

# Debljina kao ishodište kardiovaskularnog događaja

## *Obesity as the Inducer of Cardiovascular Event*

DARIO GULIN<sup>1,2</sup>, HRVOJE