plodovi, iznutrice, mesni ekstrakti, ekstrakti kvasca, pivo, alkohol, a od povrća grašak, grah i špinat (6). Dijetni unos



predstavlja značajan izvor uratnih prekursora, budući da dijeta s manje purina, koja se sastoji od izbjegavanja spomenutih namirnica, smanjuje bubrežnu ekskreciju MK za oko 40% (7).

Ljudske stanice nemaju sposobnost daljnje razgradnje MK, te se ona izlučuje iz organizma većim dijelom putem bubrega (70%), a manjim dijelom putem probavnog trakta. U stanju bubrežne insuficijencije, probavni sustav glavni je put izlučivanja MK (8, 9). Bubrežna ekskrecija MK odvija se u 4 stadija, a to su glomerularna filtracija, presekretorna reapsorpcija, sekrecija i postsekretorna reapsorpcija, od kojih se posljednje tri dešavaju u proksimalnom tubulu bubrega (10). Gotovo cjelokupna količina serumske MK pogodna je za glomerularnu filtraciju, budući da je manje od 5% serumske MK vezano za proteine plazme. Klirens MK u zdrave odrasle osobe iznosi samo oko 7-12% filtrirane količine, što pokazuje da je neto tubularna reapsorpcija urata oko 90% filtriranog. Većina filtrirane MK reapsorbira se u početnom dijelu proksimalnog tubula, a nakon toga se u S2 segmentu proksimalnog tubula oko 50% urata secernira natrag u tubularni lumen. Taj sekretorni proces izvor je glavnine izlučene MK. Većina secerniranog urata podliježe postsekretornoj reapsorpciji u posljednjem (S3) segmentu proksimalnog tubula (4). Transporteri organskih aniona koji su identificirani u procesu reapsorpcije MK u proksimalnom tubulu su URAT1 i OAT4-organski anionski transporter-4 (11). URAT1 je važniji. To je organski anionski izmjenjivač, transporter visoko specifičan za urate, kodiran genom *SLC22A12* na kromosomu 11q13. Lokaliziran je na luminalnoj membrani epitelne stanice proksimalnog bubrežnog tubula, te nije prisutan na distalnim tubulima niti je dokazan bilo gdje drugdje u tijelu. Transport putem URAT1 neovisan je od direktnog Na-urat kotransporta (slika 2), te ne ovisi o membranskom potencijalu (12, 13, 14). 2008. godine indentificirane su genske varijante unutar transportnog gena *SLC2A9* koje objašnjavaju 1,7-5,3% varijabilnosti u koncentraciji serumske MK. Ta genska varijanta usko je povezana s niskim stupnjem izlučivanja MK, s i bez pojave gihta (15).

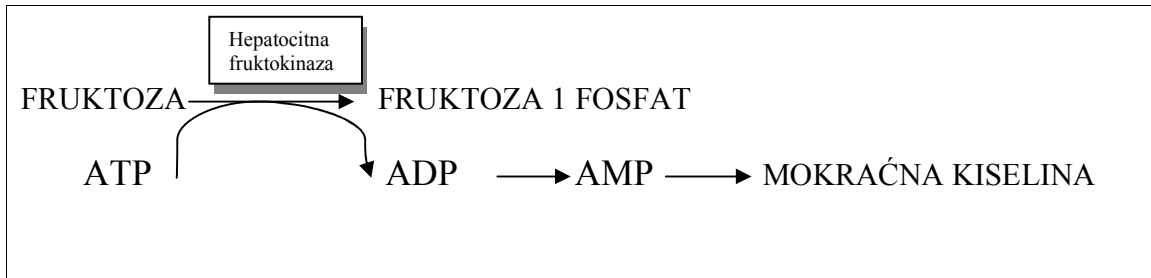


**Slika 2.** Model sekrecije urata ( $\text{Ur}^-$ ) u proksimalnom tubulu. Proces počinje ulaskom  $\text{Ur}^-$  u proksimalnu tubularnu stanicu kroz bazolateralnu membranu, vjerojatno u zamjenu za stanične anione ( $\text{A}^-$ ), kao što su metaboliti limunske kiseline. Prijelaz iz stanice u lumen tubula može nastati jednostavnim procesom difuzije ili zamjenom s anionima koji se u tubularnom lumenu nalaze u relativno visokoj koncentraciji (npr.  $\text{Cl}^-$ ), modificirano prema 4.

Identifikacijske i replikacijske studije dokazale su čvrstu vezu zajedničkih alela introna 4 i 6, gena *SLC2A9* i povišene razine SMK i gihta (16). Gen *SLC2A9* kodira transportni protein (GLUT9) koji pripada klasi II obitelji facilitiranih glukoznih proteina (GLUT) koji posreduju specifični ulaz heksoze (fruktoze) u ciljne stanice procesom facilitirane difuzije (17). GLUT9 je lokaliziran na membrani stanica proksimalnog tubula bubrega, placente, jetre, te u manjem omjeru u stanicama pluća, leukocita, hondrocita i mozga (18).

Radi se, dakle, o genu koji kodira transportni protein koji, osim MK, transportira i fruktozu. Fruktoza je jedini šećer koji je povezan s povišenjem serumske MK, te je njezin povećani unos u prehrani u posljednjih 30 godina (putem fruktoznog kukuruznog sirupa), odgovoran za globalno povišenje serumske MK u populaciji. Time se objašnjava i porast globalne prevalencije metaboličkog sindroma (19-21). Nije međutim nađena veza između pojave metaboličkog

sindroma, njegovih komponenti i varijanti SLC2A9, što govori u prilog tezi da se radi prvenstveno o nutritivnom poremećaju, a ne genetskom, koji dovodi do tog sindroma (15). Povećan unos fruktoze prehranom povećava sintezu MK u jetri, putem degradacije purina u jetrenim stanicama i njihovom izgradnjom *de novo* (22) (slika 3).



**Slika 3.** Metablizam fruktoze u jetri

Povećana utrošnja i pretvorba fruktoze u laktat u stanicama koje imaju SLC2A9 (poput epitela proksimalnog tubula bubrega), može stimulirati uratni transport i uzrokovati hiperuricemiju (22).

## I.II Hiperuricemija

Teško je postaviti i prihvatiti neku „statističku definiciju“ hiperuricemije, budući da distribucija vrijednosti u općoj populaciji odstupa od normalne distribucije. Također, u velikim je i reprezentativnim uzorcima populacije dokazano prediktivno/patološko značenje razina SMK iznad vrijednosti 4. kvartile u općoj populaciji (23). S druge strane, postoji prihvatljiva fizikalno-kemijska definicija hiperuricemije – to je razina serumske MK koja dosiže teoretsku razinu topivosti, stanje u kojem nastaje urin visokozasićen mokraćnom kiselinom i kada je povećana mogućnost stvaranja uratnih kristala (4). Dakle, kada koncentracija MK u serumu prelazi teoretsku razinu topljivost, a to je 7 mg/dL ili 416  $\mu\text{mol/L}$  mjereno automatskom enzimskom metodom (urikaza), odnosno 6 mg/dL(356  $\mu\text{mol/L}$ ) u slučaju kolorimetrijske metode, to bi se

stanje nazivalo hiperuricemijom (24). Problem vezan za ovu definiciju jest činjenica da je, prema njoj, prevalencija hiperuricemije u populaciji visoka (od oko 5-8% pa do 25% odraslih muškaraca u pojedinim sredinama) (24, 25). S druge strane, godišnja incidencija gihta, kao tipične kliničke manifestacije hiperuricemije, opažena u jednoj 15-godišnjoj studiji (26), iznosila je 0,1% u skupini zdravih pojedinaca koji su imali MK ispod 416  $\mu\text{mol/L}$ , 0,5% uz MK između 416 i 529  $\mu\text{mol/L}$ , te 4,9% u inicijalno zdravih pojedinaca koji su imali MK višu od 535  $\mu\text{mol/L}$ . To ukazuje da granična vrijednost MK od 9,0 mg/dL (535  $\mu\text{mol/L}$ ) ima veću prediktivnu vrijednost za razvoj gihta od granične vrijednosti hiperuricemije na temelju fizikalno-kemijske definicije.

Postoji i spolna razlika u serumskim vrijednostima MK, tako da žene u reproduktivnoj dobi imaju niže vrijednosti, što se objašnjava učincima estrogena: pojačano izlučivanje MK, inhibicijom bubrežne reapsorpcije MK putem transportera za organske anione (27). Iz tog je razloga ukupni tjelesni sadržaj urata u zdravih odraslih muškaraca oko 1200 mg, dok je u premenopausalnih žena za 50% manji (4).

Hiperuricemija je stanje koje nastaje zbog povećane sinteze urata (zbog nasljednih defekata u regulaciji sinteze purinskih nukleotida ili metabolizma ATP-a, ili zbog povećanog raspadanja stanica) i/ili njihovog smanjenog izlučivanja putem bubrega. Kad identificiramo stanje/bolest ili pak korištenje lijekova koje je do nje dovelo, tu hiperuricemiju nazivamo sekundarnom (24).

Primarna je ona koja nastaje bez pridodane bolesti/stanja, te u odsustvu lijekova koji mijenjaju metabolizam MK (Tablica 1). Smanjenje bubrežnog izlučivanja odgovorno je za 85-90% primarnih ili sekundarnih hiperuricemija, što nije čudno s obzirom na kompleksno izlučivanje MK putem bubrega, te njegovu osjetljivost na endogene metabolite, alteracije u volumnom statusu i lijekove, tako da je volumna deplecija (zbog diuretske terapije) upravo jedan od češćih uzroka hiperuricemije (4).

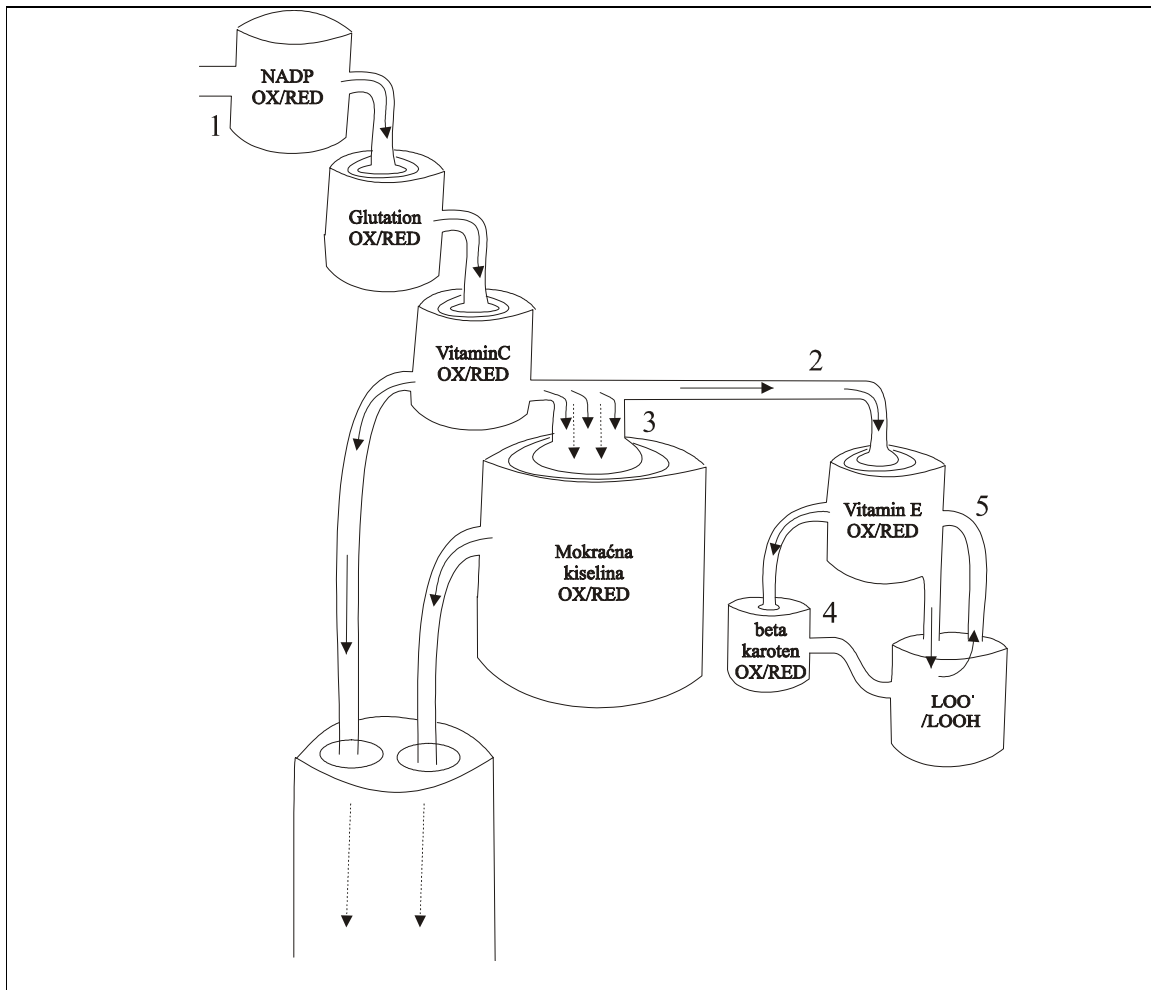
**Tablica 1.** Uzroci sekundarne hiperuricemije (modificirano prema 24).

| POVEĆANA SINTEZA PURINA I/ILI URATA   | SMANJENO IZLUČIVANJE URATA BUBREGOM  |
|---|--|
| <p><b>Zbog nasljednih enzimskih poremećaja</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• manjak hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaze</li> <li>• hiperaktivnost fosforibozilpirofosfat sintetaze</li> <li>• deficijencija glukoza-6-fosfataze (glikogenoza tip I)</li> </ul> <p><b>Zbog kliničkih poremećaja (bolesti)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mijeloproliferativne bolesti</li> <li>• limfoproliferativne bolesti</li> <li>• maligne bolesti</li> <li>• psorijaza</li> <li>• adipozitet</li> <li>• tkivna hipoksija</li> <li>• Downov sindrom</li> <li>• glikogenoze (tip III, V i VII)</li> </ul> <p><b>Uzrokovana lijekovima, prehranom ili toksinima</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etanol</li> <li>• ekscesivan unos hrane bogate purinima</li> <li>• pankreasni enzimi</li> <li>• fruktoza</li> <li>• manjak vitamina B12</li> <li>• nikotinska kiselina</li> <li>• citotoksični lijekovi</li> <li>• varfarin</li> </ul> | <p><b>Zbog kliničkih poremećaja (bolesti)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kronično zatajenje bubrega (bilo koji uzrok)</li> <li>• nefropatija uslijed trovanja olovom</li> <li>• deplecija efektivnog volumena (npr. dehidracija)</li> <li>• ketoacidoza zbog dijabetesa ili gladi</li> <li>• laktacidoza</li> <li>• pre-eklampsija</li> <li>• debljina</li> <li>• hiperparatiroidizam</li> <li>• sarkoidoza</li> <li>• obiteljska juvenilna hiperuricemijska nefropatija</li> <li>• medularna cistična bolest bubrega</li> <li>• glomerularna cistična bolest bubrega</li> </ul> <p><b>Uzrokovano prehranom ili lijekovima</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etanol, restrikcija soli</li> <li>• diuretici (tiazidi ili Henleove petlje)</li> <li>• cikloproin, takrolimus</li> <li>• niske doze salicilata</li> <li>• etambutol, pirazinamid</li> <li>• abuzus laksativa</li> <li>• levodopa</li> <li>• metoksifluran</li> </ul> |

### I.III Mokraćna kiselina kao antioksidans i izravni patogen

U fiziološkim («normalnim») koncentracijama, MK ima antioksidativni učinak. Zajedno s plazmatskim i antioksidansima ekstracelularne tekućine (askorbinska kiselina [vitamin C];  $\alpha$ -tokoferol [vitamin E]; karotenoidi i bilirubin) čini obranu organizma od reaktivnih oksidativnih spojeva (28). Nije u potpunosti poznat mehanizam antioksidativnog djelovanja pojedinih od ovih antioksidanata u organizmu. *In vitro*, askorbinska kiselina (u vodenom odsjeku organizma) i  $\alpha$ -tokoferol (u lipidnom odsjeku) identificirani su kao glavni sinergistički par u antioksidativnoj borbi. Upravo je  $\alpha$ -tokoferol glavni antioksidans u zaštiti od oksidacije lipoproteina, što je početni korak u aterogenezi i drugim degenerativnim procesima u organizmu. Vitamin C predstavlja i

obranu lipidnog odsjeka obnavljajući  $\alpha$ -tokoferol (2). MK ima sposobnost antioksidantnog djelovanja, ali ne može reciklirati oksidirani  $\alpha$ -tokoferol. S druge strane, kako se radikali MK recikliraju putem askorbinske kiseline, ona smanjuje koncentraciju askorbinske kiseline, a tako i glavni izvor obnavljanja  $\alpha$ -tokoferola (29) (slika 4).



**Slika 4.** Recikliranje radikala mokraćne kiseline putem askorbinske kiseline (vitamin C): 1. ulaz reaktivne snage (npr. iz NADP); 2. redoks proces koji obnavlja oksidirani vitamin E putem vitamina C; 3. "odljev" elektrona mokraćne kiseline - kontinuirani redoks proces koji reciklira oksidiranu mokraćnu kiselinu vitaminom C - i potencijalno skretanje protoka od vitamina E; 4. recikliranje ili protekcija  $\beta$ -karotena vitaminom E; 5. tokoferolom posredovana peroksidacija - (samoobnavljanje vitamina E ako je vitamin C nedostupan). OX/RED - oksidacija/redukcija (2).

Upravo iz tih svojstva proizlazi i mogući prooksidativni učinak MK, što je u konačnici slučaj i sa svim drugim antioksidansima. Konverzija u prooksidativno stanje posebno se čini jasnom pri povišenim koncentracijama SMK. Primjerice, u oboljelih od kardiovaskularnih bolesti, SMK je, tipično, povišena. To povišenje moglo bi odražavati pojačanu aktivnost «kompenzacijskog» mehanizma koji nastoji nadvladati oksidativni stres i oštećenje vezano uz aterosklerozu i bolesti starenja (30). No, načelno, povišena razina SMK u kardiovaskularnih je bolesnika povezana s lošijim ishodom (vidi dalje u tekstu, I.IV i I.V), a većinu stanja (subpopulacija) s povišenim kardiovaskularnim rizikom karakterizira povišena razina SMK (tablica 2).

**Tablica 2.** Stanja/skupine bolesnika s povišenim kardiovaskularnim rizikom i serumskom razinom mokraćne kiseline (SMK), te mehanizam porasta SMK (modificirano prema 31).

| <b>STANJA /SKUPINE</b>                  | <b>MEHANIZAM POVIŠENJA SMK</b>  |
|---|---|
| <b>postmenopausalne žene</b>            | nedostatak estrogena koji je urikozurik   |
| <b>bubrežna bolest</b>                  | sniženje glomerularne filtracije povisuje SMK   |
| <b>diuretici</b>                        | smanjen cirkulirajući volumen stimulira reapsorpciju urata  |
| <b>debljina/inzulinska rezistencija</b> | inzulin stimulira reapsorpciju natrija i usko je vezan uz reapsorpciju urata  |
| <b>hipertenzija</b>                     | povećana je reapsorpcija urata u uvjetima povišene bubrežne vaskularne rezistencije; mikrovaskularna bolest predisponira tkivnu ishemiju koja dovodi do povećane sinteze urata (razgradnjom adenoizina) i smanjenja ekskrecije urata (zbog kompeticije laktata na uratnom transporterom u proksimalnom tubulu); neke od hiperuricemičkih hipertenzija mogu biti posljedica konzumacije alkohola i trovanja olovom |
| <b>konzumacija alkohola</b>             | povećana sinteza i smanjena ekskrecija urata  |

Temeljna (mehanicistička) istraživanja pomažu objasniti taj raskorak između (teorijskih) očekivanja „od jednog antioksidansa“ i kliničkih opažanja. Urati (topljivi oblik MK u krvi) potentni su hvatači superoksida, hidroksi radikala i singlet kisika i mogu kelirati tranzicijske metale (31). Posebno se bitnom činjenicom smatra da MK blokira reakciju u kojoj reaktivni

peroksinitrit, produkt reakcije superoksidnog aniona i dušikovog oksida (NO, vazodilatirajući čimbenik endotelnog podrijetla), «napada» i nitrozilira tirozinske ostatke u proteinima (32). Nadalje, dokazano je da MK priječi razgradnju izvanstanične superoksid dizmutaze (SOD3), enzima koji je ključan za održanje endotela i krvožilne funkcije – SOD3 katalizira pretvorbu superoksidnog aniona u hidrogen peroksid, čime priječi inaktivaciju dušičnog oksida djelovanjem superoksidnog aniona (33).

Međutim, u povišenoj koncentraciji (a pojačanom stvaranju pogoduju uvjeti tkivne hipoksije i kisele okoline), a pogotovo ako su razine ostalih antioksidansa niske, MK ima i prooksidativni učinak: aktivira cirkulirajuće trombocite i nepovoljno djeluje na funkciju endotela – još nerazjašnjenim mehanizmom smanjuje endotelno otpuštanje NO i inhibira NO sustav u bubrezima (34). Moguće je da je da je inhibicija posredovana reaktivnim oksidativnim spojevima koji nastaju u reakciji ksantina i ksantin oksidaze, pri čemu nastaje MK i superoksidni anion (35). Tu vezu potvrđuje i činjenica da visoke doze alopurinola poboljšavaju endotelnu funkciju, neovisno o sniženju MK (36). Postoji kontroverza oko toga radi li se o izravnom patogenom učinku MK ili o učinku vezanom za aktivaciju ksantin oksidaze i sintezu reaktivnih oksidativnih spojeva. Neke su studije pokazale restituciju endotelne disfunkcije nakon sniženja MK alopurinolom u bolesnika s dijabetesom, koronarnom bolesti srca nakon aorto-koronarnog premoštenja i kroničnim zatajenjem srca, no nije moguće identificirati radi li se o učinku inhibicije ksantin oksidaze ili pak sniženja SMK (37- 40). Georg i sur. (36) pripisuju učinak inhibiciji ksantin oksidaze: u randomiziranom, dvostruko slijepom pokusu pokazali su o dozi ovisno „popravljanje“ endotelne funkcije alopurinolom (inhibitor XO) dok probenecid (urikozurik) nije imao učinka. Nasuprot tome, rezultati Waringa i sur. upućuju na važnost MK: infuzija MK u zdravih je dobrovoljaca uzrokovala endotelnu disfunkciju (neadekvatno oslobađanje NO) (41). Isti su autori pokazali i da kratkotrajno sniženje MK ne utječe na oporavak endotelne disfunkcije u bolesnika s dijabetesom tipa 2, a da infuzija MK popravlja endotelnu funkciju u bolesnika s dijabetesom tipa 1 i pušača, sugerirajući da u nekim stanjima (npr. dijabetes) SMK (vjerojatno antioksidativnim mehanizmom) zapravo poboljšava endotelnu

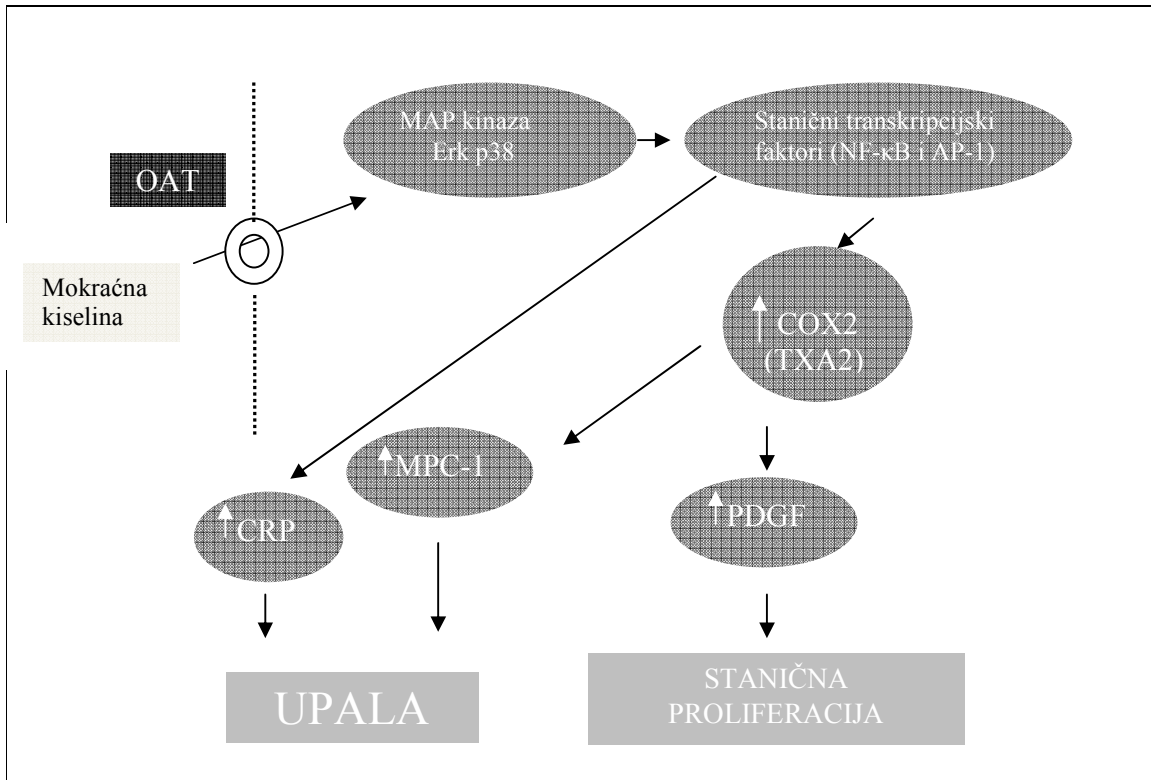


funkciju. Izvjesno je da je odnos razine SMK i endotelne funkcije vrlo složen (42,43). Ksantin oksidaza primarno se stvara i oslobađa iz jetre i crijeva, te se nakuplja u endotelu perifernog vaskularnog sustava i srcu, gdje je dokazana i u miocitima (44-46). Budući da se sustav XO smatra patofiziološkom vezom s oštećenjem krvnih žila i organa, bilo bi poželjno izravno mjeriti aktivnost ksantin oksidaze, pogotovo zato jer još uvijek postoje dvojbe je li SMK pokazatelj aktivnosti XO (47).

*In vitro*, u kulturi glatkih mišićnih stanica krvnih žila MK potiče sintezu angiotenzina II putem tkivnog renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) i staničnu proliferaciju. Učinci su najvjerojatnije posredovani unutarstaničnim signalizacijskim sustavom MAPK (mitogenom aktivirana protein kinaza) – Erk1/2 (ekstracelularnim signalima regulirana kinaza) (48). MK također inducira ciklooksigenazu 2 (COX-2) i lokalnu sintezu tromboksana posredstvom Erk1/2. (49). Sintaza DNA u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila izloženim MK pojačana je i autokrinim djelovanjem čimbenika rasta trombocitnog porijekla -A (PDGF-A ; *platelet-derived growth factor*). Prekursori MK (ksantin i hipoksantin) nisu mitogeni u ovom modelu. Opažanja ukazuju da pojačana sinteza MK za vrijeme ishemije, zbog povećanog katabolizma purina iz oštećenih stanica, pridonosi aterogenezi i intimalnoj proliferaciji koja nastaje nakon arterijskog oštećenja (50). Stanice glatkih mišića krvnih žila nemaju receptor za MK, već MK ulazi u stanicu putem transportera organskih aniona (OAT, *organic anion exchanger transporter*), kojeg blokira porobenecid, te putem transportera ovisnih o naponu. Ulaskom MK u stanicu započinje kaskada koja završava proliferacijom glatkih mišićnih stanica krvnih žila (51).

Mokraćna kiselina djeluje i proupalno – u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila potiče sintezu monocitnog kemoatraktantnog proteina 1 (MCP-1) aktivacijom p38 MAP kinaze, te nuklearnih transkripcijskih faktora NK- $\kappa$ B (nuklearni faktor kapa-B) i AP-1 (aktivacijski protein -1) (52). MCP-1 je kemokin važan u patogenezi vaskularne bolesti i ateroskleroze (53). Mokraćna kiselina također potiče mononuklearne stanice na sintezu interleukina (IL) 1 $\beta$  i IL-6 i čimbenika nekroze tumora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (31). C- reaktivni protein (CRP), koji je jedan od najboljih pokazatelja sistemske upale i kardiovaskularne bolesti kao njezine manifestacije, te koji i sam doprinosi

njezinom nastanku, pojačano se sintetizira u glatkim mišićnim stanicama izloženim djelovanju MK (posredstvom Erk 44/42 [p38]) (54). Nabrojenim mehanizmima, MK može inducirati vaskularne i upalne procese koji mogu pridonijeti nastanku ateroskleroze i posljedične kardiovaskularne bolesti, više nego zaštititi od nje (slika 5).



**Slika 5.** Mehanizmi proupalnog i proliferativnog učinka mokraćne kiseline (MK) na glatke mišićne stanice krvnih žila (modificirano prema 31). MK ulazi u stanicu putem transportera organskih aniona (OAT), mijenja intracelularni redoks, aktivira mitogenima aktivirane protein kinaze (MAP, Erk1/2, p38), ciklooksigenazu-2 (COX-2), i transkripcijske čimbenike NF-κB i AP-1, što rezultira sintezom tromboksana A2 (TXA2), čimbenika rasta podrijetlom iz trombocita (PDGF) i receptora za PDGF, te monocitnog kemoatraktantnog proteina 1 (MCP-1) i C-reaktivnog proteina (CRP). Posljedice su lokalna upala i stanična proliferacija.

#### I.IV Mokraćna kiselina, hipertenzija i metabolički sindrom

Sredinom 60-tih godina prošlog stoljeća po prvi je puta jasno opisana veza između povišene serumske razine mokraćne kiseline i pojave hipertenzije, no nije definiran patofiziološki mehanizam u podlozi te povezanosti (55, 56). Godine 1972. demonstrirana je snažna univarijantna povezanost razine SMK i razvoja hipertenzije. Ta studija nije uzela u obzir i druge rizične čimbenike za hipertenziju, poput tjelesne težine, konzumacije alkohola i pozitivne obiteljske anamneze (57). Upravo su te rizične čimbenike uzeli obzir ispitivači Kaiser Permanente Medical Care programa i dokazali snažnu neovisnu povezanost (više) SMK i pojave hipertenzije (58). Specifični rizik za hipertenziju u 5. kvintili SMK dvostruko je viši nego onaj u prvoj. Budući da su sva tri faktora ostala prediktivna u multivarijantnoj analizi, može se pretpostaviti da mokraćna kiselina nije međukorak koji bi povezivao bilo koji od ta tri čimbenika rizika i hipertenziju. Tada se po prvi pretpostavilo da je moguće da se radi o izravnom učinku SMK na pojavu hipertenzije, ili pak na pojavu faktora koji ne možemo mjeriti, a kojemu bi prethodilo povišenje SMK.

Usljedile su brojne kliničke studije koje su pokazale nezavisnu združenost hiperuricemije i povećanog rizika za razvoj hipertenzije unutar 5 godina (Tablica 3; 59). Rezultati svih tih studija su, generalno, konzistentni u kvalitativnom i kvantitativnom („čvrstina povezanosti“) smislu. Odstupaju jedino rezultati istraživanja u sklopu HPFS studije (Health professionals' Follow-up Study), u kojoj, na populaciji koja je razvila hipertenziju nakon 60-te godine života, što ju razlikuje od sudionika drugih studija, nije nađena povezanost MK i pojave hipertenzije (60).

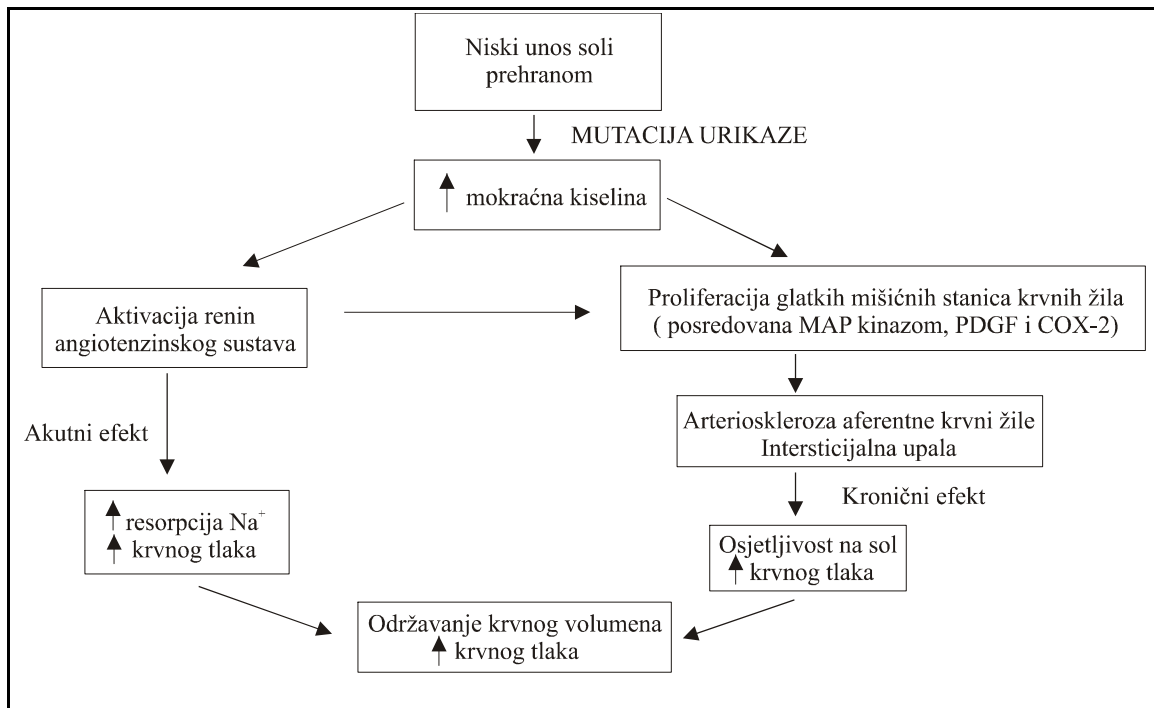
**Tablica 3.** Hiperuricemija i rizik za nastanak hipertenzije (M-muškarci, Ž-žene) modificirano prema (59).

| <i>Studija</i>                        | <i>Ispitanici</i> | <i>Relativni rizik za hipertenziju</i>   | <i>95% CI</i>          |
|---------------------------------------|-------------------|--|------------------------|
| Kaiserpermanente, 1990                | 2060 odraslih     | 2.1 na 6 godina (visoka vs. srednja kvintila)  | 1.20-3.98              |
| University of Utah, 1991              | 1482 odraslih     | 1.44 za porast od 1 SD za 7 godina   | 1.03-2.01              |
| Olivetti Heart, 1994                  | 619 M             | 1.23 za porast od 59.5 $\mu\text{mol/L}$ za 12 godina  | 1.07-1.39              |
| CARDIA, 1999                          | 5115 M            | 1.21 za porast od 1 SD za 10 godina  | 1.03-1.41              |
| Osaka Health Survey, 2001             | 6356 M            | 2.0 za 10 godina (5. vs. 1. kvintila)  | 1.56-2.60              |
| Hawaii-Los Angeles-Hiroshima, 2001    | 140 M             | 2.0 za 15 godina (4. vs. 1. kvartila)  | 1.02-3.9               |
| Osaka Factory, 2003                   | 433 M             | 59.5 $\mu\text{mol/L}$ povećava za 27 mmHg sistolički krvni tlak za 5 godina   | Nije računato          |
| Osaka Health Survey, 2003             | 2310 M            | 1.13 za porast od 1 SD za 6 godina   | 1.06-1.21              |
| Okinawa, 2004                         | 4489 odraslih     | 1.46 za M ( $\text{MK} \geq 416 \mu\text{mol/L}$ ) i 1.94 za Ž ( $\text{MK} \geq 357 \mu\text{mol/L}$ ) za 13 godina | 1.09-2.03<br>1.05-3.57 |
| Bogalusa Heart, 2005                  | 679 djece         | Povećani rizik za dijastoličku hipertenziju za 11 godina   | Nije računato          |
| Framingham Heart, 2005                | 3329 odraslih     | 1.17 za porast od 1 SD za 4 godine   | 1.02-1.33              |
| Normative aging, 2006                 | 2062 M            | 1.25 za 21 godinu ( $\text{MK} > 6.5 \text{ mg/dL}$ )  | 1.08-1.34              |
| ARIC, 2006                            | 9104 odraslih     | 1.1 za porast od 1 SD za 9 godina  | 1.02-1.14              |
| Beaver Dam Health Survey, 2006        | 2520 odraslih     | 1.65 za 10 godina (5. vs 1. kvintila)  | 1.41-1.93              |
| Health Professionals' Follow-up, 2006 | 750 M             | 1.02 za porast od 1 SD za 8 godina   | 0.92-1.13              |
| MRFIT, 2007                           | 3073 M            | 1.1 za porast od 1 SD za 6 godina  | 1.02-1.19              |

U NHANES studiji (National Health and Nutrition Examination Survey) koja je trajala od 1999. do 2002. g., u odraslih je osoba povišena SMK bila pozitivno združena s prehipertenzijom (sistolički tlak 120-139 mmHg ili dijastolički tlak 80-89 mmHg), neovisno od pušenja, indeksa tjelesne težine (BMI), dijabetesa, bubrežne funkcije i drugih kovarijabli (61). Također, viša razina SMK je u ispitanika s prehipertenzijom neovisno združena s mikroalbuminurijom (62). Ta povezanost upućuje na izravni patogenetski mehanizam u kojem povišena SMK i pridonosi razvoju hipertenzije. Tome u prilog ide i činjenica da je (viša) razina SMK neovisno združena s primarnom hipertenzijom u djece i mlađih adolescenata, no to, čini se, ne vrijedi za sekundarnu hipertenziju i za hipertenziju „bijele kute“ (63). Podatak da se hiperuricemija ne javlja u sekundarnoj hipertenziji govori protiv činjenice da je ona sekundarno povišena zbog hipertenzije (63). U odraslih s neliječenom hipertenzijom prevalencija hiperuricemije (SMK >387  $\mu\text{mol/L}$ ) iznosi 25-40%. Veća je u hipertoničara koji uzimaju diuretike (50%), te u malignoj hipertenziji (70%) (64, 65). Uzevši u obzir i rezultate HPFS studije koja nije dokazala vezu MK i hipertenzije u starijih osoba (>65 godina), te gore navedene podatke, vidljivo je da veza između razine MK i hipertenzije pada sa porastom dobi ispitanika i trajanju hipertenzije, odnosno da je MK važnija u mlađih ispitanika s ranom pojavom hipertenzije.

U animalnom je modelu dokazana izravna veza hiperuricemije i hipertenzije, posebice u uvjetima niskog unosa soli. Kod štakora kojima je hiperuricemija uzrokovana inhibitorom urikaze (oksonska kiselina) i koji su stavljeni na dijetu s malim unosom soli došlo je do porast tlaka, za razliku od normalnih štakora u kojih je tlak ili pao ili ostao nepromijenjen. Porast krvnog tlaka direktno korelira s visinom SMK i moguće ga je prevenirati sniženjem MK inhibitorom ksantin oksidaze (alopurinolom) ili urikozuričkom (benzodiodaronom) (66). To je izravni dokaz da mokraćna kiselina dovodi do porasta krvnog tlaka u uvjetima niskog unosa soli. Iz toga je Watanabe sa suradnicima razvio teoriju po kojoj je inaktivacija enzima urikaze bila evolucijska prednost, ne zbog svojeg antioksidativnog učinka, već jer je omogućila prvim lovcima iz paleolitika da prežive u uvjetima niskog unosa soli. Pretpostavlja se da je unos soli tada, kada je

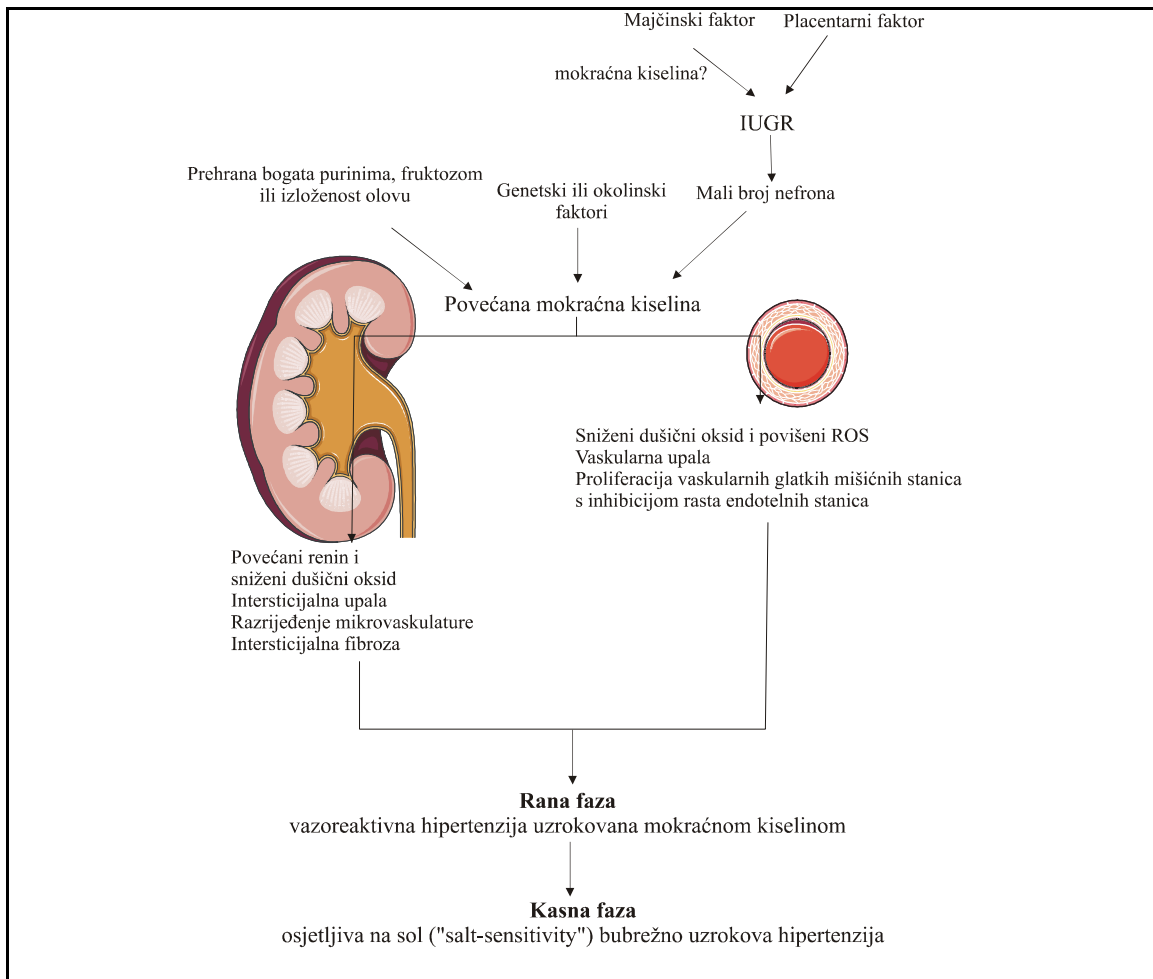
osnovu prehrane činila hrana biljnog porijekla, iznosio oko 1,9 g NaCl na dan, za razliku od današnjih dana kada ona iznosi oko 10 g NaCl na dan (67) (slika 6).



**Slika 6.** Pretpostavljeni mehanizam kojim je mutacija urikaze omogućila prednost za preživljenje hominoida u miocenu. Okolinski pritisci tijekom srednjeg i kasnog miocena rezultirali su prednostima prilagodbe u smislu da su hominoidi mogli bolje čuvati natrij i održavati krvni tlak. U životinja kojima se mutira gen za enzim urikazu, porast serumske mokraćne kiseline (SMK) povisuje krvni tlak i održava koncentraciju Na, zbog poznatog učinka MK na aktivnost renin angiotenzinskog sustava u uvjetima niskog unosa soli. MK također uzrokuje bubrežnu mikrovaskularnu bolest stimulacijom proliferacije glatkih mišićnih stanica putem aktivacije MAP kinaze, te stimulacijom PDGF, COX-2 i renin-angiotenzinskog sustava. Razvoj bubrežne mikrovaskularne bolesti i intersticijalne upale uzrokuje osjetljivost na sol i kronično povećanje krvnog tlaka. Aktivacija ta dva glavna puta (renin-angiotenzinskog, te indukcije mikrovaskulane bolesti) rezultira trajnim porastom krvnog tlaka podržanog razinom unosa natrija (67).

S druge strane, u eksperimentalnim uvjetima, visoki unos soli u prehrani dovodi do porasta tlaka samo u hiperuricemičkih eksperimentalnih životinja, što je pokazatelj da hiperuricemija dovodi do trajnih promjena na glomerulima (*salt-sensitivity*) (68). Te su promjene primarno lokalizirane na aferentnoj arterioli, uz blagu renalnu inflamaciju i tubularno oštećenje. Porastu tlaka i promjenama na bubrežima potaknutima hiperuricemijom pridonose i aktivacija RAAS-a (renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava), te sniženje sinteze endotelnog NO (glavni lokalni vazodilatator) (67). Inhibicija sinteze NO i pojačana aktivnost RAAS-a rezultiraju aktivacijom imunološkog odgovora s aktivacijom T limfocita i lokalnom upalom u bubrežima. Upala se može poništiti imunosupresivima (mikofenolat mofetilom) (69,70). Arteriolarne promjene u bubrežima hiperuricemičkih štakora slične onima u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom, samo što se te promjene dešavaju neovisno o visini krvnog tlaka, kao posljedica izravne stimulacije vaskularnih glatkih mišićnih stanica mokraćnom kiselinom (66). Iste takve mikrovaskularne promjene mogu se inducirati u štakora s normalnom SMK infuzijom angiotenzina II ili blokadom sinteze NO, te hipertenzija ovisna o unosu soli perzistira i nakon što se prekine infuzija angiotenzina II i blokada sinteze NO (71,72). Jednom kad se takve promjene na bubrežima pojave, nastaje hipertenzija ovisna o unosu soli (*salt-sensitivity*), te se krvni tlak poboljšava samo ako se eksperimentalne životinje, kojima se normalizira MK, stave na dijetu s niskim unosom soli (67). Goldblatt je originalno postavio tezu da je primarna mikrovaskularna bubrežna bolest glavni patogenetski mehanizam za esencijalnu hipertenziju (73). U svjetlu mokraćne kiseline, aktualni predmijevani patogenetski mehanizam „*salt-sensitivity*“ jest: indukcija preglomerularne arteriolarne bolesti direktnom stimulacijom glatkih mišićnih stanica uzrokuje tubularnu ishemiju te infiltraciju intersticija limfocitima i makrofagima, lokalnu sintezu oksidativnih spojeva, te promjene ekspresije lokalnih vazokonstriktora i vazodilatatora u smjeru lokalne vazokonstrukcije. Te promjene rezultiraju smanjenom filtracijom Na (posljedično smanjenju ultrafiltracijskog koeficijenta, Kf), te povećanom reapsorpcijom Na (putem direktnog tubularnog mehanizma) što za posljedicu ima pojačan odgovor sistemskog krvnog tlaka na ingestiju Na („*salt-sensitivity*“) (72). Cappuccio je s kolegama dokazao upravo taj fenomen. Na humanom je modelu dokazao da

je MK neovisno povezana s povišenom reapsorpcijom natrija u muškaraca. Taj je efekt također neovisan o visini krvnog tlaka (74) (slika 7).



**Slika 7.** Pretpostavljeni mehanizam hipertenzije uzrokovane mokraćnom kiselinom (MK).

Ekscesivni unos fruktoze ili hrane bogate purinom, te izloženost niskom dozama olova mogu uzrokovati kroničnu hiperuricemiju. U majke s visokom SMK (dijeta, preegzistentna hipertenzija, debljina ili preeklampsija), MK prelazi u fetalnu cirkulaciju i može uzrokovati intrauterini zastoj rasta (IUGR) i smanjenje broja nefrona. U djece rođene s malim brojem nefrona, hiperuricemija može nastati zbog genetskih ili okolinskih faktora. Kronična hiperuricemija stimulirat će renin-angiotenzinski sustav uz inhibiciju oslobađanja endotelnog NO, što doprinosi bubrežnoj vazokonstrikciji i mogućem povećanju krvnog tlaka. Trajna renalna vazokonstrikcija može doprinijeti razvoju arterioskleroze i hipertenzije ovisne o unosu soli ("*salt-sensitivity*"), čak i u uvjetima kad se korigira hiperuricemija. ROS- reaktivni oksidativni spojevi (59).



Učinak inhibitora ksantin oksidaze alopurinola još jedan pokazatelj uzročno-posljedične veze između SMK i rano nastale hipertenzije. Feig je u 30 adolescenata (u križnom pokusu) s novo dijagnosticiranom, nikad tretiranom hipertenzijom dokazao značajno sniženje sistoličkog i dijastoličkog tlaka, te srednjeg krvnog tlaka nakon 4 tjedna terapije alopurinolom. Za ispitanike kojima je MK pala ispod 5 mg/dL (300  $\mu$ mol/L) za vrijeme terapije alopurinolom, krvni tlak je normaliziran u njih 86% (19 od 22), dok je uz placebo tlak normaliziran u 1/30 ispitanika (3%) (75).

Raven je prvi opisao hipertenziju kao sastavni dio metaboličkog sindroma, čime su uz nju, kao sastavni dijelovi, pridodani centralni tip debljine, dislipidemija i hiperglikemija. Uz ove glavne manifestacije sindroma zabilježene su i brojne druge abnormalnosti poput poremećaja koagulacije (smanjena fibrinolitička aktivnost u korist trombotske), sistemskog upalnog odgovora i endotelne disfunkcije koji doprinose razvoju aterosklerotske bolesti i nastanku akutnog koronarnog sindroma (76). Tradicionalno, povišenje SMK u metaboličkom sindromu objašnjava se hiperinzulinemijom, budući da inzulin smanjuje klirens MK (77, 78). U američke djece i studenata serumska koncentracija MK čvrsto je povezana s prevalencijom metaboličkog sindroma i njezinim sastavnicama (79). Mokraćna kiselina zapravo često pretskazuje pojavu hiperinzulinemije, adipoziteta i dijabetesa u odraslih osoba, zbog čega kasnije postaje i sastavni dio metaboličkog sindroma (80-83). Međutim, ona je povišena i u slučaju metaboličkog sindroma u ljudi koji imaju urednu tjelesnu težinu. Choi i Ford pokazali su da samo 5,9% osoba s normalnim BMI i MK < 360  $\mu$ mol/L imaju metabolički sindrom, dok čak 59% osoba s normalnim BMI-om i MK >600  $\mu$ mol/L ima znakove metaboličkog sindroma (84). U animalnim su studijama postavljena dva moguća patogenetska mehanizma kojima MK utječe na pojavu metaboličkog sindroma. Prvi se zasniva na činjenici da MK uzrokuje endotelnu disfunkciju inhibicijom sinteze NO (34). Kako utilizacija glukoze u skeletnim mišićima djelomično ovisi o povećanom krvnom protoku kojega posreduje inzulin stimulirajući otpuštanje NO iz endotelnih stanica, te kako se slika metaboličkog sindroma razvija u miševa kojima nedostaje sintaza NO, moguće je da endotelna disfunkcija sa smanjenim oslobađanjem NO-a pogoduje pojavi

metaboličkog sindroma (59). Drugi (pretpostavljeni) mehanizam fokusiran je na upalne i oksidativne promjene koje MK potiče u adipocitima, a ključne su razvoj metaboličkog sindroma u adipoznih miševa (85). Ksantin oksidaza izražena je u adipocitima i važana je u procesu adipogeneze, tako da miševi kojima je "isključen" gen za ksantin oksidazu imaju samo polovicu adipocita u odnosu na kontrolnu skupinu (86).

Incidencija hipertenzije, debljine, dijabetesa i bubrežne bolesti progresivno se povećava tijekom posljednjih 100 godina, što je povezano i s progresivnim rastom razine SMK (87). Prihvaćena je teza da je porast tjelesne težine u tom razdoblju doprinio porastu incidencije/prevalencije hipertenzije u populaciji (88). Srednja vrijednost SMK u muškaraca postepeno je rasla od 210  $\mu\text{mol/L}$ , kolika je bila dvadesetih godina prošlog stoljeća, na 360-390  $\mu\text{mol/L}$  u 1970-tim godinama (89). Trendu porasta mokraćne kiseline, debljine i hipertenzije u populaciji pridružuje se, u posljednjih 200 godina, i porast unosa fruktoze u prehrani u razvijenim zemljama, tako da se u Americi dnevno prehranom unosi oko 70-100 grama fruktoze, dok je početkom 19. stoljeća to iznosilo oko 15-40 grama. Od 1970. godine kao dodatni zaslađivač koristi se u Americi visoko fruktozni kukuruzni sirup, koji se široko primjenjuje u prehrambenoj industriji za zaslađivanje sokova i gotove hrane. Johnson pretpostavlja da se radi o povezanim epidemijama kojima bi poveznica bila mokraćna kiselina, budući da je fruktoza jedini šećer koji uzrokuje brzu depleciju ATP-a i povećava sintezu i oslobađanje MK (vidi sliku 3.) (90). Eksperimentalni podaci podržavaju tu tezu o povezanosti unosa fruktoze, hiperuricemije i povećanja krvnog tlaka. Tako se u eksperimentalnih životinja hranjenim samo fruktozom može izazvati hiperuricemija, hipertenzija i sindrom sličan metaboličkom, s bubrežnim hemodinamskim i histološkim promjenama koje su identične onima u uričnoj nefropatiji. Tretiranje takvih životinja inhibitorom ksantin oksidaze koji snižava nivo MK, preveniralo je te promjene (91, 92). Studije na ljudima također pokazuju da fruktoza, a ne glukoza, pogoduje nastanku metaboličkog sindroma. Tako je dokazano da fruktoza, a ne glukoza, dovodi do inzulinske rezistencije. Dijeta s 250 g fruktoze na dan rezultirala je pojavom inzulinske rezistencije u mladih, zdravih muškaraca već nakon tjedan dana, dok su niže doze fruktoze ( $216 \pm 12$  g fruktoze) dovele do pojave inzulinske

rezistencije samo u jetri i adipocitima. U ispitanika koji su dobivali još niže doze fruktoze (100 g na dan) nije došlo do pojave inzulinske rezistencije, kao niti u kontrolnoj skupini koja je dobivala škrob (93). Pojava inzulinske rezistencije vezana s dozom unesene fruktoze dobro se poklapa s fiziologijom same fruktoze, budući da su mjesta s najvećom koncentracijom fruktokinaze upravo jetra, bubrezi, crijeva i adipociti, te su, kao takva, najosjetljivija na efekt deplecije ATP-a posredovan unosom fruktoze. Deplecija ATP-a dovodi do inaktivacije mRNA, te prestanka sinteze proteina što dovodi do „staničnog šoka“ u kulturi stanica. Taj proces prati usporedni porast mokraćne kiseline u serumu koja svojim učincima dovodi do daljnjeg nepovoljnog staničnog učinka (94). Tim bi se patofiziološkim mehanizmom mogla objasniti veza mokraćne kiseline, pojave metaboličkog sindroma i hipertenzije. U tom smislu, „glavni krivac“ za epidemiju metaboličkog sindroma i hiperuricemije bila bi nekritička upotreba fruktozih zaslađivača u prehrambenoj industriji.

Poznato je da žene s preeklampsijom, esencijalnom hipertenzijom i adipozitetom češće rađaju djecu niske porođajne težine ili male gestacijske dobi. Upravo su djeca niske porođajne težine pod povećanim rizikom za nastanak hipertenzije i adipoziteta u kasnijem životu (95).

Transplacentarni prijelaz MK iz majčine u fetalnu cirkulaciju, te visoke vrijednosti SMK u majke i novorođenčeta dobro koreliraju s niskom porođajnom težinom (96). Kako je poznat antiangiogeni efekt MK, koji bi doveo do kongenitalnog smanjenja broja nefrona, teoretski je moguće da je upravo taj prijelaz MK iz majčine u fetalnu cirkulaciju poveznica patološke trudnoće, niske porođajne težine i hipertenzije (vidi sliku 8) (59).

Prema svemu navedenom, brojni su dokazi koji ukazuju na direktnu patogenetsku vezu povećane MK i hipertenzije (Tablica 4), no bit će potrebno još ispitivanja koja će tu vezu definitivno potvrditi i razdvojiti je od brojnih drugih mehanizama koji su uključeni u kompleksnu patogenezu hipertenzije.

**Tablica 4.** Dokazi koji povezuju serumsku razinu mokraćne kiseline (SMK) i hipertenziju

---

Povišena SMK konzistentno predviđa pojavu hipertenzije

Povišena SMK zabilježena je u 25-60% bolesnika s neliječenom esencijalnom hipertenzijom i u približno 90% adolescenata s novonastalom esencijalnom hipertenzijom

Porast SMK u glodavaca rezultira hipertenzijom sa svim kliničkim, hemodinamskim i histološkim karakteristikama

Sniženje SMK inhibitorom ksantin oksidaze snižava krvni tlak u adolescenata s novonastalom esencijalnom hipertenzijom

---

#### I.V Mokraćna kiselina i kardiovaskularna bolest

Budući je MK konzistentno povezana s čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti, intenzivno je istraživana i povezanost serumske razine MK i kardiovaskularnog pobola i smrtnosti. Ukupno, izvjesno je da je povišena SMK „pratitelj“ kardiovaskularnih bolesti, no rezultati studija donekle su oprečni – prema nekima, SMK nema neku „etiološku ulogu“, već je povezana s kardiovaskularnim pobolom i smrtnošću uslijed povezanosti s drugim čimbenicima rizika (hipertenzija, inzulinska rezistencija, debljina, hiperlipidemija); dok su druge studije ukazale na nezavisnu povezanost razine SMK i događaja (30).

Najstarija i najpubliciranija, Framingamska studija (6763 ispitanika), ukazala je na povezanost SMK i incidenciju kardiovaskularnih bolesti u općoj populaciji, ali ne neovisnu povezanost (tj. neovisnu od hipertenzije, odnosno ostalih rizičnih čimbenika za pojavu kardiovaskularne bolesti) (97). Druga velika epidemiološka studija (NHANES I- National Health and Nutrition Examination Survey I) ( 5926 ispitanika, prosječno praćenje 16.4 godine), objavljena 2000. g. pokazala je da je povišena SMK neovisni rizični čimbenik za pojavu kardiovaskularne smrtnosti u općoj populaciji (98). Najveći je rizik zabilježen je u populaciji muškaraca i žena dobi od 45-54 godine. Za ispitanika mlađe od 45 godina ta povezanost nije potvrđena. Povezanost je izraženija u

žena, tako da je smrtnost od ishemijske bolesti srca u žena sa SMK >416  $\mu\text{mol/L}$  pet puta veća nego u onih s SMK <238  $\mu\text{mol/L}$ . Čak i je i u ispitanika koji su imali nizak kardiovaskularni rizik (bez povišenog kolesterola, hipertenzije i dijabetesa), povišena SMK bila prediktor kardiovaskularnog mortaliteta. Identični su i rezultati novijeg ispitivanja provedenog u sklopu Rotterdamske studije, koja je na 4385 ispitanika bez prethodne anamneze koronarne bolesti srca i preboljelog cerebrovaskularnog infarkta, u periodu praćenja od prosječno 8,4 godine, pokazala neovisnu povezanost MK i incidencije koronarne bolesti srca i cerebrovaskularnog infarkta. Ta je veza snažnija u osoba bez hipertenzije nego u onih s hipertenzijom (99).

Ispitivanje provedeno u sklopu projekta čikaškog udruženja za bolesti srca (Chicago Heart Association, CHA- Detection Project In Industry), na 7804 muškaraca i žena, pokazalo je snažnu neovisnu povezanost visine MK i kardiovaskularnog morbiditeta, no samo u ženskoj populaciji (100). Interesantno je da je takva snažna neovisna povezanost mortaliteta u žena i povišene MK nađena u sklopu prospektivne studije u Gothenburgu, na seriji od 1462 ispitanice u dobi 38-60 godina, s razdobljem praćenja od 12 godina (101). Međutim, ta povećana smrtnost nije bila kardiovaskularnog porijekla, budući da nije nađena veza između bazične MK i pojave infarkta miokarda, angine pectoris i ishemijskih elektrokardiografskih promjena, kao niti povećane incidencije maligne bolesti. Autori se ne izjašnjavaju o potencijalnom uzroku povećane smrtnosti u skupini žena s povišenom MK. Identični su rezultati dobiveni i za muškarce u sklopu MONICA studije (1044 muškaraca, dob 45-64 godine), u kojih je nađena neovisna povezanost serumske MK i ukupne smrtnosti u populaciji (102). I prospektivna studija u Finskoj, na skupini od 1423 zdrava muškarca srednje dobi (bez kardiovaskularnih ili malignih bolesti, nedijabetičari) iz opće populacije pratila je smrtnost u razdoblju od 12 godina u odnosu na koncentraciju MK u serumu (103). Ispitanici sa «startnim» koncentracijama MK u gornjoj trećini kohorte imali su oko 4.5 – 5.0 veći rizik kardiovaskularne smrti nego oni s MK u donjoj trećini, te oko 2 puta veći rizik smrti bilo kojeg uzroka. Izraziti problem u identificiranju prave povezanosti MK i kardiovaskularnog pobola i smrtnosti je u činjenici da je MK snažno povezana s drugim rizičnim čimbenicima za koronarnu bolest srca i da je se od njih teško može odvojiti. To su dokazali i i

ispitivači u Japanu, na skupini od 6163 muškarca i 3751 žene. Oni su pokazali da se više razine MK «grupiraju» zajedno s pretiložću, hipertenzijom, hipertrigliceridemijom, hiperkolesterolemijom i nižim razinama lipoproteina velike gustoće u „clustere“ rizičnih čimbenika (104). No pojedine studije kategorički osporavaju povezanost SMK i kardiovaskularnog pobola i smrtnosti. Tako u kohorti od 22698 muškaraca iz opće populacije u Koreji, u dobi 30-77 godina koji su praćeni 9 godina, nije nađena združenost koncentracije MK i kardiovaskularne ili ukupne smrtnosti. Međutim, u dijabetičara je uočena združenost viših (>80 percentila) koncentracija MK i smrtnosti bilo kojeg uzroka (od ranije poznata povezanost MK i dijabetesa) (105).

Teško je objasniti tolike razlike rezultata navedenih studija. Djelomično bi se one mogle objasniti različitom dobi ispitanika u pojedinim studijama, budući da je studija NHANES I jasno izdiferencirala razliku povezanosti MK i kardiovaskularne smrtnosti po dobnim skupinama. Što se tiče spolne različitosti, ona bi se mogla objasniti rezultatima studije Turtle i suradnika. Ona je u skupini od 277 bolesnika kojima se planirala koronarna angioplastika pokazala linearnu povezanost razine SMK i težine angiografskog nalaza u žena, ali ne i u muškaraca (106). U žena se koronarna bolest srca može dobro predvidjeti na temelju rizičnih čimbenika koji predstavljaju metabolički sindrom, a veza s MK predstavlja zapravo njihovu međusobnu povezanost. U muškaraca, najbolji su prediktori za koronarnu bolest srca dob i mikroalbuminurija.

I neki noviji rezultati potvrđuju da je serumska koncentracija MK >324  $\mu\text{mol/L}$  u muškaraca i > 258  $\mu\text{mol/L}$  u žena pozitivno (OR 5,1 za muškarce i 5,0 za žene), neovisno od drugih rizičnih čimbenika, povezana s pojavom koronarne bolesti srca. Međutim, samo u žena postoji veza između opsežnosti koronarnog nalaza i razine SMK (107). S druge strane, Hiyamuta sa suradnicima nije uspio dokazati bilo kakvu vezu između SMK i proširenosti angiografskog nalaza, no 87% bolesnika činili su muškarci, a nije učinjena razdioba rezultata po spolu (108). Ista je situacija i s angiografskom studijom na 240 bolesnika u Iranu, koja nije pokazala vezu između vrijednosti MK i aterosklerotske bolesti koronarnih krvnih žila, no ponovno nije

razdvojila ispitanike po spolu što je mogući uzrok negativnim rezultatima (2/3 ispitanika činili muškarci) (109) (tablica 5).

Dakle, postoji konstantna povezanost mokraćne kiseline i smrtnosti u općoj populaciji, no ne odnosi se to uvijek na kardiovaskularnu smrtnost, ne radi se uvijek o neovisnoj povezanosti i veza nije podjednaka u oba spola.

**Tablica 5 .** Rezultati velikih prospektivnih studija prediktivnosti povišene SMK za nastanak kardiovaskularnog pobola/smrtnosti u općoj populaciji (modificirano prema 31).

| Studija   | Praćenje (godine) | Korelacija MK i događaja | MK je nezavisni prediktor događaja                 |
|---|-------------------|--------------------------|--|
| Framingham Study                                |                   |                          |  |
| ( <i>Am J Epidemiol</i> 1985;121:11–18.)        | 26                | DA                       | NE   |
| ( <i>Am Heart J</i> 1987;114:413–419.)          | 30                | DA                       | DA – samo žene                                     |
| ( <i>J Clin Epidemiol.</i> 1988;41: 237–42.)    | 32                | DA                       | DA   |
| ( <i>Ann Intern Med.</i> 1999;31:7–13.)         | 17.3              | DA – samo žene           | NE   |
| Honolulu Heart                                  |                   |                          |  |
| ( <i>Int J Epidemiol.</i> 1975;4:271–279.)      | 2                 | DA                       | DA   |
| ( <i>Arch Intern Med.</i> 1995;155:686–694.)    | 20                | DA                       | DA   |
| ( <i>J Clin Epidemiol.</i> 1996;49:673–678.)    | 21                | DA                       | DA   |
| Chicago Heart Association Detection Project     |                   |                          |  |
| ( <i>Circulation.</i> 1979;59:969–977.)         | 5                 | DA                       | DA – samo žene                                     |
| ( <i>J Clin Epidemiol.</i> 1989;42:257–267.)    | 11.5              | DA – samo žene           | DA – samo žene                                     |
| NHANES I  |                   |                          |  |
| ( <i>Am J Epidemiol.</i> 1995;141:637–644.)     | 13.5              | DA                       | DA – samo žene                                     |
| ( <i>JAMA.</i> 2000;283:2404–2410.)             | 16.4              | DA                       | DA   |
| ARIC ( <i>Ann Epidemiol.</i> 2000;10:136–143.)  | 8                 | DA – samo žene           | NE   |
| British Regional Heart Study (odrasli muškarci) |                   |                          |  |
| ( <i>Heart.</i> 1997;78:147–153.)               | 16.8              | DA                       | NE   |
| Social Institute of Finland                     |                   |                          |  |
| ( <i>Acta Med Scand.</i> 1982;668:49–59.)       | 5                 | DA                       | NE   |
| Gothenburg Study                                |                   |                          |  |
| ( <i>Acta Med Scand.</i> 1988;224:549–555.)     | 12                | DA                       | DA (smrt svih uzroka)                              |
| MONICA ( <i>Epidemiology.</i> 1999;10:391–397.) | 8                 | DA                       | DA (smrt svih uzroka)                              |
| CASTEL (stariji od 80 g.)                       |                   |                          |  |
| ( <i>Eur J Epidemiol.</i> 1993;9:577–586.)      | 7                 | DA                       | DA (smrt svih uzroka)                              |
| The Rotterdam Study                             |                   |                          |  |
| ( <i>Stroke.</i> 2006;37:1503-1507.)            | 8,4               | DA                       | DA (za koronarn bolest i cerebrovaskularni inzult) |

Većina studija upućuje da je povišena SMK prediktivna za nastanak kardiovaskularnih događaja (pobola i smrtnosti) u bolesnika s već postojećom kardiovaskularnom bolešću, no ne radi se uvijek o neovisnoj povezanosti, a u nekim studijama nije niti nađena (tablica 6).

**Tablica 6.** Rezultati studija prediktivnosti povišene SMK za nastanak kardiovaskularnih događaja (pobola, smrtnosti) u bolesnika s kardiovaskularnom bolešću (modificirano prema 31).

| <b>Studija</b>  | <b>Korelacija MK i događaja</b> | <b>MK je nezavisni prediktor događaja</b> |
|---|---------------------------------|---|
| Coronary Drug Project Research Group<br>( <i>J Chron Dis</i> 1976;29:557–569) | DA                              | NE  |
| French Canadian Study<br>( <i>Can Med Assoc J</i> 1973;109:986–988)           | NE                              | NIJE PROCIJENJENO                         |
| Atherogene Study<br>( <i>Am J Cardiol</i> 2002;89:12–17)                      | DA                              | DA  |
| The Heart Institute of Spokane<br>( <i>J Am Soc Nephrol</i> 2002; 13:442A.)   | DA                              | DA  |

Studije koje su ispitivale prognostičku važnost SMK i kardiovaskularne smrtnosti u bolesnika s hipertenzijom ujednačenije su u svojim rezultatima. Tako je Alderman u velikoj multirasnoj studiji u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom jasno pokazao vezu između SMK i posljedičnih kardiovaskularnih zbivanja (110). I Vredecchia je u velikoj kohorti ispitanika sa esencijalnom hipertenzijom (1720 ispitanika u trajanju od 12 godina) pokazao da je visina SMK prije početka liječenja hipertenzije povezana s kasnijim kardiovaskularnim zbivanjem ili smrti bilo kojeg uzroka (111). U najvišoj kvartili serumske MK (> 369  $\mu\text{mol/L}$  u muškaraca i >274  $\mu\text{mol/L}$  u žena) ta je veza konzistentna i ne ovisi o drugim čimbenicima rizika za kardiovaskularnu bolest (dob, spol, BMI, dijabetes, omjer ukupnog kolesterola i HDL kolesterola, serumski kreatinin, hipertrofija stjenke lijevog ventrikla, visina krvnog tlaka i diuretska terapije tijekom praćenja) (tablica 7).



**Tablica 7.** Rezultati velikih prospektivnih studija prediktivnosti povišene SMK za nastanak kardiovaskularnih događaja (pobola, smrtnosti) u bolesnika s hipertenzijom (prema referenci 31).

| <b>Studija</b>   | <b>Praćenje (godine)</b> | <b>Korelacija MK i događaja</b> | <b>MK je nezavisni prediktor događaja</b> |
|--|--------------------------|---------------------------------|---|
| Hypertension Detection Follow-Up Program<br>( <i>Am J Epidemiol</i> 1985;121:11–18.)             | 5                        | DA                              | DA  |
| ( <i>Am Heart J</i> 1987;114:413–419.) (na tijazidima  | 5                        | DA                              | DA – samo žene                            |
| Work Site ( <i>Int J Epidemiol.</i> 1975;4:271–279.)   | 6.6                      | DA                              | DA  |
| PIUMA ( <i>Circulation.</i> 1979;59:969–977.)  | 5                        | DA                              | DA  |
| European Working Party on High BP in Elderly<br>( <i>Am J Epidemiol.</i> 1995;141:637–644.)      | 3                        | DA                              | NE  |
| SHEP – izolirana sistolička hipertenzija u starijih<br>( <i>J Hypertens.</i> 2000;18:1149–1154.) | 5                        | DA                              | DA  |
| Syst-China - izolirana sistolička hipertenzija<br>( <i>Hypertension</i> 2001;37:1069–1074.)      | 3                        | DA                              | DA  |
| Syst-EUR – izolirana sistolička hipertenzija<br>( <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2002;13:2213–2222.)   | 2                        | NE                              | NE  |

Kako je prethodno navedeno, ponuđena su brojna mehanicistička/patofiziološka objašnjenja koja povezuju serumsku MK i kardiovaskularnu bolest. Neka od njih apostrofiraju štetni učinak MK na endotelnu funkciju, oksidativni metabolizam i agregaciju trombocita, koji mogu dovesti do endotelne disfunkcije i remodelacije krvne žile posredstvom oksidativno-reduktivnog stresa (39). Mokraćna kiselina mogla bi biti vrlo osjetljiv marker upale stijenke krvnih žila, remodelacije unutar arterijskog zida i kapilarnog intersticija. Neke studije pretpostavljaju da povišena serumska MK ima jednaku prediktivnu vrijednost kao i visoko osjetljivi C-reaktivni protein (hs-CRP), zato jer je dobar indikator upale i remodelacije unutar zida arterija i miokarda (112). Tako je Erdogan sa suradnicima pokazao da postoji pozitivna veza između plazmatskog hsCRP-a i razine SMK, a hsCRP negativno je povezan s rezidualnim koronarnim protokom. Interesantno je da sve studije koje ispituju vezu MK i kardiovaskularnih događaja pokazuju njihov odnos u obliku krivulje poput slova J (*J-shaped*), s početkom porasta rizika u drugoj kvartili MK (31). Za pretpostaviti je

da visoki rizik u najnižoj kvartili reflektira sniženu antioksidantnu aktivnost plazme, a s druge strane, povećani bi rizik u četvrtoj kvartili reflektirao ulogu MK u indukciji vaskularne bolesti i hipertenzije.

Za razliku od odnosa MK i kardiovaskularnog pobola i smrtnosti, istraživanja veze serumske razine MK i ishoda akutnog koronarnog sindroma vrlo su oskudna. Tek su 2005. godine rezultati japanske studije akutnog koronarnog sindroma pokazali združenost viših serumskih koncentracija MK izmjerenih na prijemu (unutar 48 sati od početka simptoma) i nastanka komplikacija akutnog infarkta miokarda, posebice incidencije popuštanja srca prema Killipovoj klasifikaciji, i smrtnog ishoda (113).

Kako je prikazano, serumska razina MK podložna je raznolikim utjecajima, uključujući i one s genskom podlogom (gdje se mogu ubrojiti i potencijalne rasne/etničke karakteristike), kao i kulturološka obilježja, vezana, primjerice, za konzumaciju alkohola i svojstva prehrane. Stoga opažanja iz Japana ne moraju nužno biti primjenjiva i na ostale populacije.

Prediktivna vrijednost serumske razine MK za kratkotrajni i dugoročni ishod akutnog infarkta miokarda u bolesnika europskog porijekla do sada nije ispitna, i upravo je to svrha ove dizertacije.

## **II. Hipoteza**

U oboljelih od akutnog koronarnog sindroma, serumska koncentracija MK izmjerena unutar 48 sati od događaja neovisan je prognostički čimbenik ishoda bolesti, gdje se pod ishodom podrazumijeva: a) 30 dnevna kardiovaskularna smrtnost; b) pojava akutnih (intrahospitalnih) nefatalnih komplikacija bolesti (MACE- *major adverse cardiac events*); te c) vrijeme preživljenja nakon događaja.

### III. Ciljevi istraživanja

Definirana dva *primarna* i dva *sekundarna* neposredna cilja.

#### III.I. Primarni ciljevi

1. Ispitati je li serumska razina MK izmjerena u času prijema (unutar 48 sati od početka simptoma) u oboljelih od akutnog koronarnog sindroma nezavisni prognostički čimbenik kratkoročne, 30-dnevne, kardiovaskularne smrtnosti;
2. Ispitati je li serumska razina MK izmjerena u času prijema (unutar 48 sati od početka simptoma) u oboljelih od akutnog koronarnog sindroma nezavisni prognostički čimbenik kratkoročne (30-dnevne) incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija – kompozitni ishod koji uključuje ishemiju (re-infarkt/angina), kardiogeni šok i srčani arest.

Vidi IV.V.I. za definicije.

#### III.II. Sekundarni ciljevi

1. Ispitati je li serumska razina MK izmjerena u času prijema (unutar 48 sati od početka simptoma) u oboljelih od akutnog koronarnog sindroma nezavisni prognostički čimbenik dugoročnog preživljenja, tj. uključujući vrijeme po otpustu iz bolnice, gdje je «vrijeme preživljenja» definirano kao vrijeme od otpusta do smrti bilo kojeg uzroka;
2. Ispitati je li serumska razina MK izmjerena u času prijema (unutar 48 sati od početka simptoma) u oboljelih od akutnog koronarnog sindroma nezavisni prognostički čimbenik kratkoročnih ishoda (30-dnevne smrtnosti, 30-dnevne incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija) u podskupinama:

A) Na temelju procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) ( $<60$  ili  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

B) Na temelju spola i tipa akutnog infarkta (s ili bez elevacije ST spojnice, tj. STEMI ili NSTEMI), odnosno podskupina na temelju kombinacije spola i tipa infarkta.

Vidi IV.V.II. i IV.V.III. za definicije.

## IV. Ispitanici i metode

### IV.I. Opći dizajn

Ova je dizertacija retrospektivna prognostička analiza temeljena na bazi podataka Opće bolnice Varaždin i podacima matičnih ureda uključenih ispitanika (za datume smrti u slučaju smrti po optustu iz bolnice). Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Opće bolnice Varaždin i Radna skupina za etičku prihvatljivost biomedicinskih istraživanja Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

### IV.II. Ispitanici

Kandidati za uključenje u studiju bili su svi (uzastopni) bolesnici zaprimljeni u Općoj bolnici Varaždin u razdoblju od 01.01.1996.g. do 31.12.2001.g., ispisani s prvom dijagnozom akutnog infarkta miokarda (AIM) čiji su podaci tako i arhivirani.

Navedeno petogodišnje razdoblje izabrano je na temelju slijedećega:

1. Tijekom navedenog razdoblja u ustanovi je primijenjivan isti standardni algoritam postupanja s bolesnicima u kojih se sumnja na AIM (u dijagnostičkom i terapijskom smislu) (vidi IV.III.);
2. Prema gruboj procjeni, u Općoj se bolnici Varaždin godišnje zaprimi 150-200 bolesnika sa (sumnjom na) akutnim koronarnim sindromom. Takva baza daje realne izgleda za identifikaciju najmanje 450-500 bolesnika za uključenje u analizu prema uključnim/isključnim kriterijima (vidi dalje).

Broj od (minimalno) 450-500 bolesnika u analizi odredili smo prema slijedećim kriterijima:

(i) dvije velike epidemiološke studije koje se odnose na 1990-te godine u Španjolskoj (5242 bolesnika s AIM u 24 bolnice (114) i Njemačkoj (14598 bolesnika u 217 bolnica) (115), izvjestile su o intrahospitalnoj smrti od AIM u rasponu od <10% pa sve do 26%.

Pretpostavili smo da bi kratkoročna smrtnost za navedeno razdoblje u Općoj bolnici

Varaždin mogla biti oko 15%. (ii) uzorak od 450-500 ispitanika da je 80-90% snage da na dvostranoj razini  $\alpha=0.05$  detektira promjenu vjerojatnosti za ishod= smrt sa 0.15 pri

prosječnoj vrijednosti varijable X (SMK), na vjerojatnost 0.21 (tj. apsolutni porast broja intrahospitalnih smrti za 6%), što odgovara omjeru šanse od 1.5, pri porastu vrijednosti SMK za jednu standardnu devijaciju iznad prosječne vrijednosti. Prema tome, ta najmanja veličina uzorka trebala bi osigurati dostatnu snagu studije za detekciju relevantnog „efekta“ serumske razine MK na kratkoročnu smrtnost nakon AIM (što je primarni cilj analize).

3. U vrijeme izrade dizertacije (2008-2009. godina), za bolesnike zaprimljene tijekom predmetnog razdoblja bilo je prošlo najmanje 7 a najviše 13 godina od indeksnog događaja, pa razdoblje za analizu „dugoročnog preživljenja“ (sekundarni cilj) za sve one koji su u vrijeme izrade dizertacije još uvijek živi, iznosi 7-13 godina, što se može smatrati razumno dugim razdobljem za evaluaciju takvog ishoda.

#### Kriteriji za uključivanje u analizu

- a) pripadnik bijele rase, europskog podrijetla;
- b) verificiran akutni infarkt miokarda na temelju prve dijagnoze liječnika koji je ispisao bolesnika, te na temelju revizije dijagnoze koju je proveo pristupnik po slijedećim kriterijima: (i) bol u prsnom košu trajanja > 20 minuta s tipičnim ishemijskim promjenama EKG-a (nove promjene ST-T segmenta - depresija ili elevacija, tipične promjene T vala, novonastali blok lijeve grane ili patološki Q zubac); (ii) specifični porast i dinamika kardiovaskularnih enzima (kreatinin fosfokinaza - CPK; MB frakcija CPK) s ili bez specifičnih promjena u ehokardiografskom nalazu (novonastali regionalni ispadi kontraktiliteta). Na osnovu jasne elevacije ST segmenta u EKG nalazu koji je progredirao do pojave Q zupca ili u slučaju jasnog Q zupca uz promjene T vala kod subakutnog infarkta miokarda, bolesnici su klasificirani kao oni s infarktom miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI), te oni bez elevacije ST segmenta (NSTEMI). U razdoblju od 1996. do 2001. godine u Općoj bolnici Varaždin, troponin još nije bio uveden kao dijagnostički instrument u dijagnozi akutnog infarkta miokarda.

- c) prijem u bolnicu i laboratorijska dijagnostika unutar 48 sati od početka simptoma;
- d) dostupni su osnovni demografski (dob, spol), te osobni i obiteljski anamnestički podaci (anamneza dijabetesa tipa I ili II, hipertenzije, cerebrovaskularne ili kardiovaskularne bolesti, uzimanje diuretika, inhibitora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i acetilsalicilne kiseline prije dolaska u bolnicu);
- e) dostupni su osnovni podaci o koronarnom događaju (elevacija ili depresija ST segmenta, lokalizacija prema EKG kriterijima, podaci o fibrinolitičkoj terapiji);
- f) dostupni su podaci o serumskoj koncentraciji MK ( $\mu\text{mol/L}$ ) izmjereni unutar 48 sati od nastupa bolesti i drugi laboratorijski nalazi koji se standardno uzimaju po prijemu - kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ ); ukupni kolesterol ( $\text{mmol/L}$ ) (eventualno HDL i LDL, ukoliko su određeni) i trigliceridi ( $\text{mmol/L}$ );
- g) dostupni su podaci o provedenom liječenju i eventualnim komplikacijama tijekom liječenja.

#### Kriterij za neuključivanje u analizu

U analizu nisu uključeni bolesnici kojima po dolasku u bolnicu ustanovljena smrt, odnosno oni u kojih je smrt nastupila neposredno po dolasku u bolnicu, iako je obdukcijom dokazan AIM. Također, u analizu nisu uključeni bolesnici koji su na prijemu manifestirali kardiogeni šok ili srčani arrest, budući da je u tim stanjima teško kompromitirane cirkulacije mjerenje koncentracije serumske mokraćne kiseline vrlo neinformativno.

Od 943 identificirana bolesnika sa sumnjom na koronarni sindrom a koji su bili živi na prijemu u bolnicu, 265 nije uključeno u analizu jer dijagnoza nije AIM nije potvrđena (prema navedenim kriterijima), 48 nije uključeno zbog kasnog dolaska u bolnicu, 9 nije uključeno zbog kasnog učinjenih laboratorijskih nalaza, a za ukupno 8 bolesnika revizija dokumentacije ukazala je da su već na prijemu prezentirali kardiogeni šok/arrest. Ukupno je uključeno 613 bolesnika.

#### IV.III. Standardna bolnička procedura za akutni infarkt miokarda u Općoj bolnici Varaždin za razdoblje 1996-2001.g.

Bolesnici obrađeni u Prijemnoj ambulanti Internog odjela Opće bolnice Varaždin zaprimljeni su, ovisno o kliničkoj slici odnosno o vremenu proteklom od početka simptoma, u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) ili na Odjel kardiologije. U promatranom razdoblju, u Hrvatskoj još nije bila razvijena mreža primarne perkutane koronarne angioplastike. Mreža je formirana 2005. godine i od tada Varaždin ima dostupnu primarnu perkutanu angioplastiku za sve bolesnike s akutnim infarktomiokarda sa ST elevacijom. Tijekom promatranog razdoblja, bolesnici s AIM s elevacijom ST segmenta u EKG nalazu, a koji su primljeni unutar 6 sati od početka bolova, te ukoliko nisu imali kontraindikacija, dobivali su fibrinolitičku terapiju – isključivo streptokinazu. Bolesnici zaprimljeni u JIL monitorirani su tijekom cijelog boravka, a standardno su dobivali kisik putem nosnog katetera ili maske, acetilsalicilnu kiselinu odmah po prijemu i, ukoliko nije bilo kontraindikacija, infuziju nitrata ili oralni dugodjelujući nitrat (izosorbid mono ili dinitrat). Za suzbijanje bolova korišten je nitroglicerinsublingvalno, morfij parenteralno, te eventualno parenteralni analgetik (metamizol ili tramadol). Uobičajeno, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-i) uvedeni su brzo po prijemu, pogotovo u bolesnika koji su ih rabili i prije indeksnog događaja ili su bili hipertenzivni. Beta blokator se rijetko uvodio u prvih 48 sati budući da nismo imali registrirani kratkodjelujući parenteralni beta blokator (esmolol), koji se tada, prema smjernicama, preporučavo kao terapija u perakutnoj fazi infarkta miokarda. Oralni beta blokatori tipično su uvedeni u terapiju kasnije tijekom hospitalizacije. Laboratorijski su nalazi uvijek učinjeni pri dolasku (za postavljanje dijagnoze), odnosno unutar 24-48 sati od prijema (nalaze koji nisu hitni). Standardno su mjereni: serumska mokraćna kiselina (SMK,  $\mu\text{mol/L}$ ), kreatinin (Cr,  $\mu\text{mol/L}$ ), kreatinin fosfokinaza - ponavljano (CPK,  $\text{mmol/L}$ ), ukupni kolesterol ( $\text{mmol/L}$ ) i trigliceridi ( $\text{mmol/L}$ ).

Komplikacije infarkta miokarda tretirane su prema tada postojećim smjernicama. Ventrikulski poremećaji ritma s kompromitiranom hemodinamikom rješavani su elektrokonverzijom, te je kasnije u prevenciji korišten ksilokain parenteralno ili amiodaron. Popuštanje srca



dijagnosticirano na osnovu kliničkog i radiološkog nalaza tretirano je diuretikom, ACE inhibitorom te, ukoliko je postojala i fibrilacija atriya, nastavljena je ili započeta terapija medigoksinom (parenteralno, s kasnijom prijelazom na oralni oblik). U slučaju kardiogenog šoka, prema indikaciji, u terapiju je uveden inotropni lijek, dopamin sam ili u kombinaciji s dobutaminom. Interventrikulske smetnje provođenja (AV blokovi) tretirani su atropinom parenteralno te, ukoliko je to bilo bezuspješno, implantacijom privremenog elektrostimulatora. Kardiorespiratorni arest tretiran je prema preporukama uz mogućnost mehaničke ventilacije u JIL-u. Bolesnici su po stabilizaciji stanja premješteni na Odjel gdje se nastavljala fizikalna terapija koja je započinjala rano u postinfarktnom razdoblju i trajala je do otpusta.

#### IV.IV. Klinička i laboratorijska mjerenja

Elektrokardiografski nalaz sniman je na Siemens elektrokardiografskim aparatima, obično serijski tijekom periinfarktne razdoblja i slijedećih dana. Ehokardiografski pregledi također su rađeni na Siemensovom aparatu. Laboratorijska mjerenja učinjena su u licenciranom bolničkom laboratoriju (Klinički laboratorij Opće bolnice Varaždin), na integriranom biokemijskom analizatoru iz serije Abbot-Architect. Laboratorijske metode za pojedine parametre: a) za mokraćnu kiselinu enzimskom metodom -urikaza; b) za kreatininfosfokinaznu aktivnost enzimskom reaktivacijskom metodom s *N*-acetil-cisteinom; c) za serumski kreatinin - Jeffe kinetika; d) za ukupni kolesterol - Allain i Roeschlauova metoda; e) za trigliceride - reakcija glicerol fosfatne oksidaze. U analizi odnosa serumske MK na prijemu i 30-dnevne smrtnosti odnosno incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija u podskupinama prema procijenjenoj glomerularnoj filtraciji (eGFR), za procjenu GFR rabljena je skraćena MDRD formula (*Modification of diet in renal disease study group*) za bijelu rasu (116), a na temelju serumskog kreatinina izraženog u  $\mu\text{mol/L}$ , dobi (u godinama) i spola:

$$\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 32788 \times \text{serumski kreatinin}^{-1.154} \times \text{dob}^{-0.203} (\times 0.742 \text{ za žene})$$

#### IV.V. Definicije ishoda i analize podskupina

##### IV.V.I. Primarni ishodi

###### 30-dnevna kardiovaskularna smrtnost.

**30-dnevna smrtnost** - proporcija (postotak) bolesnika u kojih je zabilježen smrtni ishod u promatranom razdoblju, tj. smrt unutar 30 dana od početka simptoma, bilo tijekom hospitalizacije zbog indeksnog događaja, bilo nakon otpusta iz bolnice. U slučaju smrti nakon otpusta, datumi smrti verificirani su putem potvrda o smrti dobivenih iz matičnog ureda.

**Kardiovaskularna smrt** - smrtni ishod tijekom promatranog razdoblja, a gdje je smrt posljedica akutnog koronarnog sindroma (ili njegovih akutnih komplikacija), s ili bez obdukcijom potvrđenog uzroka smrti. Ukoliko je obdukcijom pouzdano isključen akutni koronarni sindrom (i njegove komplikacije) kao uzrok smrti, smatra se da u ispitanika NIJE zabilježena kardiovaskularna smrt.

###### 30-dnevna incidencija ozbiljnih kardijalnih komplikacija AIM

**30-dnevna incidencija** – proporcija (postotak) bolesnika u kojih je tijekom 30 dana od pojave inicijalnih simptoma indeksnog događaja zabilježen ovaj ishod.

**Ozbiljne kardijalne komplikacije AIM** – kompozitni ishod koji uključuje (ili/ili/ili): (i) *postinfartnu anginu* (dokumentirana angina nakon indeksnog događaja koja je zahtijevala primjenu nitrata) ili *reinfarkt* (dokumentiran temeljem porasta kardiospecifičnih enzima uz stenokardiju i ishemijske promjene u EKG-u); (ii) *kardiogeni šok* (hipotenzija koja se ne popravlja na nadoknadu volumena uz znakove niske ejekcijske frakcije, oligurije, i koja zahtijeva primjenu simpatikomimetika); (iii) *srčani arrest* (dokumentirana pojava, prema odvodu monitora, asistolije koja je zahtijevala reanimacijski postupak).

#### IV.V.II. Sekundarni ishodi

##### Dugoročno preživljenje, tj. vrijeme preživljenja do smrti bilo kojeg uzroka

Budući da je smrtnost unutar 30 dana nakon AIM daleko veća nego nakon bilo kojeg kasnijeg razdoblja, samo su oni bolesnici koji su preživjeli 30 dana nakon indeksnog događaja ušli u analizu dugoročnog preživljenja. Na taj je način 30. dan nakon indeksnog događaja postao „nulti dan“ za izračun vremena „do događaja“. Sve bolesnike (odnosno članove njihovih obitelji) koji su otpušteni iz bolnice nakon inicijalne hospitalizacije zbog indeksnog događaja, pristupnik je osobno kontaktirao. Za sve bolesnike za koje je tim kontaktom ustanovljeno da su u vrijeme provođenja ove studije živi, vrijeme od 30. dana nakon indeksnog događaja do dana kontakta tretirano je kao „cenzurirano vrijeme“. Za sve bolesnike za koje je tim kontaktom ustanovljeno da su u međuvremenu umrli (od bilo kojeg uzroka), ustanovljen je točan datum smrti na temelju podataka iz matičnih ureda (prema mjestu stanovanja), a vrijeme od 30. dana nakon indeksnog događaja do smrti tretirano je kao „vrijeme do događaja“. Za bolesnike za koje nije bilo moguće ustanoviti izravan osobni kontakt ili kontakt s članovima obitelji, te se, dakle, nije mogao potvrditi/isključiti ishod „smrt“, vrijeme zadnjeg kontrolnog pregleda nakon otpusta iz bolnice tretirano je kao „zadnje poznato vrijeme u kojem su još uvijek bili živi“, a vrijeme od 30. dana nakon indeksnog događaja do tog vremena tretirano je kao cenzurirano vrijeme.

#### IV.V.III. Analize podskupina

##### Podskupine na temelju eGFR

Kako je objašnjeno u Uvodu, serumska razina MK (SMK) uvelike ovisi o procesu izlučivanja bubrezima, dakle i o bubrežnoj funkciji (povišena je u stanjima smanjene bubrežne funkcije). S druge strane, smanjena bubrežna funkcija dobro je poznat prediktor ishoda AIM, uključena u etablirane sustave stratifikacije rizika (npr. GRACE) (117). Stoga je smatrano razumnim procijeniti je li eventualni odnos SMK i 30-dnevnih ishoda AIM (smrt, incidencija ozbiljnih kardijalnih komplikacija) isti/različit na različitim razinama bubrežne funkcije.

Na temelju eGFR, bolesnici su podijeljeni u dvije podgrupe: (i) bubrežna funkcija normalna ili blago smanjena (eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) i (ii) bubrežna funkcija umjereno to izraženo smanjena (eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) (118-121). Vrijednost eGFR od 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> uzeta je kao granična na temelju slijedećih kriterija: a) pouzdano razdvaja „normalnu do blago reduciranu“ glomerularnu filtraciju ( $\geq 60$ ) od „srednje do teško reducirane“ ( $< 60$ ); b) eGFR na temelju skraćene MDRD formule pouzdano predviđa ishod akutnog infarkta miokarda sa značajnim povećanjem smrtnosti upravo ispod granične vrijednosti od 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (118-121). Osim toga, analiza podataka o intrahospitalnoj smrtnosti u ovoj kohorti primjenom generaliziranog aditivnog logističkog modela (GAM, *logit link*), također je identificirala razinu eGFR od 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> kao “graničnu” za efekt eGFR na ishod [pri vrijednosti 60, *smooth* funkcija prelazi granicu “efekta”, tj.  $\log(\text{OR})=0$ ] (nije prikazano).

#### Podskupine na temelju spola i tipa AIM

Budući se razine SMK razlikuju u muškaraca i žena (vidi Uvod), te budući da dva tipa AIM, s (STEMI) i bez (NSTEMI) elevacije ST spojnice imaju različit klinički tijek, smatrano je razumnim procijeniti je li eventualni odnos SMK i 30-dnevnih ishoda AIM (smrt, incidencija ozbiljnih kardijalnih komplikacija) isti/različit u oba spola, odnosno u oba tipa AIM.

#### IV.VI. Statističke metode

Sve registrirane varijable sažete su metodama deskriptivne statistike (mjere centralne tendencije i varijabilnosti, proporcije/postotci, Kaplan-Meier krivulja preživljenja).

Svrha ove dizertacije jest procijeniti postoji li povezanost između serumske razine MK (SMK) određene na prijemu (unutar 48 sati od početka simptoma) (nezavisna varijabla) i definiranih ishoda (kratkoročnih i dugoročnih) (zavisne varijable), ili, drugim riječima, je li SMK *nezavisan prediktor* ishoda AIM. Istodobno, *NIJE* svrha ove dizertacije identificirati sve moguće prediktore ishoda AIM, odnosno „skup nezavisnih varijabli koji najbolje objašnjavaju varijabilnost“ definiranih ishoda. Stoga je (potencijalni) odnos SMK i svakog pojedinog ishoda (u zasebnim analizama) testiran u *univarijantnim* testovima i *multivarijantnim* testovima. U multivarijantne testove, a u svrhu detekcije nezavisne povezanosti SMK i svakog od ishoda, uključene su one nezavisne varijable (osim SMK) za koje je iz literature (ili na temelju podataka) poznato/uočeno da su relevantni prediktori ishoda AIM (kovarijate) (a ne nužno „svi mogući 'efekti' potencijalno značajni za ishode“).

Nezavisna varijabla od primarnog interesa, SMK, tretirana je kao kontinuirana varijabla, ili kao nominalna varijabla: a) s tri razine: (i) niska-normalna SMK ( $M < 310$ ,  $\check{Z} < 250 \mu\text{mol/L}$ ); (ii) visoka-normalna SMK ( $M 310-420$ ,  $\check{Z} 250-360 \mu\text{mol/L}$  ili (iii) hiperuricemija ( $M > 420$ ,  $\check{Z} > 360 \mu\text{mol/L}$ ); ili b) binarna (hiperuricemija vs normalna SMK).

##### Univarijantni testovi

Za evaluaciju *univarijantnog* odnosa SMK (kontinuirana, nominalna s tri razine ili binarna varijabla) i **binarnih ishoda** (intrahospitalna smrt da/ne; 30-dnevna smrt da/ne; 30-dnevne ozbiljne kardijalne komplikacije AIM da/ne), rabljena je ili *logistička regresija* (za određivanje „nepodešenog“ omjera šanse, OR) ili *modificirana Poissonova regresija s robustnom varijancom* (za određivanje „nepodešenog“ relativnog rizika, RR), gdje je svaki model imao samo jednu nezavisnu varijablu (SMK, u bilo kojem od navedenih oblika).

Za evaluaciju *univarijatnog* odnosa SMK i **vremena do događaja** (smrt bilo kojeg uzroka, tj. analiza preživljenja), rabljena je *regresijska analiza proporcionalnog hazarda* (Cox) (za određivanje „nepodešenog“ relativnog hazarda, HR), a model je imao samo jednu nezavisnu varijablu (SMK).

#### Multivarijatni testovi

Ovisno o prirodi zavisne varijable (ishoda) – binarna ili „vrijeme do događaja“, za identifikaciju nezavisne povezanosti SMK i ishoda rabljene su logistička („podešeni“ OR) ili modificirana Poissonova regresija („podešeni“ RR), odnosno Coxova regresija („podešeni“ HR), a modeli su, osim SMK, sadržavali i druge nezavisne varijable (kovarijate), kako je već objašnjeno.

Baza podataka izgrađena je u programu Microsoft Access. Za sve analize rabljen je statistički program SAS 9.1. (SAS Inc., Cary, NC, SAD), licenciran Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

## V. Rezultati

U ovom se odsječku, u raznim tablicama i grafičkim prikazima, zbog preglednosti, ponavljano rabe razne kratice/nazivi nužni za prezentaciju rezultata. Kako bi se izbjeglo njihovo ponavljano objašnjavanje njihova značenja, navedene su kako slijedi:

---

|                          |   |
|--------------------------|---|
| ACE inhibitori           | Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima   |
| AIM                      | Akutni infarkt miokarda   |
| Antitrombocitni lijekovi | Inhibitori agregacije trombocita (u ovoj kohorti – isključivo antiagregacijske doze acetilsalicilne kiseline – ASK)             |
| CABG                     | Aorto-koronarno premoštenje ( <i>coronary artery by-pass grafting</i> )   |
| CPK                      | Kreatin fosfokinaza ( <i>creatin phosphokinase</i> )  |
| CVI                      | Cerebrovaskularni inzult  |
| eGFR                     | procijenjena glomerularna filtracija ( <i>estimated glomerular filtration rate</i> ; vidi Ispitanici i metode)                  |
| MACE                     | Ozbilje kardijalne komplikacije ( <i>major adverse cardiac events</i> ; angina/re-infarkt ili kardiogeni šok ili srčani arrest) |
| PTCA                     | Perkutana koronarna angioplastika ( <i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i> )                                     |
| RBBB / LBBB              | Blok desne/lijeve grane ( <i>right/left bundle branch block</i> )   |
| SMK                      | Serumska koncentracija mokraćne kiseline  |
| STEMI / NSTEMI           | AIM sa (STEMI) ili bez (NSTEMI) elevacije ST segmenta   |

---

Rezultati su sadržani u tri tematske cjeline:

- Prediktivnost SMK za 30-dnevnu incidenciju MACE odnosno 30-dnevnu smrtnost u bolesnika s AIM
- Prediktivnost SMK za dugoročno preživljenje nakon AIM (podskupina bolesnika koja je preživjela prvih 30 dana nakon AIM)
- Prediktivnost SMK za 30-dnevnu incidenciju MACE i 30-dnevnu smrtnost u podskupinama prema eGFR, tipu AIM, odnosno spolu

Svaka cjelina sadrži slijedeće informacije:

- a) Podatke o analiziranim bolesnicima (demografski podaci, anamneza, prethodno liječenje, svojstva AIM, nalazi na prijemu, terapija između prijema i ishoda i ishod);
- b) Univarijatnu i multivarijatnu analizu povezanosti SMK na prijemu i ishoda.

#### V.I. SMK, 30-dnevna incidencija MACE i 30-dnevna smrtnost

##### V.I.I. Svojstva bolesnika

Temeljna svojstva bolesnika sažeta su u tablici 8. Prevladavali su muškarci (64.6%) i bolesnici sa STEMI (77.3%), svi zaprimljeni između 0.5 i 48 sati po početku simptoma, u dobi od 27-91 godine (medijan 64). Serumska koncentracija mokraćne kiseline na prijemu bila je u rasponu od 63 do 993  $\mu\text{mol/L}$  i za većinu je bolesnika (72.6%) bila unutar raspona normalnih vrijednosti (podjednako „niskih“ i „viših“ normalnih vrijednosti). Udio bolesnika s procijenjenom glomerularnom filtracijom  $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (umjereno do izrazito smanjena) iznosio je 50.4%.

Viša SMK na prijemu bila je nezavisno pozitivno združena s višim serumskim kreatininom, muškim spolom, prethodnim simptomatskim popuštanjem srca i anamnezom cerebrovaskularnog infarkta, a negativno s pušenjem cigareta (tablica 9).

Trideset dnevna kardiovaskularna smrtnost (sve su smrti unutar 30 dana od početka simptoma smatrane „kardiovaskularnim“, tj. niti za jednu veza s AIM i njegovim komplikacijama nije eksplicitno isključena) iznosila je 12.1% (74/613), 30-dnevna incidencija ozbiljnih kardiovaskularnih komplikacija iznosila je 16.3% (tablica 8).



**Tablica 8.** Karakteristike bolesnika i 30-dnevna incidencija ozbiljnih kardijalnih komplikacija (MACE)<sup>1</sup> i 30-dnevna smrtnost u bolesnika s akutnim infarktom miokarda (N=613). Podaci su apsolutni brojevi (%) ili medijani (raspon).

| <b>Demografski i anamnestički podaci</b> |                  | <b>Laboratorijski nalaz na prijemu (serum)</b>       |                  |
|--|------------------|--|------------------|
| Spol (M/Ž)                               | 396 (64.6) /217  | SMK (μmol/L)   | 315 (63-993)     |
| Dob (godine)                             | 64 (27-91)       | SMK normalna, niska <sup>2</sup>                     | 230 (37.5)       |
| Aktualni pušač                           | 206 (33.6)       | SMK normalna, visoka <sup>3</sup>                    | 215 (35.1)       |
| Angina                                   | 125 (20.4)       | Hiperuricemija <sup>4</sup>                          | 168 (27.4)       |
| AIM                                      | 91 (14.8)        | Trigliceridi (mmol/L)                                | 1.23 (0.22–16.9) |
| CVI                                      | 54 (8.8)         | Kolesterol (mmol/L)                                  | 5.34 (1.6 –11.3) |
| PTCA ili CABG                            | 7 (1.1)          | LDL kolesterol (mmol/L)                              | 3.41 (0.64-7.78) |
| Hipertenzija                             | 455 (74.2)       | Kreatinin (μmol/L)                                   | 105 (43-804)     |
| Dijabetes melitus                        | 126 (20.6)       | eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )                   | 59.8 (5.9-164)   |
| Popuštanja srca                          | 59 (9.6)         | eGFR <60 /≥60  | 309 (50.4) / 304 |
| <b>Terapija prije indeksnog događaja</b> |                  | <b>Terapija nakon indeksnog događaja<sup>5</sup></b> |                  |
| ACE inhibitori                           | 155 (25.3)       | Fibrinoliza (streptok.)                              | 46 (7.5)         |
| Kalcijski blokatori                      | 134 (21.9)       | Nitrati  | 482 (78.6)       |
| Nitrati                                  | 132 (21.5)       | Antitrombocitni lijekovi                             | 481 (78.5)       |
| Diuretici                                | 87 (14.2)        | ACE inhibitori                                       | 394 (64.2)       |
| Antitrombocitni lijekovi                 | 85 (13.9)        | Diuretici  | 271 (44.2)       |
| Digitalis                                | 52 (8.5)         | Kalcijski blokatori                                  | 178 (29.0)       |
| Beta-blokatori                           | 47 (7.7)         | Beta-blokatori                                       | 177 (28.9)       |
| Antihipertenzivi, ostali                 | 21 (3.4)         | Antiaritmici klase I/III                             | 98 (16.0)        |
| Statini                                  | 17 (2.8)         | Statini  | 94 (15.3)        |
| Antiaritmici klase I/III                 | 14 (2.8)         | Digitalis  | 79 (12.9)        |
| <b>Indeksni događaj</b>                  |                  | Antihipertenzivi, ostali                             | 34 (5.5)         |
| Simptomi - prijem (sati)                 | 6 (0.5-48)       | Varfarin   | 25 (4.1)         |
| STEMI/NSTEMI                             | 474 (77.3) / 139 | <b>30-dnevni ishodi</b>                              |                  |
| RBBB                                     | 22 (3.6)         | Incidencija MACE                                     | 100 (16.3)       |
| LBBB                                     | 20 (3.3)         | Smrtnost   | 74 (12.1)        |
| Vršna CPK (U/L)                          | 767 (0-9350)     |  |                  |

<sup>1</sup> Ozbiljne kardijalne komplikacije: re-infarkt/angina ili kardiogeni šok ili kardijalni arest

<sup>2</sup> Muškarci <310 a žene <250 μmol/L

<sup>3</sup> Muškarci 310-420 a žene 250-360 μmol/L

<sup>4</sup> Muškarci >420 a žene >360 μmol/L

<sup>5</sup> Terapija između indeksnog događaja i 30. dana, ili smrti odnosno MACE, ovisno što je prije

**Tablica 9.** Multivarijantna analiza<sup>1</sup> SMK na prijemu u bolesnika s akutnim infarktom miokarda (N=613). Regresijski koeficijent ( $\beta$ ) prikazan je s 95% intervalom pouzdanosti (CI).

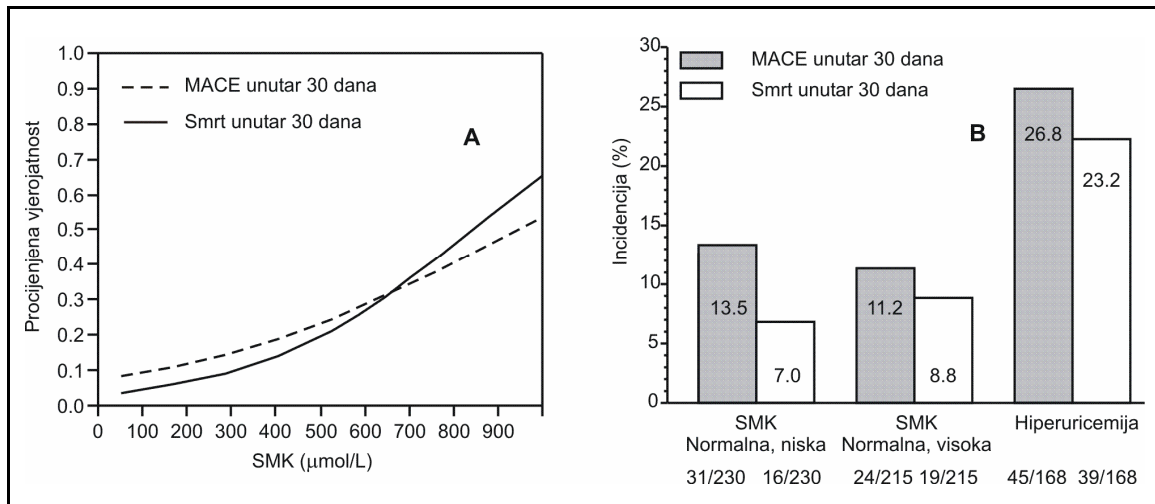
| Nezavisne varijable                | $\beta$ (95% CI)     | P      |
|------------------------------------|----------------------|--------|
| Serumski kreatinin                 | 0.77 (0.61, 0.94)    | <0.001 |
| Muški spol                         | 28.4 (8.59, 48.2)    | 0.005  |
| Anamneza popuštanja srca           | 73.1 (42.4, 104)     | <0.001 |
| Anamneza cerebrovaskularnog inzult | 41.0 (9.77, 72.3)    | 0.010  |
| Aktualni pušači                    | -26.9 (-47.3, -6.54) | 0.009  |

<sup>1</sup>Linearna regresija. Korištena je postupna (*stepwise*) procedura ( $p < 0.05$  za ući i  $p < 0.10$  za ostati u modelu). Potencijalne nezavisne varijable (navedene u tablici 8): demografski podaci, medicinski podaci prije indeksnog događaja i laboratorijski podaci učinjeni na prijemu.

#### V.I.II. Prediktivnost SMK za 30-dnevnu smrtnost i incidenciju ozbiljnih kardijalnih komplikacija

Slika 8 sažima odnos SMK izmjerene na prijemu i incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija odnosno smrtnosti unutar prvih 30 dana od početka simptoma u bolesnika s AIM – što je koncentracija SMK bila viša, vjerojatnost događaja bila je veća, bez obzira promatra li se SMK kao kontinuirana (slika 8A) ili nominalna varijabla (slika 8B). Posebno je naglašena razlika incidencije događaja između bolesnika s normalnom razinom SMK (bez obzira da li „niža“ ili „viša“ normalna razina) i hiperuricemičnih bolesnika (slika 8B).

U univarijantnoj analizi (tablica 10), porast SMK od 100  $\mu\text{mol/L}$  bio je združen s povećanjem relativnog rizika (RR) pojave komplikacije za oko 22%, te povećanjem RR smrti za oko 39%. Rizik komplikacija bio je približno dvostruko veći, a rizik smrti bio je približno trostruko veći u hiperuricemičnih bolesnika nego u bolesnika s normalnom razinom SMK na prijemu.



**Slika 8.** Odnos SMK izmjerene na prijemu i 30-dnevne incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija odnosno smrtnosti u bolesnika s AIM (N=613). **A.** SMK kao kontinuirana varijabla (vjerojatnost događaja u odnosu na SMK). **B.** SMK kao nominalna varijabla i incidencija događaja prema kategoriji SMK (normalna, niska SMK: muškarci <310 a žene <250 µmol/L; normalna, visoka SMK: muškarci 310-420 a žene 250-360 µmol/L; hiperuricemija: muškarci >420 a žene >360 µmol/L).

**Tablica 10.** Univarijatna združenost SMK na prijemu i 30-dnevne incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija odnosno 30-dnevne smrtnosti u bolesnika s AIM (N=613). Relativni rizik (RR) prikazan je 95% granicama pouzdanosti (CI).

|                                 | 30-dnevne MACE   |        | 30-dnevna smrtnost |        |
|---------------------------------|------------------|--------|--------------------|--------|
|                                 | RR (95% CI)      | P      | RR (95% CI)        | P      |
| SMK (za svakih 100 µmol/L)      | 1.22 (1.09-1.40) | <0.001 | 1.39 (1.22-1.57)   | <0.001 |
| Hiperuricemija vs. normalna SMK | 2.17 (1.52-3.08) | <0.001 | 2.95 (1.94-4.49)   | <0.001 |

U multivarijatnoj analizi, modeli su građeni po sljedećim načelima: a) za svaki ishod (komplikacije, smrtnost) analizirana su po dva modela, jedan u kojem je SMK tretirana kao kontinuirana varijabla i drugi u kojem je tretirana kao binarna varijabla (hiperuricemija vs. normalna SMK); b) u svaki su model obavezno uključene varijable za koje je pokazano da su

nezavisno združene s razinom SMK na prijemu (tablica 9), te zatim varijable za koje je iz literature poznato da utječu na smrtnost: dob, vrijeme od početka simptoma do prijema i tip AIM (STEMI/NSTEMI); c) ostali efekti u modelu izabrani su u *stepwise* proceduri ( $p < 0.1$  za ući u model,  $p < 0.05$  za ostati).

Viša SMK na prijemu bila je nezavisno združena s višom incidencijom ozbiljnih kardijalnih komplikacija (RR za svakih 100  $\mu\text{mol/L}$  oko 1.16, RR za hiperuricemiju vs. normalna SMK oko 1.79) (tablica 11). Starija dob, viša vršna CPK i viši trigliceridi bili su također nezavisno združeni s višom incidencijom komplikacija, a uporaba ASK i diuretika nakon indeksnog događaja s nižom incidencijom komplikacija (tablica 11).

**Tablica 11.** Nezavisna zduženost SMK izmjerene na prijemu i incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija unutar 30 dana nakon AIM (N=613). Relativni rizik (RR) prikazan je 95% granicama pouzdanosti (CI). Model 1 odnosi se na SMK kao kontinuiranu varijablu a Model 2 na SMK kao binarnu varijablu.

|   | Model 1          |        | Model 2          |        |
|---|------------------|--------|------------------|--------|
|   | RR (95% CI)      | P      | RR (95% CI)      | P      |
| SMK (za svakih 100 $\mu\text{mol/L}$ )    | 1.16 (1.03-1.32) | 0.014  | ---              | ---    |
| Hiperuricemija vs. normalna SMK           | ---              | ---    | 1.79 (1.26-2.55) | 0.001  |
| Kreatinin (za svakih 10 $\text{mmol/L}$ ) | 0.99 (0.98-1.02) | 0.885  | 0.99 (0.98-1.03) | 0.810  |
| Muški spol                                | 0.80 (0.56-1.15) | 0.232  | 0.88 (0.61-1.26) | 0.481  |
| Pušač                                     | 0.79 (0.51-1.23) | 0.302  | 0.77 (0.49-1.20) | 0.244  |
| Prethodni CVI                             | 1.17 (0.74-1.85) | 0.493  | 1.13 (0.72-1.79) | 0.588  |
| STEMI                                     | 0.86 (0.57-1.30) | 0.472  | 0.88 (0.59-1.33) | 0.555  |
| Vrijeme simptomi-prijem (sat)             | 0.99 (0.98-1.00) | 0.229  | 0.99 (0.98-1.00) | 0.261  |
| Anamneza popuštanja srca                  | 1.81 (0.96-3.40) | 0.066  | 1.75 (0.95-3.23) | 0.073  |
| Dob (za svakih 5 godina)                  | 1.09 (1.00-1.19) | 0.045  | 1.09 (1.00-1.20) | 0.044  |
| Vršna CPK (za svakih 1000 U/L)            | 1.11 (1.00-1.22) | 0.015  | 1.11 (1.00-1.22) | 0.015  |
| Trigliceridi (za svaki $\text{mmol/L}$ )  | 1.13 (1.06-1.20) | <0.001 | 1.13 (1.06-1.20) | <0.001 |
| ASK nakon AIM                             | 0.33 (0.23-0.47) | <0.001 | 0.33 (0.23-0.47) | <0.001 |
| Diuretici nakon AIM                       | 0.38 (0.23-0.61) | <0.001 | 0.38 (0.24-0.62) | <0.001 |

Viša SMK na prijemu bila je nezavisno združena i s višom 30-dnevnom smrtnošću (RR za svakih 100  $\mu\text{mol/L}$  oko 1.20, RR za hiperuricemiju vs. normalna SMK oko 1.87) (tablica 12). Anamneza prethodnog CVI, prethodno simptomatsko popuštanje srca, starija životna dob, prethodni AIM, blok desne grane i terapija antiaritmiciima klase I/III nakon indeksnog događaja (vjerojatno kao indikator ozbiljnih poremećaja ritma) bili su nezavisno združeni s višom smrtnošću (tablica 12). Muški spol, dulje vrijeme između simptoma i prijema (vjerojatno kao indikator blažih inicijalnih simptoma/težine AIM), te uporaba ASK, diuretika, ACE inhibitora i beta blokatora nakon indeksnog događaja, bili su združeni s nižom smrtnošću (tablica 12).

**Tablica 12.** Nezavisna zduženost SMK izmjerene na prijemu i smrtnosti unutar 30 dana nakon AIM (N=613). Relativni rizik (RR) prikazan je 95% granicama pouzdanosti (CI). Model 1 odnosi se na SMK kao kontinuiranu varijablu a Model 2 na SMK kao binarnu varijablu.

|   | Model 1          |        | Model 2          |        |
|---|------------------|--------|------------------|--------|
|   | RR (95% CI)      | P      | RR (95% CI)      | P      |
| SMK (za svakih 100 $\mu\text{mol/L}$ )    | 1.20 (1.06-1.36) | 0.005  | ---              | ---    |
| Hipeuricemija vs. normalna SMK            | ---              | ---    | 1.87 (1.25-2.81) | 0.003  |
| Kreatinin (za svakih 10 $\text{mmol/L}$ ) | 0.99 (0.98-1.02) | 0.820  | 0.99 (0.97-1.02) | 0.868  |
| Muški spol                                | 0.59 (0.39-0.90) | 0.015  | 0.64 (0.42-0.98) | 0.042  |
| Pušač                                     | 1.23 (0.71-2.13) | 0.471  | 1.18 (0.79-2.03) | 0.543  |
| Prethodni CVI                             | 1.71 (1.12-2.62) | 0.013  | 1.67 (1.06-2.61) | 0.026  |
| STEMI                                     | 1.19 (0.71-1.99) | 0.516  | 1.20 (0.71-2.00) | 0.499  |
| Vrijeme simptomi-prijem (sat)             | 0.98 (0.97-0.99) | 0.036  | 0.99 (0.98-1.00) | 0.054  |
| Anamneza popuštanja srca                  | 2.83 (1.46-5.48) | 0.002  | 2.64 (1.34-5.19) | 0.005  |
| Dob (za svakih 5 godina)                  | 1.20 (1.07-1.35) | 0.002  | 1.20 (1.07-1.35) | 0.002  |
| Prethodni AIM                             | 1.81 (1.11-2.96) | 0.017  | 1.90 (1.17-3.08) | 0.009  |
| Blok desne grane                          | 2.06 (1.08-3.93) | 0.029  | 2.02 (1.03-3.95) | 0.041  |
| ASK nakon AIM                             | 0.34 (0.21-0.55) | <0.001 | 0.35 (0.21-0.56) | <0.001 |
| Diuretici nakon AIM                       | 0.39 (0.23-0.67) | <0.001 | 0.40 (0.23-0.69) | <0.001 |
| ACE inhibitori nakon AIM                  | 0.42 (0.27-0.66) | <0.001 | 0.41 (0.26-0.64) | <0.001 |
| Beta blokatori nakon AIM                  | 0.41 (0.17-0.99) | 0.048  | 0.41 (0.17-1.00) | 0.051  |
| Antiaritmici I/III nakon AIM              | 2.83 (1.09-7.38) | 0.033  | 2.65 (1.08-6.49) | 0.033  |

## V.II. SMK i dugoročno preživljenje nakon AIM

### V.II.I. Svojstva bolesnika

Glavna svojstva 539 bolesnika koji su preživjeli prvih 30 dana po indeksnom događaju i koji su uključeni u analizu dugoročnog preživljenja sažeta su u tablici 13 (67.4% muškarci, 23.9% hiperuricemični na prijemu, 76.8% STEMI). Najkraće vrijeme praćenja za bolesnike koji tijekom promatranog razdoblja nisu umrli iznosilo je 207 dana (nakon 30. dana po indeksnom događaju), a najdulje 13 godina. Ukupno je zabilježeno 170 smrtnih ishoda (31,5%), prvi nakon 3 dana a posljednji nakon 10 godina (počev od 30. dana po indeksnom događaju).

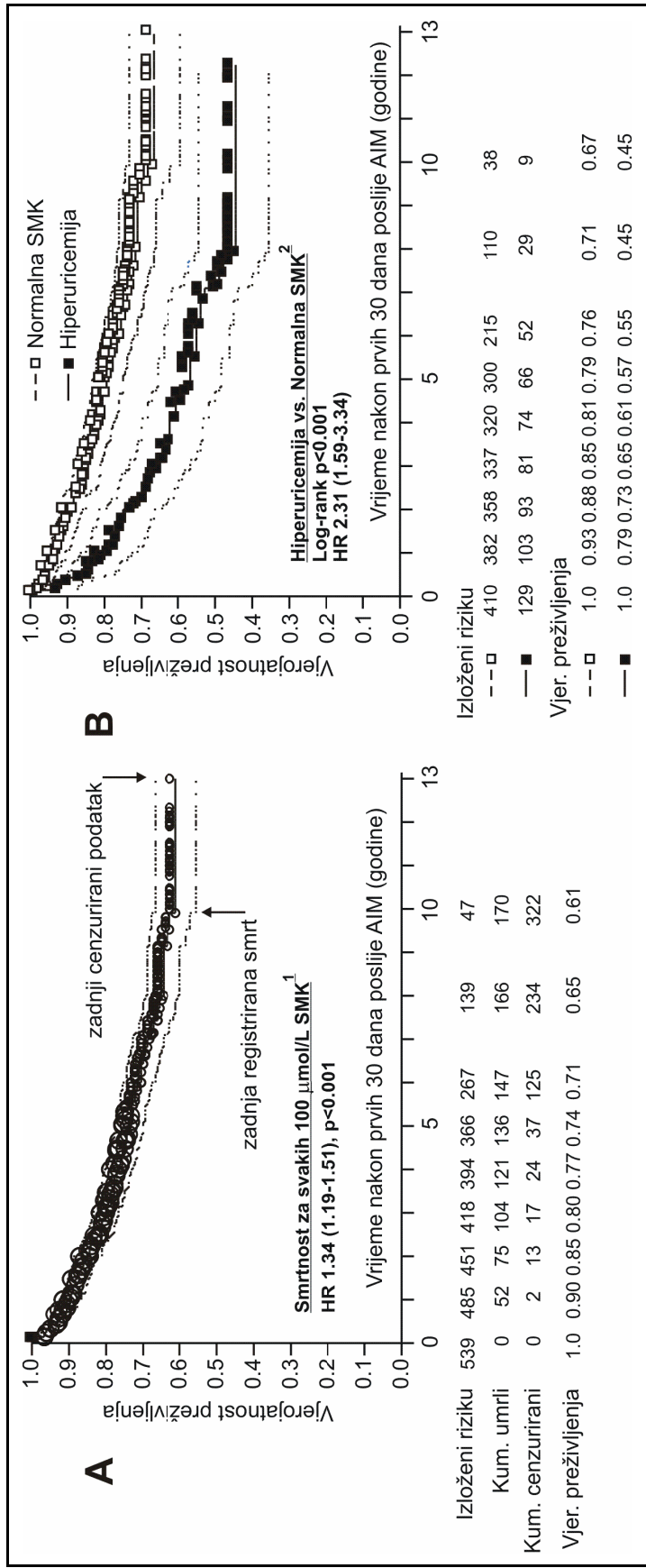
**Tablica 13.** Karakteristike bolesnika koji su preživjeli prvih 30 dana nakon AIM i uključeni su u analizu dugoročnog preživljenja (N=539). Podaci su apsolutni brojevi (%) ili medijani (raspon).

| <b>Demografski i anamnestički podaci</b>      |                 | <b>Laboratorijski nalaz na prijemu (serum)</b>  |                   |
|---|-----------------|---|-------------------|
| Spol (M/Ž)                                    | 363 (67.4) /176 | SMK (μmol/L)                                    | 312 (63-827)      |
| Dob (godine)                                  | 63 (27-90)      | Hiperuricemija <sup>1</sup>                     | 129 (23.9)        |
| Prethodni AIM                                 | 74 (13.7)       | Trigliceridi (mmol/L)                           | 1.26 (0.22-16.9)  |
| Prethodni CVI                                 | 40 (7.4)        | Kolesterol (mmol/L)                             | 5.44 (1.67-11.3)  |
| Hipertenzija                                  | 408 (75.7)      | Kreatinin (μmol/L)                              | 104 (43-804)      |
| Dijabetes                                     | 108 (20.0)      | <b>Terapija na otpustu iz bolnice</b>           |                   |
| Popuštanje srca                               | 46 (8.5)        | Antitrombocitni lijekovi                        | 442 (82.0)        |
| <b>Indeksni događaj i akutne komplikacije</b> |                 | Nitrati   | 436 (80.9)        |
| STEMI/NSTEMI                                  | 414 (76.8) /125 | ACE inhibitori                                  | 340 (63.1)        |
| Vršna CPK (U/L)                               | 742 (0-9350)    | Diuretici                                       | 230 (42.7)        |
| Re-infarkt ili angina                         | 33 (6.1)        | Beta-blokatori                                  | 152 (28.2)        |
| Popuštanje srca                               | 146 (27.1)      | Statini   | 84 (16.6)         |
| Atrio-ventrikularni blok                      | 25 (4.6)        | Kalcijski blokatori                             | 69 (12.8)         |
| Ventrikulska tah./fibril.                     | 146 (27.1)      | Digitalis                                       | 38 (7.1)          |
| Atrijska fibril./undul.                       | 52 (9.7)        | <b>Praćenje (dani nakon 30. dana nakon AIM)</b> |                   |
|   |                 | Vremena do smrti                                | 790 (3-3585)      |
|   |                 | Cenzurirana vremena                             | 2525 (207-4715)   |
|   |                 | <b>Ukupno smrti</b>                             | <b>170 (31.5)</b> |

<sup>1</sup> Gradacija razine SMK kao u tablici 8

## V.II.II. Prediktivnost SMK za dugoročno preživljenje nakon AIM (smrt bilo kojeg uzroka)

U univarijantnoj analizi, viša SMK na prijemu bila je združena s većom smrtnošću bilo kojeg uzroka nakon 30. dana po indeksnom događaju – relativni rizik (*hazard ratio* [HR]) za svakih 100  $\mu\text{mol/L}$  SMK oko 1.34 (slika 9A), HR za kontrast hiperuricemija vs. normalna SMK oko 2.31 (slika 9B). Za multivarijantnu analizu, modeli su građeni po sljedećim načelima: a) SMK je razmatrana kao kontinuirana i kao binarna varijabla (hiperuricemija vs. normalna SMK); b) u svaki model obavezno je uključen serumski kreatinin (poznati prediktor dugoročnog preživljenja) i dob (važan čimbenik dugoročnog preživljenja); c) sve ostale varijable prikazane u tablici 13 uzete su obzir kao moguće kovarijate u *stepwise* proceduri ( $p < 0.1$  za ući,  $p < 0.05$  za ostati u modelu). U postupku analize uočeno je da postoji interakcija SMK\*dob, tj. da je intenzitet združenosti SMK i ishoda (smrtnosti bilo kojeg uzroka) različit na različitoj razini dobi – to ilustrira slika 10 gdje se vidi da je univarijantna združenost SMK i smrtnosti bilo kojeg uzroka izraženija („čvršća“) u bolesnika mladih od medijana (63 godine) cijele skupine, nego u bolesnika starijih od medijana cijele skupine. Stoga su u multivarijantnoj analizi testirani aditivni modeli (bez interakcije) i multiplikativni modeli (s interakcijom SMK\*dob). Multiplikativni su modeli pokazali bolju sukladnost podacima (bolji *fit*): za aditivni model s kontinuiranom SMK AIC (*Akaike Information Criterion* – mjera sukladnosti modela) je iznosio 1728.8, a za multiplikativni model AIC je iznosio 1725.6 („manje je bolje“); za aditivni model s binarnom SMK AIC je iznosio 1727.6 a za multiplikativni je model AIC iznosio 1720.7. Stoga su u tablici 14 prikazani samo multiplikativni multivarijantni modeli – viša razina SMK na prijemu bila je nezavisno združena s lošijim dugoročnim preživljenjem u razdoblju nakon 30. dana po indeksnom događaju (odnosno većom smrtnosti bilo kojeg uzroka): HR za svakih 100  $\mu\text{mol/L}$  SMK iznosi je oko 2.99, a HR za kontrast hiperuricemija vs. normalna SMK oko 32.9. Interakcija SMK\*dob bila je značajna u oba modela. Rizik smrti bio je veći i u svih bolesnika koji su nakon AIM manifestirali simptomatsko zatajenje srca, kao i u onih koji su po otpusu liječeni digitalisom (vjerojatno kao indikator težeg stupnja popuštanja srca koje je zahtijevalo digitalisnu terapiju).

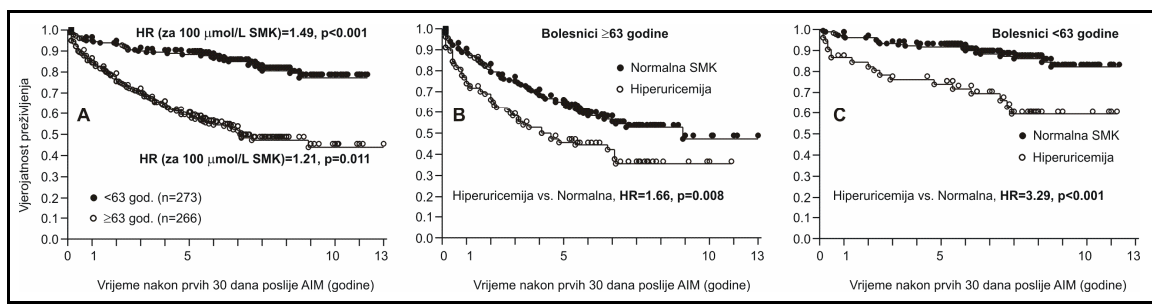


**Slika 9.** Univarijatna združenost viših vrijednosti SMK na prijemu i dugoročne smrtnosti bilo kojeg uzroka u bolesnika koji su preživjeli prvih 30 dana nakon AIM (N=539). **A.** Kaplan-Meier krivulja preživljenja za cijelu skupinu. Vjerojatnost preživljenja prikazana je s 95% granicama pouzdanosti, baš kao i relativni rizik (HR, *hazard ratio*) za svakih 100  $\mu\text{mol/L}$  SMK. **B.** Kaplan-Meier krivulje preživljenja za bolesnike s normalnom SMK i hiperuricemične bolesnike (na prijemu). Vjerojatnost preživljenja i HR za kontrast „hiperuricemija vs. normalna SMK“ prikazani su s 95% granicama pouzdanosti.

<sup>1</sup> Iz regresijskog modela (Cox) s jednom nezavisnom varijablom – SMK

<sup>2</sup> Cox-Mantel log-rank test i Cox-Mantel HR





**Slika 10.** Ilustracija interakcije dobi i SMK u efektu na smrtnost bilo kojeg uzroka nakon 30. dana po indeksnom događaju. **A.** U bolesnika mlađih od 63 godine (medijan dobi cijele skupine), relativni rizik (HR) smrti bio je za 49% veći za porast SMK od 100  $\mu\text{mol/L}$ , dok je u bolesnika u dobi  $\geq 63$  godine relativni rizik smrti bio za 21% viši za isti porast SMK. **B.** U bolesnika u dobi  $\geq 63$  godine, hiperuricemija je (u odnosu na normalnu SMK) bila združena sa 66% većim relativnim rizikom smrti. **C.** U bolesnika mlađih od 63 godine, hiperuricemija je (u odnosu na normalnu SMK) bila združena s 329% većim relativnim rizikom smrti.

**Tablica 14.** Nezavisna združenost SMK izmjerene na prijemu i smrtnosti bilo kojeg uzroka u razdoblju nakon 30. dana od nastupa simptoma u bolesnika s AIM (preživjeli prvih 30 dana) (N=539). Relativni rizik (*hazard ratio*, HR) prikazan je 95% granicama pouzdanosti (CI). Model 1 odnosi se na SMK kao kontinuiranu varijablu a Model 2 na SMK kao binarnu varijablu.

|   | Model 1          |        | Model 2          |        |
|---|------------------|--------|------------------|--------|
|   | HR (95% CI)      | P      | HR (95% CI)      | P      |
| SMK (za svakih 100 $\mu\text{mol/L}$ )    | 2.99 (1.49-6.57) | 0.004  | ---              | ---    |
| Hiperuricemija vs. normalna SMK           | ---              | ---    | 32.9 (5.03-216)  | <0.001 |
| Kreatinin (za svakih 10 $\text{mmol/L}$ ) | 1.04 (1.01-1.06) | 0.004  | 1.04 (1.01-1.06) | 0.006  |
| Dob (za svakih 5 godina)                  | 1.67 (1.35-2.06) | <0.001 | 1.39 (1.27-1.52) | <0.001 |
| SMK (ili hiperuricemija)*Dob              | ---              | 0.008  | ---              | 0.001  |
| Popuštanje srca nakon AIM                 | 1.72 (1.22-2.42) | 0.002  | 1.74 (1.23-2.46) | 0.002  |
| Digitalis po otpustu                      | 1.68 (1.06-2.68) | 0.028  | 1.65 (1.05-2.61) | 0.032  |

### V.III. SMK, 30-dnevna incidencija MACE i 30-dnevna smrtnost u podskupinama prema eGFR

#### V.III.I. Svojstva bolesnika

Od 613 bolesnika analiziranih u ovoj dizertaciji, 309 (50.4%) ih je imalo eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, tj. „umjereno do jako sniženu“ eGFR, a preostalih 304 imalo je normalnu ili blagu sniženu eGFR (≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Svojstva bolesnika u te dvije podskupine sažeta su u tablici 15.

Među bolesnicima s nižom eGFR bilo je manje muškaraca i pušača, a više onih s anamnezom prethodnog moždanog udara, dijabetesa i simptomatskog popuštanja srca, bili su nešto stariji, te su, očekivano, imali više razine serumskog kreatinina i mokraćne kiseline. Također, očekivano, učestalost ozbiljnih kardijalnih komplikacija bila je u toj podskupini približno dvostruko viša a smrtnost približno četverostruko viša nego u bolesnika s normalnom ili blago sniženom eGFR. Terapija isporučena prije i nakon indeksnog događaja (do komplikacije, smrti ili 30. dana, ovisno što je prije) u dvije podskupine, odražava razlike u komorbiditetu (tablica 16): bolesnici s nižim eGFR prije indeksnog događaja češće su liječeni diureticima i digitalisom (sukladno većoj prevalenciji popuštanja srca), a isto vrijedi i za razdoblje nakon indeksnog događaja, uz nešto rjeđu primjenu beta-blokatora (također, vjerojatno, uslijed učestalijeg izraženijeg popuštanja srca).

Karakteristike samog indeksnog događaja (AIM), vrijednosti triglicerida i kolesterola na prijemu (tablica 15), te uporaba drugih lijekova prije i nakon indeksnog događaja (tablica 16) bile su vrlo slične u dvije podskupine.

**Tablica 15.** Karakteristike bolesnika, 30-dnevna incidencija ozbiljnih kardijalnih komplikacija (MACE)<sup>1</sup> i 30-dnevna smrtnost u bolesnika s akutnim infarktom miokarda u podskupinama prema procijenjenoj glomerularnoj filtraciji (eGFR; mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Podaci su apsolutni brojevi (%) ili medijani (raspon).

|  | eGFR <60 (N=309) | eGFR ≥60 (N=304) |
|--|------------------|------------------|
| <b>Demografski i anamnestički podaci</b> |                  |                  |
| Spol (M/Ž)                               | 142 (46.0)       | 254 (83.6)       |
| Dob (godine)                             | 69 (61-77)       | 61 (50-68)       |
| Aktulani pušač                           | 63 (20.4)        | 143 (47.0)       |
| Angina                                   | 61 (19.7)        | 64 (21.1)        |
| AIM                                      | 52 (16.8)        | 39 (12.8)        |
| CVI                                      | 37 (12.0)        | 17 (5.6)         |
| PTCA ili CABG                            | 4 (1.3)          | 5 (1.6)          |
| Hipertenzija                             | 238 (77.0)       | 217 (71.4)       |
| Dijabetes melitus                        | 73 (23.6)        | 53 (17.4)        |
| Popuštanje srca                          | 46 (14.9)        | 13 (4.3)         |
| <b>Indeksni događaj</b>                  |                  |                  |
| Simptomi - prijem (sati)                 | 8 (0.5-48)       | 6 (1-48)         |
| STEMI / NSTEMI                           | 241 (78.8) / 68  | 233 (76.6) / 71  |
| RBBB                                     | 12 (3.9)         | 10 (3.3)         |
| LBBS                                     | 15 (4.9)         | 5 (1.6)          |
| Vršna CPK (U/L)                          | 747 (0-9350)     | 805 (351-8986)   |
| <b>Laboratorijski nalazi na prijemu</b>  |                  |                  |
| SMK (μmol/L)                             | 352 (63-993)     | 282 (67-795)     |
| SMK normalna, niska <sup>2</sup>         | 71 (23.0)        | 159 (52.3)       |
| SMK normalna, visoka <sup>2</sup>        | 109 (35.3)       | 106 (34.9)       |
| Hiperuricemija <sup>2</sup>              | 129 (41.7)       | 39 (12.8)        |
| Trigliceridi (mmol/L)                    | 1.26 (0.39-16.9) | 1.21 (0.22-5.62) |
| Kolesterol (mmol/L)                      | 5.43 (1.67-10.3) | 5.32 (2.16-11.3) |
| Kreatinin (μmol/L)                       | 123 (86-804)     | 93 (43-124)      |
| <b>30-dnevni ishodi</b>                  |                  |                  |
| Incidencija MACE                         | 70 (22.7)        | 30 (9.9)         |
| Smrtnost                                 | 60 (19.4)        | 14 (4.6)         |

<sup>1</sup> Ozbiljne kardijalne komplikacije: re-infarkt/angina ili kardiogeni šok ili kardijalni arrest

<sup>2</sup> Gradacija razine SMK kao i u tablici 8

**Tablica 16.** Terapija isporučena prije i nakon indeksnog događaja (AIM) u podskupinama bolesnika prema procijenjenoj glomerularnoj filtraciji (eGFR; mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Podaci su apsolutni brojevi (%).

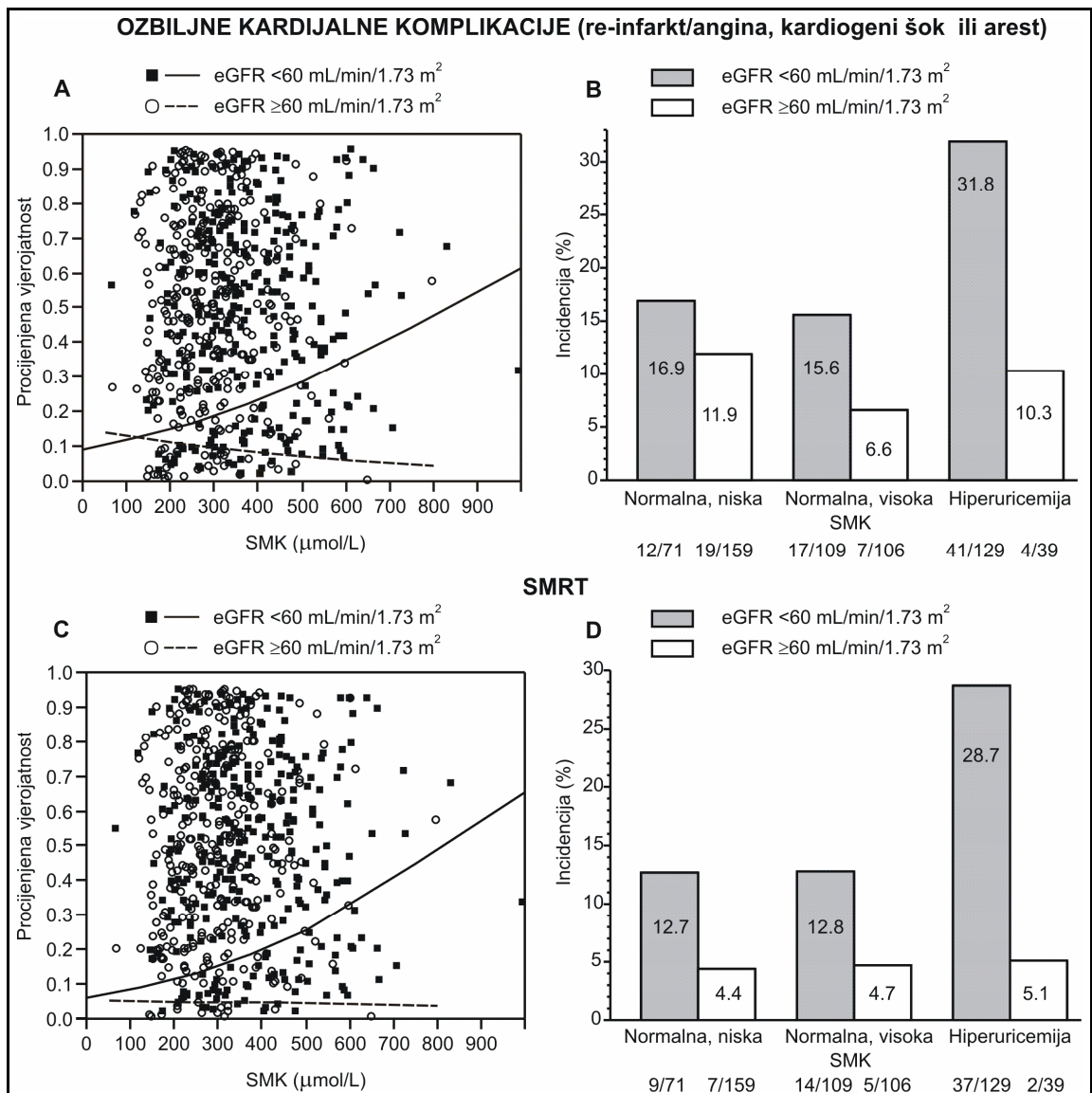
|  | eGFR <60 (N=309) | eGFR ≥60 (N=304) |
|--|------------------|------------------|
| <b>Terapija prije indeksnog događaja</b>             |                  |                  |
| ACE inhibitori                                       | 89 (28.8)        | 65 (21.4)        |
| Nitrati  | 86 (27.8)        | 46 (15.1)        |
| Kalcijski blokatori                                  | 80 (25.9)        | 54 (17.8)        |
| Diuretici  | 68 (22.0)        | 21 (6.9)         |
| Digitalis  | 44 (14.2)        | 8 (2.6)          |
| Antitrombocitni lijekovi                             | 41 (13.3)        | 44 (14.5)        |
| Beta-blokatori                                       | 21 (6.8)         | 26 (5.3)         |
| Antihipertenzivi, ostali                             | 12 (3.9)         | 9 (3.0)          |
| Antiaritmici klase I/III                             | 11 (3.6)         | 3 (1.0)          |
| Statini  | 6 (1.4)          | 11 (3.6)         |
| <b>Terapija nakon indeksnog događaja<sup>1</sup></b> |                  |                  |
| Tromboliza (streptokinaza)                           | 23 (7.4)         | 23 (7.6)         |
| Nitrati  | 248 (80.3)       | 234 (77.0)       |
| Antitrombocitni lijekovi                             | 221 (71.5)       | 260 (85.5)       |
| ACE inhibitori                                       | 203 (65.7)       | 191 (62.8)       |
| Diuretici  | 164 (53.1)       | 107 (35.2)       |
| Kalcijski blokatori                                  | 99 (32.0)        | 79 (26.0)        |
| Beta-blokatori                                       | 67 (21.7)        | 110 (36.2)       |
| Digitalis  | 61 (19.7)        | 18 (5.9)         |
| Antiaritmici klase I/III                             | 55 (17.8)        | 43 (14.1)        |
| Statini  | 36 (11.7)        | 58 (19.1)        |
| Antihipertenzivi, ostali                             | 16 (5.2)         | 18 (5.9)         |
| Varfarin   | 14 (4.5)         | 11 (3.6)         |

<sup>1</sup> Terapija između indeksnog događaja i 30. dana, ili smrti odnosno MACE, ovisno što je prije

### V.III.II. Prediktivnost SMK za 30-dnevnu smrtnost i incidenciju ozbiljnih kardijalnih

#### komplikacija u podskupinama bolesnika prema eGFR

Kako je prikazano u tablici 15, učestalost ozbiljnih kardijalnih komplikacija i smrtnost tijekom prvih 30 dana nakon AIM bili su znatno češći u bolesnika s niskom eGFR nego u onih s normalnom ili blago sniženom eGFR ( $<60$  spram  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Slika 11 ilustrira različit odnos između SMK izmjerene na prijemu i oba 30-dnevna ishoda u dvije podskupine temeljene na eGFR: a) vjerojatnost ozbiljnih kardijalnih komplikacija bila je veća uz višu vrijednost SMK u podskupini s niskom eGFR ( $<60$ ) ali ne i u podskupini s normalnom do blago sniženom eGFR ( $\geq 60$ ) (slika 11A); b) slično, učestalost komplikacija bila je znatno viša u hiperuricemičnih bolesnika nego u bolesnika s normalnom SMK (podjednako „niskom“ ili „visokom“) uz eGFR  $<60$ , ali ne i ako je eGFR bila  $\geq 60$  (slika 11B); c) kvalitativno isti odnos uočen je i za 30-dnevnu smrtnost: viša SMK (kao kontinuirana ili nominalna varijabla) bila je združena s višom smrtnošću samo u podskupini bolesnika s eGFR  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (slika 11C i D). Dakle, univarijatna združenost SMK i 30-dnevnih ishoda uočena je samo u podskupini s niskom eGFR (tablica 17): a) za oko 22% veći relativni rizik ozbiljnih kardijalnih komplikacija uz porast SMK od 100  $\mu$ mol/L, odnosno oko 97% veći relativni rizik u hiperuricemičnih bolesnika u odnosu na one s normalnom SMK; b) za oko 28% veći relativni rizik smrti uz uz porast SMK od 100  $\mu$ mol/L, odnosno za oko 124% veći relativni rizik smrti u hiperuricemičnih bolesnika u odnosu na one s normalnom SMK. U bolesnika s eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, nema univarijatne združenosti SMK i ishoda (tablica 17).



**Slika 11.** Ilustracija odnosa SMK izmjerene na prijemu i 30-dnevnih ishoda - incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija i smrti - u bolesnika s AIM u podskupinama prema eGFR (eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> N=309; eGFR ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, N=304).

**Tablica 17.** Univarijantna združenost SMK izmjerene na prijemu i 30-dnevnih ishoda nakon AIM – učestalosti ozbiljnih kardijalnih komplikacija (MACE) i smrti – u podskupinama bolesnika na temelju eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Za svaki je ishod SMK tretirana kao kontinuirana varijabla i kao binarna varijabla (kontrast hiperuricemija vs. normalna SMK). Relativni rizik (RR) prikazan je s 95% granicama pouzdanosti.

|                              | eGFR <60 (N=309) |        | eGFR ≥60 (N=304) |       |
|------------------------------|------------------|--------|------------------|-------|
|                              | RR (95% CI)      | P      | RR (95% CI)      | P     |
| <b>MACE unutar 30 dana</b>   |                  |        |                  |       |
| SMK (za svakih 100 μmol/L)   | 1.22 (1.07-1.39) | 0.001  | 0.86 (0.56-1.31) | 0.484 |
| Hiperuricemija vs. norm. SMK | 1.97 (1.30-3.00) | 0.001  | 1.05 (0.39-2.83) | 0.931 |
| <b>Smrt unutar 30 dana</b>   |                  |        |                  |       |
| SMK (za svakih 100 μmol/L)   | 1.28 (1.13-1.46) | <0.001 | 0.95 (0.50-1.80) | 0.868 |
| Hiperuricemija vs. norm. SMK | 2.24 (1.40-3.59) | <0.001 | 1.13 (0.26-4.87) | 0.867 |

Multivarijantni modeli za analizu odnosa SMK i 30-dnevnih ishoda u podskupinama prema eGFR građeni su po istim načelima kao i multivarijantni modeli za analizu tih ishoda u cijeloj kohorti (modeli u tablici 11 i tablici 12), s ovom razlikom: s obzirom da su podgrupe manje od cijele kohorte, broj nezavisnih varijabli u modelu koje broj ispitanika „može podnijeti“ manji je pa su modeli smanjeni na parsimonične modele – tj. postupkom „unatražne selekcije“ (*backward selection*) u konačnici su u modelu, uz SMK, serumski kreatinin, spol i vrijeme između nastupa simptoma i prijema, zadržane samo one kovarijate (bez obzira da li inicijalno uključene po *defaultu* ili izabrane u *stepwise* proceduri) koje su zadovoljile kriterij  $p < 0.05$ .

Multivarijantna analiza (tablica 18) potvrdila je nezavisnu združenost SMK i 30-dnevnih ishoda, ali samo u podskupini s eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: a) RR za ozbiljne kardijalne komplikacije za svakih 100 μmol/L SMK oko 1.16, a RR za kontrast hiperuricemija vs. normalna SMK oko 1.71; b) RR za smrt unutar 30 dana za svakih 100 μmol/L SMK oko 1.27, a RR za kontrast

hiperuricemija vs. normalna SMK oko 1.98; c) u podskupini bolesnika s normalnom do blago sniženom eGFR, niti jedan RR nije bio različit od 1.

**Tablica 18.** Nezavisna združenost SMK izmjerene na prijemu i 30-dnevnih ishoda nakon AIM – učestalosti ozbiljnih kardijalnih komplikacija (MACE) i smrti – u podskupinama bolesnika na temelju eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Za svaki je ishod SMK tretirana kao kontinuirana varijabla i kao binarna varijabla (kontrast hiperuricemija vs. normalna SMK). Relativni rizik (RR) prikazan je s 95% granicama pouzdanosti.

|                              | eGFR <60 (N=309)              |        | eGFR ≥60 (N=304)              |       |
|------------------------------|-------------------------------|--------|-------------------------------|-------|
|                              | RR (95% CI)                   | P      | RR (95% CI)                   | P     |
| <b>MACE unutar 30 dana</b>   |                               |        |                               |       |
| SMK (za svakih 100 μmol/L)   | 1.16 (1.02-1.31) <sup>1</sup> | 0.019  | 0.85 (0.53-1.37) <sup>3</sup> | 0.517 |
| Hiperuricemija vs. norm. SMK | 1.71 (1.16-2.53) <sup>1</sup> | 0.007  | 1.10 (0.40-3.07) <sup>3</sup> | 0.841 |
| <b>Smrt unutar 30 dana</b>   |                               |        |                               |       |
| SMK (za svakih 100 μmol/L)   | 1.27 (1.11-1.43) <sup>2</sup> | <0.001 | 0.95 (0.42-2.15) <sup>4</sup> | 0.913 |
| Hiperuricemija vs. norm. SMK | 1.98 (1.32-2.98) <sup>2</sup> | <0.001 | 1.13 (0.20-6.43) <sup>4</sup> | 0.889 |

<sup>1</sup> „Obavezne kovarijate“: kreatinin, spol i vrijeme simptomi-prijem (sve p>0.05); ostale:

prethodno popuštanje srca, prethodni AIM, blok desne grane, vršna CPK, antitrombocitni lijekovi nakon indeksnog događaja, diuretici nakon indeksnog događaja (sve p<0.05).

<sup>2</sup> „Obavezne kovarijate“: kreatinin, spol (obje p>0.05) i vrijeme simptomi-prijem (p<0.05); ostale: dob, prethodno popuštanje srca, lijekovi nakon indeksnog događaja – antitrombocitni, ACE inhibitori, diuretici, antiaritmici klase I/III (sve p<0.05);

<sup>3</sup> „Obavezne kovarijate“: kreatinin, spol i vrijeme simptomi-prijem (sve p>0.05); ostale: antitrombocitni lijekovi nakon indeksnog događaja (p<0.05);

<sup>4</sup> „Obavezne kovarijate“: kreatinin, spol i vrijeme simptomi-prijem (sve p>0.05); ostale: prethodni AIM, antitrombocitni lijekovi nakon indeksnog događaja (p<0.05).



V.III.III. Iako **uvjetovana** (*conditional*) razinom eGFR, prediktivnost SMK za 30-dnevnu smrtnost i incidenciju ozbiljnih kardijalnih komplikacija **nezavisna** (*independent*) je od eGFR

Budući da je analiza 30-dnevnih ishoda u podskupinama prema eGFR ukazala da je prediktivnost SMK za pojavu ozbiljnih kardijalnih komplikacija ili smrtnost unutar 30 dana **uvjetovana** razinom eGFR (interakcija „SMK\*eGFR“), ponovljena je analiza prediktivnosti SMK za 30-dnevne ishode u cijeloj kohorti ali na način da je u modelima sažetim u tablici 11 i tablici 12 kovarijata „serumski kreatinin“ zamijenjena kovarijatom „eGFR (<60 vs. ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)“ kako bi se provjerilo je li prediktivnost SMK za 30-dnevne ishode **nezavisna** od eGFR. Rezultati sažeti u tablici 19 jasno pokazuju da je združenost između SMK (tretirana kao kontinuirana ili kao binarna varijabla i 30-dnevnih ishoda - **nezavisna** (nezavisna i od eGFR, uz niz ostalih efekata), tj. da je SMK nezavisni prediktor 30-dnevnih ishoda bez obzira kvantificira li se bubrežna funkcija vrijednostima serumskog kreatinina ili pomoću eGFR.

**Tablica 19.** Nezavisna združenost SMK i 30-dnevnih ishoda nakon AIM – učestalosti ozbiljnih kardijalnih komplikacija (MACE) i smrti – kada je bubrežna funkcija kvantificirana pomoću eGFR (N=613). Za svaki je ishod SMK tretirana kao kontinuirana varijabla i kao binarna varijabla. Relativni rizik (RR) prikazan je s 95% granicama pouzdanosti.

|                              | MACE unutar 30 dana <sup>1</sup> |       | Smrt unutar 30 dana <sup>2</sup> |       |
|------------------------------|----------------------------------|-------|----------------------------------|-------|
|                              | RR (95% CI)                      | P     | RR (95% CI)                      | P     |
| SMK (za svakih 100 μmol/L)   | 1.13 (1.01-1.27)                 | 0.033 | 1.15 (1.03-1.30)                 | 0.012 |
| Hiperuricemija vs. norm. SMK | 1.65 (1.16-2.34)                 | 0.006 | 1.66 (1.13-2.46)                 | 0.010 |

<sup>1</sup> Multivarijatni model je uključio sve iste kovarijate kao model u tablici 11, s tom razlikom da je umjesto serumskog kreatinina uključena varijabla „razina eGFR (<60 vs. ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)“

<sup>2</sup> Multivarijatni model je uključio sve iste kovarijate kao model u tablici 12, s tom razlikom da je umjesto serumskog kreatinina uključena varijabla „razina eGFR (<60 vs. ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)“

#### V.IV. SMK, 30-dnevna incidencija MACE i 30-dnevna smrtnost u podskupinama prema spolu i tipu AIM (STEMI/NSTEMI)

##### V.IV.I. Svojstva bolesnika

Svojstva bolesnika prema spolu i tipu AIM sažeta su u tablici 20. Muškarci s AIM bili su nešto mlađi od žena i među njima je bilo znatno više pušača, te nešto manje onih sa simptomatskim popuštanjem srca prije indeksnog događaja. Prosječno, vrijednost SMK izmjerena na prijemu je u muškaraca bila nešto viša no u žena, no relativno je više muškaraca nego žena imalo „normalnu, nisku“ razinu SMK, a relativno manje je bilo hiperuricemičnih. I učestalost ozbiljnih kardijalnih komplikacija i smrtnost tijekom prvih 30 dana nakon AIM bili su viši u žena nego u muškaraca. Bolesnici sa STEMI i NSTEMI bili su više-manje slični prema svim svojstvima, uključujući i učestalost obiljnih kardijalnih komplikacija i smrtnost, osim što su prvi imali više vršne vrijednosti CPK.

Sukladno morbiditetu prije indeksnog događaja, žene su prethodno nešto češće liječene digitalisom, diureticima, beta-blokatorima i kalcijским blokatorima nego muškarci (tablica 21), a razlika u uporabi diuretika i digitalisa (više u žena) postojala je i nakon indeksnog događaja (tablica 21).

Bolesnici sa STEMI i NSTEMI su u smislu uporabe važnih kardiovaskularnih lijekova prije i nakon indeksnog događaja (tj. do 30. dana, komplikacije ili smrti, ovisno što je prije) bili više-manje slični, uz razumljivu razliku u uporabi trombolitika: streptokinaza je korištena samo u bolesnika sa STEMI (tablica 21).

**Tablica 20.** Karakteristike bolesnika, 30-dnevna incidencija ozbiljnih kardijalnih komplikacija (MACE)<sup>1</sup> i 30-dnevna smrtnost u bolesnika s akutnim infarktom miokarda u podskupinama prema spolu (muškarci, M / žene, Ž), te prema tipu AIM (STEMI / NSTEMI). Podaci su apsolutni brojevi (%) ili medijani (kvartile).

|  | M (N=396)        | Ž (N=217)        | STEMI (N=474)    | NSTEMI (N=139)   |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Demografski i anamnestički podaci</b> |                  |                  |                  |                  |
| Muškarci                                 | ---              | ---              | 307 (64.8)       | 89 (64.0)        |
| Dob (godine)                             | 62 (52-68)       | 72 (63-78)       | 64 (54-72)       | 67 (57-76)       |
| Aktualni pušač                           | 175 (44.2)       | 31 (14.3)        | 166 (35.0)       | 40 (28.8)        |
| Angina                                   | 81 (20.5)        | 44 (20.3)        | 89 (18.8)        | 36 (25.9)        |
| AIM                                      | 66 (16.7)        | 25 (11.5)        | 68 (14.4)        | 23 (16.6)        |
| CVI                                      | 31 (7.8)         | 23 (10.6)        | 43 (9.1)         | 11 (7.9)         |
| PTCA ili CABG                            | 7 (1.8)          | 2 (0.9)          | 5 (1.1)          | 4 (2.9)          |
| Hipertenzija                             | 281 (71.0)       | 174 (80.2)       | 345 (72.8)       | 110 (79.1)       |
| Dijabetes melitus                        | 70 (17.7)        | 56 (25.8)        | 93 (19.6)        | 33 (23.7)        |
| Popuštanje srca                          | 27 (6.8)         | 32 (14.8)        | 47 (9.9)         | 12 (8.6)         |
| <b>Indeksni događaj</b>                  |                  |                  |                  |                  |
| Simptomi-prijem (sati)                   | 6 (2-18)         | 8 (3-24)         | 6 (2-19)         | 9 (3-24)         |
| STEMI                                    | 307 (77.5)       | 167 (77.0)       | ---              | ---              |
| RBBB                                     | 18 (4.6)         | 4 (1.8)          | 16 (3.4)         | 6 (4.3)          |
| LBBS                                     | 11 (2.8)         | 9 (4.2)          | 14 (2.9)         | 6 (4.3)          |
| Vršna CPK (U/L)                          | 818 (335-1451)   | 719 (309-1215)   | 945 (469-1495)   | 327 (194-644)    |
| <b>Laboratorijski nalazi na prijemu</b>  |                  |                  |                  |                  |
| SMK (μmol/L)                             | 321 (250-417)    | 297 (226-404)    | 312 (234-398)    | 323 (262-432)    |
| SMK normalna, niska <sup>2</sup>         | 180 (45.5)       | 50 (23.0)        | 182 (38.4)       | 48 (34.5)        |
| SMK normalna, visoka <sup>2</sup>        | 119 (30.1)       | 96 (44.2)        | 170 (35.9)       | 45 (32.4)        |
| Hiperuricemija <sup>2</sup>              | 97 (24.5)        | 71 (32.7)        | 122 (25.7)       | 46 (33.1)        |
| Kreatinin (μmol/L)                       | 105 (92-122)     | 105 (90-125)     | 105 (90-124)     | 106 (92-123)     |
| eGFR<60 <sup>3</sup>                     | 142 (35.9)       | 167 (77.0)       | 241 (50.8)       | 68 (48.9)        |
| Trigliceridi (mmol/L)                    | 1.27 (0.86-1.82) | 1.16 (0.91-1.69) | 1.19 (0.86-1.80) | 1.39 (0.91-1.74) |
| Kolesterol (mmol/L)                      | 5.32 (4.62-6.28) | 5.45 (4.48-6.52) | 5.32 (4.55-6.34) | 5.54 (4.76-6.54) |
| <b>30-dnevni ishodi</b>                  |                  |                  |                  |                  |
| Incidencija MACE                         | 54 (13.6)        | 46 (21.2)        | 76 (16.0)        | 24 (17.3)        |
| Smrtnost                                 | 33 (8.3)         | 41 (18.9)        | 60 (12.7)        | 14 (10.1)        |

<sup>1</sup> Ozbiljne kardijalne komplikacije: re-infarkt/angina ili kardiogeni šok ili kardijalni arrest

<sup>2</sup> Gradacija razine SMK kao i u tablici 8; <sup>3</sup> mL/min/1.73m<sup>2</sup>

**Tablica 21.** Terapija isporučena prije i nakon indeksnog događaja (AIM) u podskupinama bolesnika prema spolu (muškarci, M / žene, Ž) ili tipu AIM (STEMI / NSTEMI). Podaci su apsolutni brojevi (%).

|  | M (n=396)  | Ž (n=217)  | STEMI<br>(n=474) | NSTEMI<br>(n=139) |
|--|------------|------------|------------------|-------------------|
| <b>Terapija prije indeksnog događaja</b>             |            |            |                  |                   |
| ACE inhibitori                                       | 88 (22.2)  | 66 (30.4)  | 113 (23.8)       | 41 (29.5)         |
| Nitrati  | 82 (20.7)  | 50 (23.0)  | 102 (21.5)       | 30 (21.6)         |
| Kalcijski blokatori                                  | 75 (18.9)  | 59 (27.2)  | 102 (21.5)       | 32 (23.0)         |
| Antitrombocitni                                      | 59 (14.9)  | 26 (12.0)  | 60 (12.7)        | 25 (18.0)         |
| Diuretici  | 41 (10.4)  | 48 (22.1)  | 60 (13.7)        | 24 (17.3)         |
| Digitalis  | 25 (6.3)   | 27 (12.4)  | 39 (8.2)         | 13 (9.4)          |
| Beta-blokatori                                       | 19 (4.8)   | 18 (8.3)   | 28 (5.9)         | 9 (6.5)           |
| Antihipertenzivi, ostali                             | 15 (3.8)   | 6 (2.8)    | 19 (4.0)         | 2 (1.4)           |
| Antiaritmici klase I/III                             | 11 (2.8)   | 3 (1.4)    | 9 (1.9)          | 5 (3.6)           |
| Statini  | 11 (2.8)   | 6 (2.8)    | 14 (3.0)         | 3 (2.2)           |
| <b>Terapija nakon indeksnog događaja<sup>1</sup></b> |            |            |                  |                   |
| Tromboliza (streptok.)                               | 28 (7.1)   | 18 (8.3)   | 46 (9.7)         | 0                 |
| Antitrombocitni                                      | 323 (81.6) | 158 (72.8) | 373 (78.7)       | 108 (77.7)        |
| Nitrati  | 314 (79.3) | 168 (77.4) | 369 (77.9)       | 113 (81.3)        |
| ACE inhibitori                                       | 249 (62.9) | 145 (66.8) | 296 (62.5)       | 98 (70.5)         |
| Diuretici  | 150 (37.9) | 121 (55.8) | 203 (42.8)       | 68 (48.9)         |
| Beta-blokatori                                       | 134 (33.8) | 43 (19.8)  | 131 (27.6)       | 46 (33.1)         |
| Kalcijski blokatori                                  | 104 (26.3) | 74 (34.1)  | 126 (26.6)       | 52 (37.4)         |
| Antiaritmici klase I/III                             | 74 (18.7)  | 24 (11.1)  | 78 (16.5)        | 20 (14.4)         |
| Statini  | 61 (15.4)  | 33 (15.2)  | 65 (13.7)        | 29 (20.9)         |
| Digitalis  | 42 (10.6)  | 37 (17.1)  | 57 (12.0)        | 22 (15.8)         |
| Antihipertenzivi, ostali                             | 25 (6.3)   | 9 (4.2)    | 28 (5.9)         | 6 (4.3)           |
| Varfarin   | 19 (4.8)   | 6 (2.8)    | 22 (4.6)         | 3 (2.2)           |

<sup>1</sup> Terapija između indeksnog događaja i 30. dana, ili smrti odnosno MACE, ovisno što je prije

#### V.IV.II. Prediktivnost SMK za 30-dnevnu smrtnost i incidenciju ozbiljnih kardijalnih

##### komplikacija u podskupinama bolesnika prema spolu i tipu AIM

Slika 12 ilustrira odnos SMK izmjerene na prijemu i 30-dnevnih ishoda (incidencija ozbiljnih kardijalnih komplikacija, smrtnost) u podskupinama bolesnika prema spolu i tipu AIM.

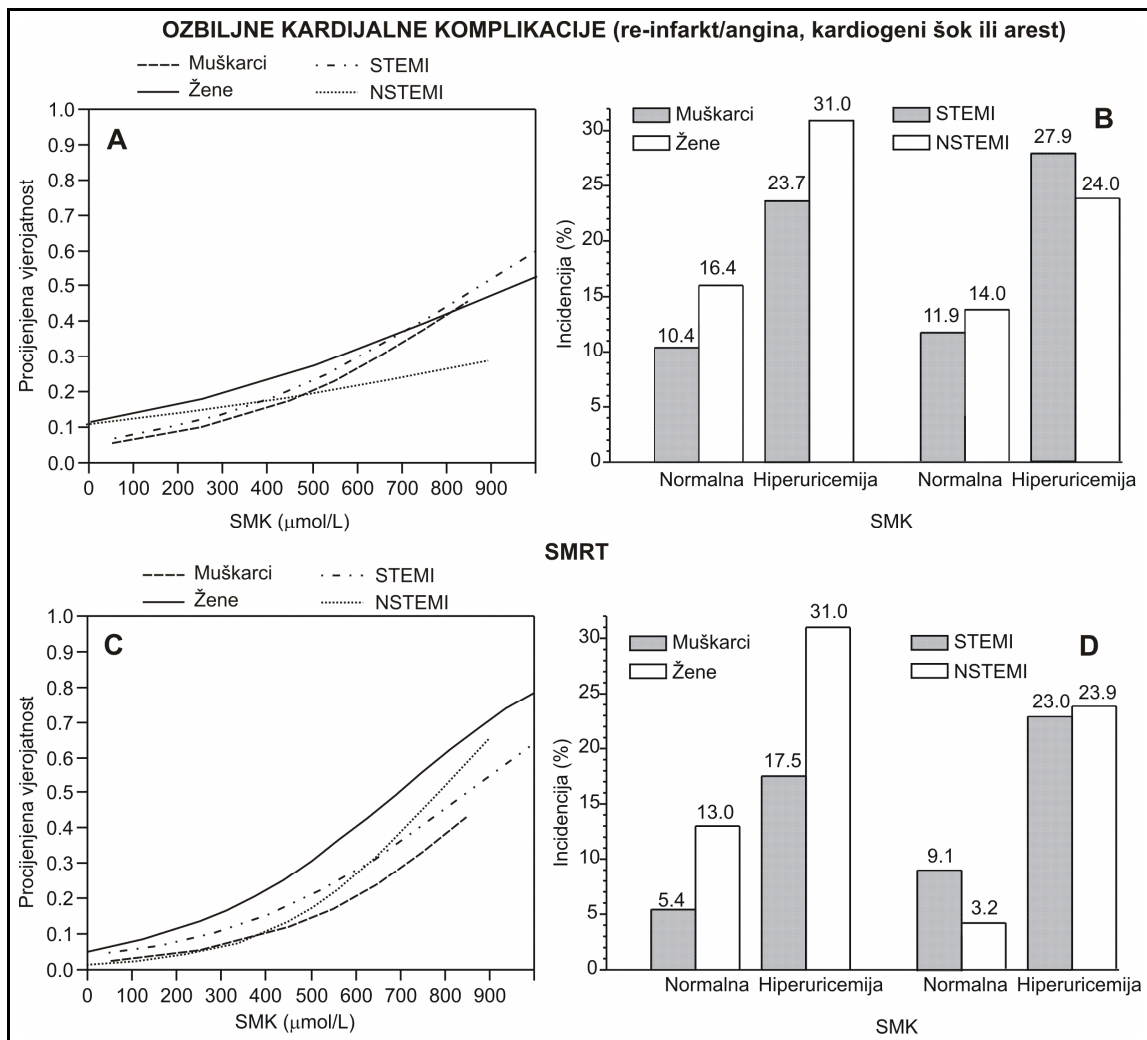
I u žena i u muškaraca, kao i u bolesnika sa STEMI, vjerojatnost ozbiljnih kardijalnih komplikacija bila je veća uz višu razinu SMK, dok je u bolesnika s NSTEMI ta združenost nešto slabije izražena (slika 12A). Shodno tome, u hiperuricemičnih je bolesnika, bez izbora na spol, te u onih sa STEMI, incidencija komplikacija bila dvostruko veća nego u bolesnika s normalnom SMK (slika 12B). U bolesnika sa NSTEMI, ta razlika između hiperuricemije i normalne SMK bila je manje izražena (slika 12B).

I u muškaraca i u žena, te u bolesnika sa STEM i NSTEMI, vjerojatnost smrti unutar 30 dana po početku simptoma AIM bila je viša uz višu SMK (slika 12C). Shodno tome, u svim je podskupinama smrtnost bila znatno viša uz hiperuricemiju nego uz normalnu SMK, posebno u bolesnika s NSTEMI (slika 12D): u muškaraca, žena i bolesnika sa STEMI, smrtnost je u hiperuricemičnih bila 2.5-3 puta viša nego u onih s normalnom SMK, dok je ta razlika u bolesnika s NSTEMI bila sedmerostruka.

Na obje je razine SMK (normalna, hiperuricemija) smrtnost u žena bila viša nego u muškaraca (slika 12D). Uz normalnu SMK, smrtnost bolesnika sa STEMI bila je trostruko viša nego smrtnost bolesnika s NSTEMI, no uz hiperuricemiju – smrtnost je za oba tipa AIM bila praktično identična (23-24%) (slika 12D).

S obzirom da su pojedine podskupine bile relativno male (žene N=217, NSTEMI N=129), multivarijantni modeli za analizu nezavisne združenosti SMK i 30-dnevnih ishoda po podskupinama građeni su po istom načelu kao modeli u podskupinama na temelju eGFR – samo su neke kovarijate obavezno uključene u modele (u ovom slučaju razina eGFR [umjereno do

teško snižena vs. normalna do blago snižena] i vrijeme od nastupa simptoma do prijema), dok su ostale izabrane u *stepwise* procedure po kriteriju  $p < 0.1$  za ući,  $p < 0.05$  za ostati u modelu.



**Slika 12.** Ilustracija odnosa SMK izmjerene na prijemu i 30-dnevnih ishoda - incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija i smrti - u bolesnika s AIM u podskupinama po spolu (muškarci, N=396; žene, N=217) i tipu AIM (STEMI, N=474; NSTEMI, N=129).

U muškaraca, viša SMK na prijemu (kao kontinuirana varijabla ili kao kontrast hiperuricemija vs. normalna SMK) bila je i univarijatno i nezavisno združena i s višom incidencijom ozbiljnih

kardijalnih komplikacija i s višom smrtnošću (tablica 22). U žena, SMK je bila i univarijatno i nezavisno združena s višom smrtnošću. Univarijatna združenost s višom incidencijom komplikacija „izgubila“ se u multivarijatnom modelu, moguće i stoga što: a) je združenost SMK i incidencija komplikacija i generalno bila nešto „slabija“ nego združenost SMK i smrtnosti i b) je žena bila razmjerno malo, pa analiza nije imala dostatnu snagu da detektira „efekt“ SMK kao statistički značajan na razini alfa 0.05 (RR je bio >1.0, ali je donja granica 95% intervala pouzdanosti pala <1.0) (tablica 22).

**Tablica 22.** Univarijatna i nezavisna združenost SMK izmjerene na prijemu i 30-dnevne incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija (MACE) i smrtnosti nakon AIM prema spolu. Relativni rizik (RR) prikazan je s 95% granicama pouzdanosti (CI).

|   | MACE unutar 30 dana |        | Smrt unutar 30 dana |        |
|---|---------------------|--------|---------------------|--------|
|   | RR (95% CI)         | P      | RR (95% CI)         | P      |
| <b>MUŠKARCI (N=396)</b>                               |                     |        |                     |        |
| <b>SMK za svakih 100 <math>\mu\text{mol/L}</math></b> |                     |        |                     |        |
| Univarijatna  | 1.32 (1.09-1.60)    | 0.003  | 1.46 (1.14-1.86)    | 0.002  |
| Nezavisna <sup>1</sup>                                | 1.23 (1.01-1.51)    | 0.042  | 1.28 (1.00-1.66)    | 0.048  |
| <b>Hiperuricemija vs. normalna</b>                    |                     |        |                     |        |
| Univarijatna  | 2.29 (1.40-3.73)    | <0.001 | 3.28 (1.72-6.23)    | <0.001 |
| Nezavisna <sup>1</sup>                                | 1.89 (1.15-3.11)    | 0.011  | 1.97 (1.02-3.82)    | 0.043  |
| <b>ŽENE (N=217)</b>                                   |                     |        |                     |        |
| <b>SMK za svakih 100 <math>\mu\text{mol/L}</math></b> |                     |        |                     |        |
| Univarijatna  | 1.17 (1.01-1.36)    | 0.035  | 1.34 (1.19-1.51)    | <0.001 |
| Nezavisna <sup>2</sup>                                | 1.05 (0.93-1.16)    | 0.468  | 1.19 (1.05-1.35)    | 0.007  |
| <b>Hiperuricemija vs. normalna</b>                    |                     |        |                     |        |
| Univarijatna  | 1.89 (1.14-3.12)    | 0.014  | 2.38 (1.38-4.10)    | 0.001  |
| Nezavisna <sup>2</sup>                                | 1.27 (0.83-1.95)    | 0.267  | 1.74 (1.10-2.74)    | 0.018  |

Obavezne kovarijate u multivarijatnim modelima: eGRF i vrijeme simptomi-prijem

<sup>1</sup> Ostale kovarijate za MACE: prethodni AIM i terapija nakon indeksnog događaja - antitrombocitni lijekovi, nitrati, diuretici; za smrtnost: prethodni AIM, blok desne grane i terapija nakon indeksnog događaja - antitrombocitni lijekovi, beta-blokatori, diuretici i antiaritmici klase I/III

<sup>2</sup> Ostale kovarijate za MACE: prethodno simptomatsko popuštanje srca i terapija nakon indeksnog događaja – antitrombocitni lijekovi, diuretici; za smrtnost: dob i terapija nakon indeksnog događaja - antitrombocitni lijekovi, ACE inhibitori i antiaritmici klase I/III

U bolesnika sa STEMI, SMK je bila i univarijatno i nezavisno združena s višom incidencijom ozbiljnih kardijalnih komplikacija i višom smrtnošću (tablica 23). U bolesnika s NSTEMI, SMK je i univarijatno i nezavisno združena s višom smrtnošću, ali ne i s višom incidencijom kardijalnih komplikacija (tablica 23).

**Tablica 23.** Univarijatna i nezavisna združenost SMK izmjerene na prijemu i 30-dnevne incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija (MACE) i smrtnosti nakon AIM prema tipu AIM. Relativni rizik (RR) prikazan je s 95% granicama pouzdanosti (CI).

|   | MACE unutar 30 dana |        | Smrt unutar 30 dana |        |
|---|---------------------|--------|---------------------|--------|
|   | RR (95% CI)         | P      | RR (95% CI)         | P      |
| STEMI (N=474)   |                     |        |                     |        |
| <b>SMK za svakih 100 <math>\mu\text{mol/L}</math></b> |                     |        |                     |        |
| Univarijatna  | 1.28 (1.12-1.46)    | <0.001 | 1.36 (1.17-1.57)    | <0.001 |
| Nezavisna <sup>1</sup>                                | 1.15 (1.02-1.30)    | 0.019  | 1.15(1.01-1.31)     | 0.028  |
| <b>Hiperuricemija vs. normalna</b>                    |                     |        |                     |        |
| Univarijatna  | 2.34 (1.56-3.49)    | <0.001 | 2.52 (1.59-4.01)    | <0.001 |
| Nezavisna <sup>1</sup>                                | 1.82 /1.35-2.66)    | 0.002  | 1.55 (1.05-2.28)    | 0.025  |
| NSTEMI (N=129)  |                     |        |                     |        |
| <b>SMK za svakih 100 <math>\mu\text{mol/L}</math></b> |                     |        |                     |        |
| Univarijatna  | 1.11 (0.88-1.40)    | 0.371  | 1.55 (1.22-1.99)    | <0.001 |
| Nezavisna <sup>2</sup>                                | 1.00 (0.79-1.25)    | 0.982  | 1.17 (1.00-1.38)    | 0.049  |
| <b>Hiperuricemija vs. normalna</b>                    |                     |        |                     |        |
| Univarijatna  | 1.71 (0.83-3.52)    | 0.144  | 7.41 (2.17-25.3)    | 0.001  |
| Nezavisna <sup>2</sup>                                | 1.24 (0.65-2.38)    | 0.514  | 7.15 (1.92-26.6)    | 0.003  |

Obavezne kovarijate u multivarijatnim modelima: eGRF i vrijeme simptomi-prijem

<sup>1</sup> Ostale kovarijate za MACE: dob, prethodni AIM, blok desne grane i terapija nakon indeksnog događaja – antitrombocitni lijekovi, ACE inhibitori, diuretici i antiaritmici klase I/III; za



smrtnost: prethodni AIM, spol i terapija nakon indeksnog događaja – antitrombocitni lijekovi, ACE inhibitori, beta blokatori, diuretici i antiaritmici klase I/III

<sup>2</sup> Ostale kovarijate za MACE: vršna CPK; za smrtnost: dob, kolesterol i antitrombocitni lijekovi nakon indeksnog događaja

#### V.V. Sažetak rezultata

1. U bolesnika s AIM, viša SMK izmjerena na prijemu (unutar 48 sati od početka simptoma), a navlastito hiperuricemija, nezavisna je prediktor veće incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija (re-infarkt/angina, kardiogeni šok ili srčani arrest) i smrti unutar 30 dana. Taj je efekt **uvjetovan** razinom procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) ali je **nezavisan** od eGFR, tj. postoji interakcija SMK\*eGFR: efekt se vidi u neselekcioniranih bolesnika i bolesnika s umjereno do teško sniženom eGFR (<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), ali ne u onih s normalnom do blago sniženom eGFR (≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Prediktivnost SMK za 30-dnevnu smrtnost vrijedi u oba spola, kao i u bolesnika sa STEMI i NSTEMI. Prediktivnost SMK za ozbiljne kardijalne komplikacije vrijedi u mušakarce (u žena nije dokazana nezavisna združenost) i bolesnika sa STEMI (u bolesnika s NSTEMI nije uočena niti univarijatna niti nezavisna združenost).
2. U bolesnika sa AIM, viša SMK izmjerena na prijemu (unutar 48 sati od početka simptoma), a navlastito hiperuricemija, nezavisna je prediktor lošijeg dugoročnog preživljenja (smrt bilo kojeg uzroka) u bolesnika s AIM koji prežive prvih 30 dana. Efekt je uvjetovan dobi – izraženiji je u bolesnika <63 godine.

## VI. Rasprava

### VI.I. Serumska razina mokraćne kiseline na prijemu, 30-dnevna incidencija ozbiljnih kardijalnih komplikacija i 30-dnevna smrtnost u bolesnika s akutnim infarktom miokarda

Uloga serumske mokraćne kiseline (SMK) u patofiziologiji stanja povezanih s razvojem ateroskleroze, poput hipertenzije i metaboličkog sindroma, poznata je od sredine prošlog stoljeća (31,55, 57). Spoznaje o prediktivnosti SMK za kardiovaskularni pobol i smrtnost u općoj populaciji, u hipertoničara ili bolesnika s drugim kardiovaskularnim bolestima novijeg su datuma i nisu uniformne (vidi tablice 5-7). Godine 2005. Kojima i suradnici prvi su, na temelju retrospektivne analize registra japanskih bolesnika, ukazali na prediktivnost više razine SMK izmjerene na prijemu (unutar 48 sati od početka simptoma) za višu stopu 30-dnevne smrtnosti bolesnika s akutnim infarktom miokarda (AIM) (113). Naše je istraživanje ishodno motivirano željom da se provjeri vrijede li opaženi odnosi i u bijelaca-europejaca, s obzirom na genetske i kulturološke (npr. prehrana, konzumacija alkoholnih pića, druge životne navike) razlike koje mogu utjecati na razinu SMK i njezine biološke učinke. Baš kao i japanska studija (113), ovo istraživanje ima neka ograničenja inherentna njegovoj retrospektivnoj prirodi [moguća (ne)preciznost/(ne)pouzdanost podataka ili „šarolikost“ dijagnostičkih i terapijskih postupaka]. Međutim, AIM se tipično tretira na temelju standardiziranih postupnika i podrazumijeva uniformno prospektivno prikupljanje podataka (jedinice intenzivnog liječenja) i ti su uvjeti ispunjeni i u bolesnika uključenih u ovo istraživanje. Nadalje, definirani su jasni kriteriji uključivanja/ne-uključivanja ispitanika, isti je istraživač pregledao sve izvorne dokumente, a u procjeni odnosa SMK i 30-dnevnih ishoda AIM uzeti su obzir svi bitni čimbenici za koje je poznato da utječu na ishod AIM. U tom smislu, rezultati prikazanog istraživanja omogućuje razumno pouzdane zaključke.

### *Čimbenici povezani s razinom SMK na prijemu (unutar 48 sati od početka simptoma)*

U ovom je istraživanju SMK izmjerena jednokratno, u času prijema [unutar 48 sati od početka simptoma, baš kao i u japanskoj studiji (113)], pa omogućuje samo detekciju „presječnih“ (*cross-sectional*) združenosti i ograničeno je informativna u smislu identifikacije čimbenika koji je determiniraju. Izmjerene vrijednosti bile su istom rasponu kao i one u japanskoj studiji (113) (63-993  $\mu\text{mol/L}$  vs. 48-1035  $\mu\text{mol/L}$ ), baš kao i nezavisna združenost viših razina SMK s muškim spolom, popuštanjem srca, anamnezom prethodnih ishemijskih vaskularnih incidenata i višom razinom serumskog kreatinina. Anamneza pušenja cigareta bila je nezavisno združena s nižom razinom SMK, što je sukladno opažanjima drugih autora (59,99,122). No, za razliku od japanske studije (113), nismo uočili nezavisnu združenost više razine SMK i hipertenzije. U HPFS studiji (60) također nije nađena združenost hipertenzije i SMK, što je pripisano starijoj dobi ispitanika (izostanak te združenosti u starijih). S obzirom na dob ispitanika u ovoj analizi (medijan 64 godine), to bi se objašnjenje moglo primijeniti i na naša opažanja. Također, baš kao niti japanska studija (113), u bolesnika s AIM nismo uočili združenost između SMK i razine triglicerida, kolesterola ili lipoproteina velike gustoće, iako hiperuricemija s hipertrigliceridemijom, hiperkolesterolemijom i sniženom razinom lipoproteina velike gustoće tvori nakupinu (*cluster*) čimbenika rizika za aterosklerozu (104).

### *SMK na prijemu i 30-dnevni ishodi nakon AIM*

U cjelini, naša su opažanja sukladna japanskima (113): viša razina SMK na prijemu (unutar 48 sati od početka simptoma) nezavisan je prediktor više 30-dnevne incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija (MACE – *major adverse cardiac events* [arest, kardiogeni šok, re-infarkt ili angina]) i smrtnosti u bolesnika s AIM. No, naši rezultati imaju svoje specifičnosti.

U našem je uzorku 30-dnevna smrtnost iznosila 12,1%, što je u skladu sa stopama u dvije velike studije iz Španjolske i Njemačke iz 90-tih godina prošlog stoljeća (isto razdoblje odnosi se i na naše ispitanike), dakle prije raširene primjene perkutane koronarne intervencije u AIM (114,

115). Uzimajući u obzir sve poznate i tradicionalno prihvaćene čimbenike koji utječu na preživljavanje nakon AIM (117), jaku nezavisnu združenost više SMK i smrtnosti ilustrira „podešeni“ (*adjusted*) relativni rizik (RR) od oko 1,20 za svakih 100  $\mu\text{mol/l}$ , odnosno RR od oko 1,87 za hiperuricemiju (SMK u muškaraca  $>420$ , a u žena  $>360$   $\mu\text{mol/L}$ ) u odnosu na normalnu razinu SMK. Ovo istraživanje po prvi put pokazuje da ta združenost vrijedi i u muškaraca i u žena, odnosno i u bolesnika sa STEMI i u bolesnika s NSTEMI. U cijeloj je kohorti jasna i nezavisna združenost više SMK na prijemu i više incidencije MACE. Međutim, čini se da je ta združenost izraženija u muškaraca (univarijatni RR hiperuricemija vs. normalna SMK oko 2,29; „podešeni“ RR oko 1,89) nego u žena (univarijatni RR oko 1,89, „podešeni“ RR oko 1,27). Također, združenost je očita za STEMI, ali ne i za NSTEMI (univarijatni RR oko 1,74, „podešeni“ RR oko 1,24). Međutim, ovo je posljednje opažanje najvjerojatnije artefakt. Naime, tijek je bolesti u bolesnika s NSTEMI načelno nešto bolji, odnosno, načelno, oni nešto ranije napuštaju JIL i/ili bivaju otpušteni iz bolnice pa je moguće da u mnogih pojava MACE tijekom prvih 30 dana ostane neprepoznata. S druge strane, smrt nije događaj koji bi ostao „neprepoznat“. Zanimljivo je opažanje da je uz normalnu SMK 30-dnevna smrtnost u bolesnika sa STEMI bila oko 3 puta viša nego u onih s NSTEMI, no uz hiperuricemiju, stopa smrtnosti je za oba tipa AIM bila vrlo visoka – i podjednaka: 23-24%. Kako smrtni ishod tipično slijedi kao posljedica MACE, to je za pretpostaviti da je i u hiperuricemičnih bolesnika s NSTEMI 30-dnevna incidencija MACE zapravo bila značajno viša nego u onih s normalnom SMK, samo to u ovom uzroku, s obzirom na način prikupljanja podataka, nije bilo moguće zabilježiti. Taj izraziti efekt hiperuricemije na 30-dnevnu smrtnost u bolesnika s NSTEMI („podešeni“ RR oko 7.15) podupire klinički praktično važnu pretpostavku da je upravo visina SMK ili, preciznije, hiperuricemija, onaj čimbenik koji razlikuje visokorizične bolesnika s NSTEMI od onih s manjim rizikom nepovoljnih ranih ishoda.

Razina serumskog kreatinina, kao indikator bubrežne funkcije (glomerularne filtracije), dobro je poznat i prihvaćen važan prediktor kratkoročne i dugoročne smrtnosti nakon AIM i, kao takav,

uključen je u sustave stratifikacije rizika u bolesnika s AIM, poput GRACE sustava (117). Kao i u japanskoj studiji (113), sve združenosti SMK i 30-dnevnih ishoda AIM u ovom istraživanju bile su nezavisne – dakle, nezavisne i od razine kreatinina, tj. efekti SMK mogli su se razdvojiti od efekata kreatinina. Tipično [naša i japanska (113) opažanja u bolesnika s AIM, niz drugih opažanja], viši serumski kreatinin i viša SMK „idu zajedno“ (združeni su), a njihov je odnos vrlo kompleksan: povišena SMK (zbog uloge u patofiziologiji nekih kardiovaskularnih poremećaja i učinaka na funkciju bubrega, vidi: Uvod) može pogodovati višoj razini kreatinina; obrnuto, viši serumski kreatinin (kao odraz smanjene glomerularne filtracije) može pogodovati višoj razini SMK. Kako su i SMK i kreatinin (bubrežna funkcija) čimbenici rizika za kratkoročne ishode nakon AIM, smatrali su smo važnim postaviti i pitanje: je li efekt SMK na 30-dnevne ishode isti na različitim razinama glomerularne filtracije (GFR)? Procijenjena (*estimated*, eGFR) glomerularna filtracija smatra se validnom alternativom izravno mjerenoj GFR (123). Jednadžba koju smo rabili za određivanje eGFR (MDRD jednadžba) temelji se na vrijednostima serumskog kreatinina, dobi, spolu i etničkoj pripadnosti, validirana je, pouzdano „razdvaja“ bolesnike s „normalnom do blago sniženom“ GFR ( $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) od onih s „srednje teško do izrazito sniženom“ GFR ( $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) i jasno predviđa viši mortalitet nakon AIM s izrazitim porastom mortaliteta upravo na granici „normalne do blago snižene“ i „srednje teško do izrazito snižene“ GFR (120, 124). I u nizu je drugih studija (bez obzira je li glomerularna filtracija oslikana vrijednostima serumskog kreatinina ili klirensa kreatinina) (125-130) upravo ta granica između „normalne ili blago snižene“ i „srednje teško do izrazito snižene“ funkcije bubrega identificirana kao „kritična točka“ nakon koje (u području znatnije snižene bubrežne funkcije) mortalitet bolesnika s AIM dramatično raste. Stoga smo ispitanike razdijelili u podskupine s eGFR ispod ili iznad  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , te u svakoj od njih ispitali prediktivnost SMK za 30-dnevne ishode nakon AIM. Valja podsjetiti i na slijedeće: a) za cijelu smo kohortu ponovili multivarijatnu analizu rabeći eGFR umjesto serumskog kreatinina kao indikator bubrežne funkcije (i pokazali da je efekt SMK nezavisan, tj. da se može razdvojiti od efekta eGFR; vidi V.III.III.); b) u analizama u podskupinama uzeli smo u obzir sve važne prediktore 30-

dnevnih ishoda nakon AIM, uključujući i razinu bubrežne funkcije (unutar podskupine), reprezentiranu vrijednostima serumskog kreatinina. Stoga se opravdano može govoriti o postojanju ili izostanku nezavisnih efekta SMK na 30-dnevne ishode nakon AIM u podskupinama prema eGFR. Naši rezultati, po prvi puta, pokazuju da su efekti povišene SMK (a navlastito hiperuricemije) na 30-dnevne ishode nakon AIM nezavisni od bubrežne funkcije ali *uvjetovani* njome: SMK je snažan nezavisan prediktor u bolesnika sa „srednje teško do izrazito sniženom“ GFR, odnosno, u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega, koja je sama po sebi važan negativan prediktor ishoda AIM, povišena SMK (a posebno hiperuricemija) izvor je znatnog dodatnog rizika nepovoljnih ishoda; s druge strane, u bolesnika s „normalnom do blago sniženom“ GFR SMK nema prediktivnu vrijednost. Ovaj posljednji zaključak zaslužuje dodatne komentare budući da se temelji na „izostanku statističke značajnosti“ efekta SMK u univarijantnim i multivarijantnim testovima. Kao i svako opažanje koje se temelji na „izostanku statističke značajnosti“, potiče pitanje – je li izostanak statističke značajnosti posljedica nedostatne snage statističkog testa (malog uzorka), ili doista vjerodostojno ocrtava „populacijsko stanje stvari“ (tj. znači li to doista da SMK u toj podgrupi bolesnika s AIM nema prediktivnu vrijednost)? Doista, podskupina bolesnika s „normalnom do blago sniženom“ GFR bila je razmjerno mala (n=304), s razmjerno malim brojem hiperuricemičnih bolesnika (n=39) i s razmjerno niskom stopom događaja (smrtnosti). Međutim, ta podskupina nije bila bitno manja od podskupine s izraženije sniženom GFR (n=309). Nadalje, *post-hoc* izračun snage pokazuje da broj ispitanika u podskupini daje >80% snage da se u primijenjenom multivarijantnom modelu kao „ne-slučajna“ (statistički značajna) detektira promjena vjerojatnosti za ishod „smrt“ od 0,05 (tj. apsolutna razlika rizika od 5%). Pri tome valja imati na umu da je u cijeloj kohorti te u podskupini s niskom GFR apsolutna razlika rizika smrti između hiperuricemije i normalne SMK iznosila konzistentno oko 15% do 20%. Nadalje, razine SMK u skupini s niskom eGFR i skupini s normalno do blago sniženom eGFR preklapaju se, ne samo uzevši u obzir sve ispitanike, već i u podskupinama hiperuricemičnih bolesnika (361-993 vs. 383-795  $\mu\text{mol/L}$ ), što govori da su hiperuricemični bolesnici u obje skupine bili „usporedivo hiperuricemični“. Konačno, nije samo „izostanak

statističke značajnosti“ ono što upućuje na zaključak da razina SMK doista nema utjecaja na 30-dnevne ishode AIM u bolesnika s više-manje očuvanom eGFR, već to ilustriraju i veličine „efekata“, tj. relativni rizici: „podešeni“ RR za MACE za svakih 100  $\mu\text{mol/L}$  oko 0,85, a za kontrast hiperuricemija vs. normalna SMK 95% granice pouzdanosti oko RR od 0,40 do 3,00 (dakle, od 2,5 puta manji do 3 puta veći rizik); „podešeni“ RR za smrt za svakih 100  $\mu\text{mol/L}$  oko 0,95, a za kontrast hiperuricemija vs. normalna SMK 95% granice pouzdanosti oko RR od 0,20 do 6,40 (dakle, od 5 puta manji do 6 puta veći rizik). Za pobližu ilustraciju stupnja u kojem navedene 95% granice pouzdanosti oko „podešenih“ RR naznačuju stvarni „izostanak efekta SMK“ valja se kratko podsjetiti značenja 95% intervala pouzdanosti. On naznačuje raspon u kojem se, sa 95% vjerojatnosti, nalazi „stvarni, populacijski“ RR. No, vjerojatnost lokacije populacijskog RR nije „ista“ u cijelom rasponu intervala pouzdanosti – najveća je u središnjih 50% tog intervala: u njemu je „koncentrirano“ 68% vjerojatnosti lokacije „populacijskog RR“, dok je preostalih 27% ravnomjerno raspoređeno (po 13,5%) u preostaloj četvrtini iznad i u preostaloj četvrtini ispod „središnjih 50%“ intervala. Središnjih 50% 95% intervala pouzdanosti oko RR za MACE proteže se između 0,61 i 1,65 (od gotovo dvostruko manjeg do 65% većeg rizika uz hiperuricemiju), a za smrt – od 0,43 do 2,34 (od nešto malo više od dvostruko manjeg do malo više od dvostruko višeg rizika uz hiperuricemiju). Dakle, tih središnjih 50% 95% intervala pouzdanosti praktično se simetrično protežu s obje strane jedinice, jasno naznačujući izostanak efekta hiperuricemije u bolesnika s normalnom do blago sniženom eGFR. I na kraju, valja naglasiti da su dvije podskupine na temelju eGFR sadržavale sličnu proporciju bolesnika s visoko-normalnom razinom SMK (raspon oko 300-400  $\mu\text{mol/L}$ ). U podskupini bolesnika s niskom eGFR vjerojatnost za MACE raste s 0,18 pri SMK 300  $\mu\text{mol/L}$  na 0,23 pri 400  $\mu\text{mol/L}$ , a vjerojatnost za smrt raste s 0,15 na 0,20 (u oba se slučaja, dakle, radi o porastu apsolutnog rizika od 5%). S druge strane, u bolesnika s više-manje očuvanom eGFR vjerojatnost MACE i vjerojatnost smrti ostaju na 0,09, odnosno na 0,05, za obje razine SMK. Prema tome, čini se opravdanim zaključiti da naši podaci doista pokazuju kako razina SMK (i, specifično,

hiperuricemija) nema efekta na 30-dnevnu incidenciju MACE i 30-dnevnu smrtnost u bolesnika s AIM koji na prijemu imaju  $eGFR \geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Ta razlika efekta SMK na 30-dnevne ishode AIM u bolesnika sa znatnije sniženom i više-manje očuvanom bubrežnom funkcijom ima i razumno vjerojatno mehanicističko objašnjenje. Naime, nepovoljni učinci povišene SMK (hiperuricemije) koji bi mogli pogodovati i lošijim ishodima nakon AIM (poticanje oksidativnog stresa, endotelijalne disfunkcije, efekt na krvožilnu stijenu i agregaciju trombocita) vjerojatniji su u stanjima iscrpljenih antioksidativnih kapaciteta, poput smanjene bubrežne funkcije (koja i sama pogoduje oksidativnom stresu, mikroupali, strukturalnim promjenama lipoproteina i lipidnoj peroksidaciji) (131). U tom kontekstu, važno je pitanje: nastaje li ta nepovoljna kombinacija snižene bubrežne funkcije i hiperuricemije nakon AIM, ili možda odražava nego dugoročnije stanje koje je postojalo i prije AIM pa je, u tom smislu, i vjerojatnije da uzrokuje lošije ishode AIM budući je potrebno neko vrijeme da snižena bubrežna funkcija i povišena SMK ostvare nepovoljne sinergističke molekularne efekte? O tome, naravno, nije moguće zaključiti na temelju prikazanih rezultata, no neizravni pokazatelji naznačuju da je u ispitanika u kojih je unutar 48 sati od početka simptoma ustanovljena hiperuricemija i istodobno „umjereno do teško snižena“ eGFR kombinacija tih čimbenika postojala i prije AIM. Naime, AIM sam može uzrokovati smanjenje bubrežne funkcije, no te se promjene čine razmjerno umjerenima. Prosječna redukcija eGFR nakon AIM (na temelju kreatinina i Cockcroft-Gault jednadžbe) standardizirana na 1 godinu, iznosi oko 2,8 mL/min/godinu (na temelju serumskog kreatinina u času prezentacije i 3-10 dana kasnije) (132). Studije kinetike eliminacije kreatinina sugeriraju da se promjene serumskog kreatinina uslijed iznenadnog smanjenja bubrežne funkcije mogu očekivati unutar 5-6 sati (123). Shodno tome, analizirajući utjecaj (izračunatog) klirensa kreatinina na ishod AIM, Gibson i suradnici (120) zaključili su da je klirens kreatinina određen u času prijema u njihovih ispitanika pretežno reflektirao stanje bubrežne funkcije u vremenu blizu pojave infarkta, budući da je medijan vremena između početka simptoma i prijema u bolnicu (mjerjenja kreatinina) iznosio 3 sata. Interkvartilni raspon vremena od početka simptoma do prijema u bolnicu (i mjerjenja kreatinina) u našoj je studiji sličan onome u studiji Gibsona i suradnika (120), pa po



analogiji zaključujemo da eGFR, kao i razina SMK (na koju može bitno utjecati razina glomerularne filtracije), u našoj studiji predominantno reflektiraju stanje prije indeksnog događaja. Izostanak nezavisne združenosti između vremena proteklog od početka simptoma i mjerenja serumskog kreatinina i razine serumskog kreatinina, SMK i eGFR potvrđuje takav zaključak.

#### *Praktično značenje prikazanih rezultata*

Prikazani rezultati pokazuju da je povišena razina SMK na prijemu (unutar 48 sati od početka simptoma), a specifično hiperuricemija (SMK u muškaraca  $>420$ , a u žena  $>360$   $\mu\text{mol/L}$ ), u neselecioniranih bolesnika s AIM snažan nezavisan prediktor lošijih 30-dnevnih ishoda. To, nadalje, vrijedi i za bolesnike sa STEMI, kao i za bolesnike s NSTEMI u kojih je, čini se, efekt SMK i posebno izražen – hiperuricemija je združena s višestruko višom 30-dnevnom smrtnošću u odnosu na normalne razine SMK. Također, nezavisna prediktivnost SMK za 30-dnevne ishode AIM na snazi je i u muškaraca i u žena. Efekt SMK nezavisan je od efekta smanjene glomerularne filtracije (bez obzira reprezentira li je serumski kreatinin ili eGFR), no *uvjetovan* je stupnjem GFR: u bolesnika s umjereno do izraženo sniženom GFR (eGFR  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) hiperuricemija je bitan izvor dodatnog rizika za 30-dnevnu smrtnost i MACE, dok u bolesnika s očuvanom ili blago sniženom GFR to nije slučaj. Prema tome, prikazani rezultati snažno ukazuju da bi bilo potrebno razmotriti SMK na prijemu kao dodatni čimbenik u sustavima stratifikacije rizika u bolesnika s AIM, ili barem u nekih podskupina bolesnika, posebno imajući u vidu da se radi o jednostavno, pouzdano i jeftino određivom pokazatelju. S tim u vezi, važno je i pitanje u kojoj su mjeri naši rezultati primjenjivi na suvremenu situaciju. Naime, u ovu su analizu uključeni bolesnici liječeni krajem 1990-tih godina, niti jedan nije tretiran invazivnim metodama (primarna perkutana koronarna intervencija), trombolitička reperfuzija primijenjena je u razmjerno malog broja onih u kojih su bili zadovoljeni uvjeti za primjenu, a nije prakticirana niti vrlo rana primjena beta blokatora. Stoga je razumljivo pitanje – vrijede li odnosi između SMK i 30-dnevnih ishoda

AIM i u sadašnjem vremenu? U japanskoj su studiji (113) analizirani bolesnici tretirani tijekom 2002. godine uz primjenu svih suvremenih strategija i postupaka: samo 16% nije tretirano niti jednim oblikom rane koronarne reperfuzije, dok ih je 66% primilo koronarni stent, 13% konvencionalnu angioplastiku balonom a 5% intrakoronarnu ili intravensku trombolizu. Dakle, razina SMK prediktivna je za 30-dnevne ishod AIM i u uvjetima suvremenog liječenja (iako ostaje otvorenim pitanje prediktivnosti u podkupinama po spolu, STEMI/NSTEMI i u odnosu na GFR). Osim toga, valja imati na umu da „sadašnje vrijeme“ ne podrazumijeva nužno predominaciju „suvremenog liječenja“ u svim sredinama. Primjerice, u mnogim zemljama u razvoju akutno liječenje AIM ne razlikuje se bitno od onoga kojem su bili podvrgnuti bolesnici uključeni u našu analizu (133), a nedavni izvještaj (za razdoblje 2005.-2008.g.) o liječenju AIM u 30 europskih zemalja ukazuje da u nekim od njih niti danas >50% bolesnika s AIM ne primi nikakvu reperfuzijsku terapiju (134). Stoga je izvjesno naši i japanski (113) rezultati imaju i neposredno praktično značenje.

#### VI.II. Serumska razina mokraćne kiseline na prijemu i dugoročno preživljenje u bolesnika s akutnim infarktom miokarda

Dvije karakteristike zajedničke prikazanim rezultatima i sličnoj japanskoj studiji (113) zaslužuju poseban komentar. Prvo, kada se radi o ishodima koji se prate tijekom duljeg vremenskog razdoblja (u japanskoj studiji do 2 godine, u ovom istraživanju do 13 godina nakon AIM), načelno, raste mogućnost da retrospektivna analiza „propusti“ određene informacije. Međutim, u oba je slučaja ishod od interesa bila „smrt bilo kojeg uzroka“ – ishod koji je moguće pouzdano utvrditi. U ovom je istraživanju isti istraživač ostvario kontakt ili izravno s uključenim bolesnicima ili s njihovim obiteljima, te na temelju tog kontakta i izvoda iz matice umrlih za svakog je ispitanika mogao pouzdano ustanoviti je li, do vremena provođenja ove analize, ishod nastupio ili ne, i isto tako utvrditi točno vrijeme proteklo od AIM do događaja (smrt ili

cenzurirano vrijeme). Drugo, u medicinskim je istraživanjima uobičajeno vrednovati određene prediktore na temelju jednokratno ustanovljenog stanja (npr. u „vremenu 0“), a ishodi se tada registriraju tijekom različito dugog nadolazećeg vremena. Kada su potencijalni prediktori pokazatelji nekog definitivnog, nepromjenjivog stanja, poput spola ili genotipa, tada su takve analize vrlo informativne. Međutim, njihova je informativnost manja kada se radi o potencijalnim prediktorima koji su u vremenu promjenjivi, poput serumske koncentracije kreatinina ili SMK: u takvim bi situacijama puno informativnije bilo razmotriti prediktore kao longitudinalne, u vremenu promjenjive varijable. To je, nažalost, rijetkost u većini medicinskih istraživanja, i to je ograničenje zajedničko i ovoj analizi i japanskoj (113) studiji.

Kao i rezultati iz Japana (113), i naše istraživanje ukazuje da je povišena razina SMK na prijemu (unutar 48 sati od početka simptoma), a posebno hiperuricemija, snažan nezavisan prediktor veće smrtnosti bilo kojeg uzroka, tj. lošijeg dugoročnog preživljenja u bolesnika s AIM. S obzirom na inherentno ograničeno značenje tog opažanja (budući da SMK nije razmatrana kao longitudinalna, u promatranom vremenu potencijalno promjenjiva varijabla), nismo posebno analizirali njenu prediktivnost u podskupinama prema spolu, tipu AIM ili eGFR. Osim toga, takva analiza niti ne bi bila posebno informativna zbog relativno malog broja ispitanika: kako je smrtnost nakon AIM izrazito puno veća unutar prvih 30 dana nego u bilo kojem razdoblju nakon toga, u analizu dugoročnog preživljenja uključeni su samo bolesnici koji su preživjeli prvih 30 dana (ukupno 539). Specifičnost prikazanih rezultata leži u činjenici da su i u odnosu na dugoročni ishod, bolesnici, s obzirom na suvremene standarde i postupke u japanskoj studiji, također u stanovitoj mjeri suboptimalno tretirani: razmjerno ih je malo dugoročno liječeno beta blokatorima. Međutim, sve ukazuje da ta činjenica nije bitno utjecala na odnos SMK i ishoda: baš kao i u japanskoj studiji (113), osim prediktivnosti SMK (hiperuricemije, navlastito), uočili smo slab negativni efekt višeg serumskog kreatinina, te negativni efekt starije dobi i popuštanja srca na dugoročno preživljenje. Valja naglasiti da su japanski istraživači (113) uočili izraženiji efekt težeg popuštanja na temelju činjenice da je preživljenje bilo lošije u bolesnika s težim stadijem

popuštanja prema Killipovoj klasifikaciji. U našoj analizi ta klasifikacija nije rabljena, no jasno je razdvojen efekt „popuštanja srca“ i efekt „uporaba digitalisa po otpustu“. Ovaj zadnji efekt ne treba tumačiti kao nepovoljan učinak digitalisa na dugoročno preživljenje [budući da on sam po sebi nema učinaka na dugoročno preživljenje (135)], već se vjerojatno radi o tome da ta varijabla reprezentira one bolesnike u kojih je popuštanje srca bilo izraženije – preživljenje je bilo lošije u bolesnika u kojih je popuštanje srca bilo izraženo u mjeri koja je zahtijevala primjenu digitalisa. Konačno, jasno smo identificirali interakciju između razine SMK i dobi: SMK je bila negativni prediktor lošijeg preživljenja u cijeloj kohorti, te u bolesnika mladih od 63 godine (medijan dobi) i u bolesnika starijih od 63 godine – no „učinak“ je bio znatno izraženiji u bolesnika do 63 godine starosti. Taj podatak je interesantan i u svijetlu dosadašnjih spoznaja o tome da s porastom dobi (nakon 60 godina) nestaje veza između SMK i pojave hipertenzije, da je populacija koja je razvila hipertenziju nakon 60 godine različita od one koji su ju razvili ranije, odnosno da je SMK važnija u mlađih osoba koje su ranije razvile hipertenziju (60, 64, 65).

#### VI.III. Serumaska razina mokraćne kiseline na prijemu i ishodi akutnog infarkta miokarda – zaključno razmatranje

Unatoč svim potencijalnim ograničenjima, ovo istraživanje, a navlastito kada se rezultati razmatraju zajedno s rezultatima slične japanske studije (113), ili opažanjima o združenosti više SMK i više intrahospitalne smrtnosti u bolesnika podvrgnutih akutnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji zbog kardiogenog šoka (136), jasno ukazuje da je potrebno razmotriti ulogu razine SMK na prijemu (posebno – hiperuricemije) kao važnog nezavisnog faktora rizika u bolesnika s AIM. To se prvenstveno odnosi na 30-dnevne ishode. Za čvršće zaključke o učinku SMK na dugoročne ishode u tih bolesnika potrebne su studije u kojima se razina SMK promatra kao longitudinalna, u vremenu promjenjiva, varijabla.

## VII. Zaključci

- 1) U kohorti bolesnika (bijelci europskog podrijetla) s AIM, povišena razina SMK izmjerena na prijemu (unutar 48 sati od početka simptomima), a posebno hiperuricemija, snažan je neovisan prediktor više 30-dnevne incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija i više 30-dnevne smrtnosti. Taj odnos vrijedi i za STEMI i za NSTEMI, te za oba spola.
- 2) Efekt SMK na 30-dnevne ishode neovisan je od efekta bubrežne funkcije, ali je njime uvjetovan: povišena SMK (hiperuricemija) nezavisan je dodatni faktor rizika u bolesnika sa srednje teško do izraženo sniženom glomerularnom filtracijom (eGFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), ali ne i u onih s očuvanom ili blago sniženom glomerularnom filtracijom (eGFR ≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- 3) Povišena SMK (a posebno hiperuricemija) ujedno je i snažan nezavisan prediktor lošijeg dugoročnog preživljenja. Efekt je izraženiji u bolesnika mlađih od 63 godine.
- 4) Kada se promatraju zajedno s rezultatima slične studije u japanskih bolesnika, naši rezultati snažno podupiru potrebu da se razina SMK na prijemu razmotri kao važan čimbenik rizika za ishode AIM, te, eventualno, uvrsti u sustave stratifikacije rizika.

## VIII. Sažetak

**Cilj.** Ispitati prediktivnost razine serumske mokraćne kiseline (SMK) izmjerene na prijemu na 30-dnevne ishode (mortalitet i incidenciju velikih kardijalnih događaja (MACE) i dugoročno preživljenje (smrtnost svih uzroka) kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda (AIM).

**Ispitanici i metode.** Ova retrospektivna prognostička studija uključila je uzastopne bolesnike s dijagnosticiranim AIM (sa ili bez ST elevacije; STEMI/NSTEMI) zaprimljene u Opću bolnicu Varaždin unutar 48 sati od početka simptoma između 01.01.1996. i 31.12.2001. godine.

**Rezultati.** Uključeno je 613 bolesnika (dobi 27-90 godina, 64,6% muškaraca, 77,3% STEMI, SMK 63-993  $\mu\text{mol/l}$ ). Viša SMK, a posebno hiperuricemija (SMK>420 kod muškaraca i >360  $\mu\text{mol/L}$  kod žena) neovisno je bila povezana sa višim 30-dnevnim mortalitetom (RR=1.87, 95% CI 1.25-2.81) i incidencijom MACE (RR= 1.79, 1.26-2.55). Analiza podgrupa pokazala je tu povezanost kod STEMI, NSTEMI, muškaraca i žena. Hiperuricemija je također neovisno povezana sa višom 30-dnevnom smrtnosti kod bolesnika sa srednje teško do teško sniženom glomerularnom filtracijom (eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) (n=309, RR=2.24, 1.40-3.59, p<0.001), ali ne i kod onih sa urednom do blago sniženom eGFR ( $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) (n=304, RR=1.13, 0.26-4.87, p=867). Isto opažanje vrijedi i za MACE. Temeljeno na praćenju kroz 13 godina, viša SMK je povezana sa višom dugoročnom smrtnosti bilo kojeg uzroka nakon AIM (HR za 100  $\mu\text{mol/L}$  SMK= 2.99, 1.49-6.57; HR za hiperuricemiju=32.9, 5.03-216).

**Zaključak.** Viša izmjerena SMK na prijemu (a posebno hiperuricemija) je snažan neovisni prediktor lošijeg 30-dnevnog ishoda u neselektiranih bolesnika sa AIM, kod bolesnika sa STEMI, bolesnika sa NSTEMI, muškaraca i žena. Ta veza je uvjetovana sa bubrežnom funkcijom: javlja se kod bolesnika sa srednje teško do teško sniženom eGFR ali ne i kod onih sa normalno do blago sniženom eGFR. SMK izmjerena na prijemu je također i snažan neovisni prediktor lošijeg dugoročnog preživljenja nakon AIM. SMK izmjerena na prijemu trebala bi postati važni faktor stratifikacije rizika kod bolesnika sa AIM.

**Ključne riječi:** serumska mokraćna kiselina; akutni infarkt miokarda; 30 dnevna smrtost; dugoročno preživljenje.

## IX. Summary

**Objectives.** To assess predictivity of serum uric acid (SUA) levels determined on admission for 30-day outcomes (mortality and incidence of major adverse cardiac events [MACE]) and long-term outcomes (all-cause mortality) in acute myocardial infarction (AMI) patients.

**Patients and Methods.** This retrospective prognostic study included consecutive patients with verified AMI (with/without ST elevation; STEMI/NSTEMI) admitted to the Varaždin County General Hospital within 48 hours since the symptom onset, between January 1 1996 and December 31 2001.

**Results.** A total of 613 patients (age 27-90 years, 64.6% men, 77.3% STEMI, SUA 63-993  $\mu\text{mol/l}$ ) were included. Higher SUA, and particularly, hyperuricemia (SUA >420 in men >360  $\mu\text{mol/L}$  in women) was independently associated with higher 30-day mortality (RR=1.87, 95% CI 1.25-2.81) and incidence of MACE (RR= 1.79, 1.26-2.55). Subgroup analysis confirmed this relationship in STEMI, NSTEMI, men and women. Hyperuricemia was also independently associated with higher 30-day mortality in patients with moderately to severely reduced glomerular filtration rate (eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) (n=309, RR=2.24, 1.40-3.59, p<0.001), but not in those with normal to mildly reduced eGFR ( $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) (n=304, RR=1.13, 0.26-4.87, p=867). The same was observed regarding the incidence of MACE. Based on a 13-year observational period, higher SUA was associated with higher long-term all-cause mortality after AMI (HR by 100  $\mu\text{mol/L}$  SUA= 2.99, 1.49-6.57; HR for hyperuricemia=32.9, 5.03-216).

**Conclusion.** Higher SUA on admission (and particularly, hyperuricemia) is a strong independent predictor of poor 30-day outcomes in unselected patients with AMI, in patients with STEMI, patients with NSTEMI, men or women. This association is conditional on renal function: it holds in patients with moderately to severely reduced eGFR but seemingly not in patients with normal to mildly reduced eGFR. Also, higher on-admission SUA is a strong independent predictor of poor long-term survival after AMI. On-admission SUA should be considered as an important factor in risk stratification in AMI patients.

**Key words:** serum uric acid; acute myocardial infarction; 30-day mortality; long-term survival

## **X. Literatura:**

1. Strayer L: Biokemija. Zagreb: Školska knjiga, 1997, 466-470.
2. Rall LC, Roubenoff R. Gout. U: Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B, et al. (ur) Encyclopedia of human nutrition. London: Academic press, 2001;978-982.
3. Wu X, Munzy DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol.* 1992;34: 78-84.
4. Becker AM: Uric acid balance. U UpToDate. 2009., [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
5. Zjačić-Rotkvić V, Katalinić D, Berković M: Metabolička inzulinska rezistencija i metabolizam purina. *Medicus* 2004;13:187-192.
6. Choi H, Atkinson K, Karlson EW et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;350:1093.
7. Grieb A, Zollner N. Effects of ribonucleotides given orally on uric acid production in man. *Adv Exp Med Biol* 1974;4:4.
8. Sorensen LB. The elimination of uric acid in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; 12 (Suppl 54):1.
9. Becker MA, Jolly M. Hyperuricemia and associated diseases. *Rheum. Dis. Clin. Nort Am.* 2006;32:275-293.
10. Roch-Ramel F, Diezi J. Renal transport of organic ions and uric acid. In: Schrier RW, Gottschalk CE, eds. *Disease of kidney*, 6th edition, Boston: Little –Brown, 1996;231.
11. Enomoto A, Endou H. Roles of organic anion transporters (OATs) and urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease. *Clin. Exp. Nephrol.* 2005;9:195-205.
12. Enomoto A, Kimura H, Chairoungda A et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;417-447.
13. Hagos Y, Stein D, Ugele B, Burckhardt G, Bahn A. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;18:430-439.



14. Mount DB, Kwon CY, Zandi-Nejad K. Renal urate transport. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2006;32:313-331.
15. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* 2008;40:437-42.
16. Döring A, Gieger C, Mehta D, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* 2008;40:430-6.
17. Joost HG, Thorens B. The extended GLUT- family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members. *Mol. Membr. Biol.* 2001;18:247-256.
18. Augustin R et al. Identification and characterisation of human glucose transporter -like protein-9 (GLUT 9): alternative splicing alters trafficking. *J Biol. Chem.* 2004;279: 16229-16236.
19. Emmerson BT. Effect of oral fructose on urate production. *Ann. Rheum. Dis.* 1974;33:276-280.
20. Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve. Clinic. J. Med.* 2006;73:1059-1064.
21. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007;115:2526-32.
22. Rutledge AC, Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanism. *Nutr. Rev.* 2007;65:S13-S23.
23. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Rodriguez-Iturbe B et al. Hemodynamics of hyperuricaemia. *Semin Nephrol* 2005;25:19.
24. Becker AM. Asymptomatic hyperuricaemia. *U Uptodate* 2008. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
25. Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricaemia and gout in Kin-Hu. Kinmen. *J Rheumatol* 2000;27:1045.

26. Campion EW, Glynn RJ, DeLABry LO. Asymptomatic hyperuricaemia. Risk and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987;82:421.
27. Anton FM, Garcia Puig J, Ramos T et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. *Metabolism* 1986;35:343.
28. Hayden MR, Tyagi SC. Intimal redox stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2002; 1:3.
29. Benzie IFF, Strain JJ. Uric acid- friend or foe? A hypothesis paper. *Redox Report* 1996;2:231-234.
30. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000;148:131-9.
31. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturabe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41:1183-1190.
32. Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE, Valvanidis A, Zhang H, Uppu RM, Pryor WA. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys*. 2000;376:333-337.
33. Hink HU, Santanam N, Dikalov S, McCann L, Nguyen AD, Parthasarthy S, Harrison DG, Fukui T. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22: 1402-1408.
34. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005;67:1739-42.
35. Berry CE, Hare JM: Xantine oxidoreductase and cardiovascular disease: Molecular mechanism and pathophysiological implication. *J Physiol*. 2004; 555:589-606.

36. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006;114:2508-16.
37. Butler R, Morris AD, Belch JJ et al: Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000;35:746-751.
38. Johnson WD, Kayser KL, Brenowitz JB, Saedi SF. A randomized controlled trial of allopurinol in coronary bypass surgery. *Am Heart J.* 1991;121:20-24.
39. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002;105:2619-24.
40. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:221-6.
41. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effect of local hyperuricaemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49:511.
42. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2572-9.
43. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. *Diabetes* 2006;55:3127-32.
44. Jarasch ED, Bruder G, Heid HW. Significance of xanthine oxidase in capillary endothelial cells. *Acta Physiol Scand Suppl* 1986;548:39-46.
45. Nielsen VG, Tan S, Baird MS, Samuelson PN, McCammon AT, Parks DA. Xanthine oxidase mediates myocardial injury after hepatoenteric ischemia-reperfusion. *Crit Care Med* 1997;25(6):1044-1050.

46. Saavedra WF, Paolocci N, St John ME, et al. Imbalance between xantine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart. *Circ Res* 2002; 90(3):297-304.
47. Naqibullah M, Calberg MJ, Kjoller E. The pathophysiology of uric acid in relation to cardiovascular disease. *Current Cardioloy Reviews* 2007;3:99-103.
48. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008;26:269-75.
49. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40:355-60.
50. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* 1991;266:8604-8.
51. Kang DH, Han L, Ouyang X, et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol* 2005;25:425-33.
52. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wemsley A, Sheik-Hamad D, Lan HY, Feng L, Johnson RJ. Uric acid stimulates MCP-1 production in vascular smooth muscle cells via MAPK and COX-2. *Hypertension*. 2003;41:1287-1293.
53. Gu K, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, Rollins BJ. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor- deficient mice. *Mol Cell*. 1998;2:275-281.
54. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3553-62.

55. Hall AP. Correlation among hyperuricaemia, hypercholesterolemia, coronary disease and hypertension. *Arthritis Rheum* 1965;8:846-52.
56. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricaemia. *Lancet* 1966;1:15-18.
57. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN. et al. The incidence of hypertension and associated factors: the Israeli ischemic heart disease study. *Am Heart J* 1972;84:171-82.
58. Selby JV, Friedmann GD, Quesenberry CP Jr. Precursor of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other chemistries. *Am J Epidemiol* 1990;131:1017-27.
59. Feig DI, Kang DH, Johnson R. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J M* 2008;359:1811-21.
60. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:287-92.
61. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens* 2007;25:1583-9.
62. Lee JE, Kim YG, Choi YH, Huh W, Kim DJ, Oh HY. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006;47:962-7.
63. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-52.
64. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Eng J Med.* 1966;275:457-464.
65. Kinsey D, Walther R, Sise HS, Whitelaw G, Smithwick R. Incidence of hyperuricemia in 400 hypertensive subject. *Circulation.* 1961;24:972-973.
66. Mazzali M, Huges J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001;38:1011-1106.

67. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40:355-60.
68. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F991-F997.
69. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007;204: 2449-60.
70. Quiroz Y, Pons H, Gordon KL, et al. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from nitric oxide synthesis inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281:F38-F47.
71. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, López-Molina R, et al. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F1238-F1244.
72. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:913-23.
73. Goldblatt H. The renal origin of hypertension. *Physiol Rev.* 1947;27:120-165.
74. Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinaro E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling: results from a population-based study. *JAMA* 1993;270:354-9.
75. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 2008;300:924-32.
76. Raven G. Role of insulin resistance in human disease: Banting lecture. *Diabetes.* 1988; 37:1595-1607.
77. Facchini F, Chen I, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration. *Jama* 1991;266:3008-3011.

78. Quinones Galvan A, Natali A, Baldi S et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995;268:E1-E5.
79. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007;115:2526-32.
80. Carnethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L, Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LA. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2003;158:1058-67.
81. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003;42:474-80.
82. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003;18:523-30.
83. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:361-2.
84. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricaemia. *Am J Med* 2007;120:442-7.
85. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-61.
86. Cheung KJ, Tzamei I, Pissos P, et al. Xantine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPAR gamma activity. *Cell Metab* 2007;5:115-28.
87. Johnaon RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005;25:3-8.
88. Davy KP, Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemic or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R803-R813.

89. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995;141:637-44.
90. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86:899-906.
91. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F625-F631.
92. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P. et al. Effect of febuxostat on metabolic and renal alteration in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F710-F718.
93. Beck-Nielsen H, Pedersen O, Lindskov HO. Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subject. *Am J Clin Nutr* 1980;33:273-278.
94. Segal MS, Gollub E, Johnson RJ. Is the fructose index more relevant with regards to cardiovascular disease than the glycemic index? *Eur J Nutr* 2007;46:406-17.
95. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989;298:564-7.
96. Chang FM, Chow SN, Huang HC et al. The placental transfer and concentration difference in maternal and neonatal serum uric acid at parturition: comparison of normal pregnancies and gestosis. *Biol Res Pregnancy Perinatol* 1987;8:35-9.
97. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Hearr study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
98. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA* 2000;283:2404-2410.



99. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke. The Rotterdam study. *Stroke* 2006;37:1503-1507.
100. Persky VW, Dyer AR, Idris-Soven E, Stamler J et al. Uric acid: a risk factor for coronary heart disease?. *Circulation* 1979;59:969-977.
101. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenström J. Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death. *Acta Me Scand* 1988;224:549-555.
102. Liese AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. *World Health Organisation Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Epidemiology* 1999;10(4):391-7.
103. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, Salonen JT. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1546-1551.
104. Nagahama K, Iseki K, Inoue T, Touma T, Ikemiya Y, Takishita S. Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004;27:227-233.
105. Jee SH, Lee SY, Kim MT. Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11:185-191.
106. Turtle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001;87:1411-1414.
107. Jelić-Ivanović Z, Memon L, Spasojević-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojević N, Spasić S. Independent association of high serum uric acid concentration with angiographically defined coronary artery disease. *Tohoku J Exp Med* 2007;211:369-377.
108. Hiyamuta K, Toshima H, Koga Y, Nakayama H et al. Relationship between coronary risk factor and arteriographic feature of coronary atherosclerosis. *Jpn Circ J* 1990;34:442-447.

109. Hashemi M, Yavari M, Amiri N et al. Uric acid: a risk factor for coronary atherosclerosis? *Cardiovasc J South Afr* 2007;18:16-19.
110. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivilighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999;34:144-150.
111. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP, Santeusanio P, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: The PIUMA study. *Hypertension* 2000;36:1072-1078.
112. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim I, Ulusa T, Bilgi M, Yilmaz S, Muderrisoglu H. Coronary flow reserve and coronary microvascular functions are strongly related to serum uric acid concentrations in healthy adults. *Coronary Artery Disease* 2006;17:7-14.
113. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M, Tei C, Hiraoka H, Sonoda M, Tsuchihashi K, Shimoyama N, Honda T, Ogata Y, Matsui K, Ogawa H; Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (the Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *Am J Cardiol* 2005;96:489-49.
114. Cabades A, Lopez-Bescos L, Aros F, Lama-Osorio A, Bosch X, Pabon P, Marrugat J. Variability in the management and prognosis at short- and medium-term of myocardial infarct in Spain: the PRIAMHO study. Registration project of hospital acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52:767-775.
115. Wagner S, Schneider S, Schiele R, Fischer F, Dehn H, Grube R, Becker G, Baumgartel B, Altmann E, Senges J. Acute myocardial infarction in Germany between 1996 and 1998: therapy and intrahospital course. Results of the myocardial infarction registry (MIR) in Germany. *Z Kardiol* 1999; 88:857-867.
116. Levey AS, Coresh J, Green T, Stevens LA, Zhang Y, et al.: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-254.

117. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008; 372:570-84.
118. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, et al.: National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-147.
119. Stevens LA, Coresh J, Green T, Levey AS: Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-2483.
120. Gibson MC, Dumaine RL, Gelfand EV, Murphy SA, Morrow DA, et al.: Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J* 2004;25:1998-2005.
121. Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, Solomon S, Kober L, et al.: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-1295.
122. Tomita M, Mizuno S, Yokota K. Increased levels of serum uric acid among ex-smokers. *J Epidemiol* 2008; 18:132-4.
123. Hallynck T, Soep HH, Thomis J et al. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine concentration based on lean body mass. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:414-21.
124. Stevens LA, Coresh J, Green T, Levey AS. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-83.
125. Shilpak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; 127:555-62.
126. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002, 137:563-70.

127. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1535-43.
128. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163:2345-53.
129. Santopinto JJ, Fox KAA, Goldberg RJ et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003; 89:1003-8.
130. Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-95.
131. Doehner W, Springer J, Landmesser U, Struthers AD, Anker SD (2008) Uric acid in chronic heart failure – current pathophysiological concepts. *Eur J Heart Fail* 19:1269-1270.
132. Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ et al. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J* 2003; 24:412-20.
133. Abdallah MH, Arnaout S, Karrowni W, Dakik HA. The management of acute myocardial infarction in developing countries. *Int J Cardiol* 2006; 111:189-194.
134. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L *et al.* Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010;31:943-957.
135. Task force of diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of European society of cardiology. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European society of cardiology. Developed in collaboration with the

Heart failure association of the ESC (HFA) and endorsed by the European society of intensive care medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29:2388-442.

136. Valente S, Lazzeri C, Vecchio S et al. Predictors of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock. *Int J Cardiol* 2007; 114:176-82.

## XI. Popis kratica

|                          |  |
|--------------------------|--|
| ACE inhibitori           | Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima  |
| AIM                      | Akutni infarkt miokarda  |
| Antitrombocitni lijekovi | Inhibitori agregacije trombocita (u ovoj kohorti – isključivo antiagregacijske doze acetilsalicilne kiseline – ASK)            |
| CABG                     | Aorto-koronarno premoštenje ( <i>coronary artery by-pass grafting</i> )  |
| CPK                      | Kreatin fosfokinaza ( <i>creatin phosphokinase</i> )   |
| CVI                      | Cerebrovaskularni inzult   |
| eGFR                     | procijenjena glomerularna fitracija ( <i>estimated glomerular filtration rate</i> )  |
| MACE                     | Ozbilje kardijalne komplikacije ( <i>major adverse cardiac events</i> ; angina/re-infarkt ili kardiogeni šok ili srčani arest) |
| PTCA                     | Perkutana koronarna angioplastika ( <i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i> )                                    |
| RBBB / LBBB              | Blok desne/lijeve grane ( <i>right/left bundle branch block</i> )  |
| SMK                      | Serumska koncentracija mokraćne kiseline   |
| STEMI / NSTEMI           | AIM sa (STEMI) ili bez (NSTEMI) elevacije ST segmenta  |

## XII. Popis priloga

### XII.I.I. Slike:

|  |    |
|--|----|
| 1. Metabolizam purina.....   | 2  |
| 2. Model sekrecije urata ( $\text{Ur}^-$ ) u proksimalnom tubulu.....  | 4  |
| 3. Metablizam fruktoze u jetri.....  | 5  |
| 4. Recikliranje radikala mokraćne kiseline putem askorbinske kiseline.....   | 8  |
| 5. Mehanizmi proupalnog i proliferativnog učinka mokraćne kiseline na glatke mišićne stanice krvnih žila.....  | 12 |
| 6. Pretpostavljeni mehanizam kojim je mutacija urikaze omogućila prednost za preživljenje hominoida miocenu.....   | 16 |
| 7. Pretpostavljeni mehanizam hipertenzije uzrokovane mokraćnom kiselinom..   | 18 |
| 8. Odnos serumske mokraćne kiseline izmjerene na prijemu i 30-dnevne incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija odnosno smrtnosti u bolesnika s akutnim infarktom miokarda.....                          | 44 |
| 9. Univarijatna združenost viših vrijednosti serumske mokraćne kiseline na prijemu i dugoročne smrtnosti bilo kojeg uzroka u bolesnika koji su preživjeli prvih 30 dana nakon akutnog infarkta miokarda..... | 50 |
| 10. Ilustracija interakcije dobi i serumske mokraćne kiseline u efektu na smrtnost bilo kojeg uzroka nakon 30. dana po indeksnom događaju.....   | 51 |

|   |    |
|---|----|
| 11. Ilustracija odnosa serumske mokraćne kiseline izmjerene na prijemu i 30-dnevnih ishoda - incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija i smrti - u bolesnika s akutnim infarktom miokarda u podskupinama prema eGFR...                                   | 56 |
| 12. Ilustracija odnosa serumske mokraćne kiseline izmjerene na prijemu i 30-dnevnih ishoda - incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija i smrti - u bolesnika s akutnim infarktom miokarda u podskupinama po spolu i tipu akutnog infarkta miokarda ..... | 64 |

### **XII.I.II. Tablice:**

|   |    |
|---|----|
| 1. Uzroci sekundarne hiperuricemije.....  | 7  |
| 2. Stanja/skupine bolesnika s povišenim kardiovaskularnim rizikom i serumskom razinom mokraćne kiseline, te mehanizam porasta SMK.....  | 9  |
| 3. Hiperuricemija i rizik za nastanak hipertenzije.....   | 14 |
| 4. Dokazi koji povezuju serumsku razinu mokraćne kiseline i hipertenziju.....   | 22 |
| 5. Rezultati velikih prospektivnih studija prediktivnosti povišene serumske mokraćne kiseline za nastanak kardiovaskularnog pobola/smrtnosti u općoj populaciji.....                                    | 25 |
| 6. Rezultati studija prediktivnosti povišene serumske mokraćne kiseline za nastanak kardiovaskularnih događaja (pobola, smrtnosti) u bolesnika s kardiovaskularnom bolešću.....                         | 26 |
| 7. Rezultati velikih prospektivnih studija prediktivnosti povišene serumske mokraćne kiseline za nastanak kardiovaskularnih događaja (pobola, smrtnosti) u bolesnika s hipertenzijom.....               | 27 |
| 8. Karakteristike bolesnika i 30-dnevna incidencija ozbiljnih kardijalnih komplikacija (MACE) i 30-dnevna smrtnost u bolesnika s akutnim infarktom miokarda.....  | 42 |
| 9. Multivarijantna analiza serumske mokraćne kiseline na prijemu u bolesnika s akutnim infarktom miokarda.....  | 43 |
| 10. Univarijatna združenost serumske mokraćne kiseline na prijemu i 30-dnevne incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija odnosno 30-dnevne smrtnosti u bolesnika s akutnim infarktom miokarda ..... | 44 |



|   |    |
|---|----|
| 11. Nezavisna zduženost serumske mokraćne kiseline izmjerene na prijemu i incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija unutar 30 dana nakon akutnog infarkta miokarda....   | 45 |
| 12. Nezavisna zduženost serumske mokraćne kiseline izmjerene na prijemu i smrtnosti unutar 30 dana nakon akutnog infarkta miokarda.....   | 46 |
| 13. Karakteristike bolesnika koji su preživjeli prvih 30 dana nakon akutnog infarkta miokarda i uključeni su u analizu dugoročnog preživljenja.....   | 47 |
| 14. Nezavisna združenost serumske mokraćne kiseline izmjerene na prijemu i smrtnosti bilo kojeg uzroka u razdoblju nakon 30. dana od nastupa simptoma u bolesnika s akutnim infarktom miokarda.....                                       | 51 |
| 15. Karakteristike bolesnika, 30-dnevna incidencija ozbiljnih kardijalnih komplikacija i 30-dnevna smrtnost u bolesnika s akutnim infarktom miokarda u podskupinama prema procijenjenoj glomerularnoj filtraciji.....                     | 53 |
| 16. Terapija isporučena prije i nakon indeksnog događaja u podskupinama bolesnika prema procijenjenoj glomerularnoj filtraciji.....   | 54 |
| 17. Univarijantna združenost serumske mokraćne kiseline izmjerene na prijemu i 30-dnevnih ishoda nakon akutnog infarkta miokarda – učestalosti ozbiljnih kardijalnih komplikacija i smrti – u podskupinama bolesnika na temelju eGFR..... | 57 |
| 18. Nezavisna združenost serumske mokraćne kiseline izmjerene na prijemu i 30-dnevnih ishoda nakon akutnog infarkta miokarda – učestalosti ozbiljnih kardijalnih komplikacija i smrti – u podskupinama bolesnika na temelju eGFR.....     | 58 |
| 19. Nezavisna združenost serumske mokraćne kiseline i 30-dnevnih ishoda nakon akutnog infarkta miokarda – učestalosti ozbiljnih kardijalnih komplikacija i smrti – kada je bubrežna funkcija kvantificirana pomoću eGFR.....              | 59 |
| 20. Karakteristike bolesnika, 30-dnevna incidencija ozbiljnih kardijalnih komplikacija i 30-dnevna smrtnost u bolesnika s akutnim infarktom miokarda u podskupinama prema spolu.....  | 61 |
| 21. Terapija isporučena prije i nakon indeksnog događaja u podskupinama bolesnika prema spolu ili tipu akutnog infarkta miokarda.....   | 62 |
| 22. Univarijantna i nezavisna združenost serumske mokraćne kiseline izmjerene na prijemu i 30-dnevne incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija i smrtnosti nakon akutnog infarkta miokarda prema spolu.....                          | 65 |
| 23. Univarijantna i nezavisna združenost serumske mokraćne kiseline izmjerene na prijemu i 30-dnevne incidencije ozbiljnih kardijalnih komplikacija i smrtnosti nakon akutnog infarkta miokarda (AIM) prema tipu AIM.....                 | 66 |

### **XIII. Životopis**

Rođen sam u Varaždinu 16.02.1971. godine gdje sam završio osnovnu i srednju školu kemijsko-tehnološkog usmjerenja. 1995. godine diplomirao sam na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, odmah nakon toga započeo staž u Općoj bolnici Varaždin gdje sam stalno zaposlen na internom odjelu. 2004. godine položio sam specijalistički ispit iz interne medicine , a od 2010. godine sam na subspecijalizaciji iz kardiologije. Paralelno sa stručnim usavršavanjem 1999. godine upisao sam poslijediplomski studij “Ultrazvuk u kliničkoj medicini”, 2002. godine drugu razlikovnu godinu, te 2004. treću godinu doktorskog studija “Biomedicina i zdravstvo” na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Sudjelovao sam aktivno kao prvi autor i koautor na domaćim i inozemnim kongresima i objavljenim znanstvenim radovima u indeksiranim publikacijama.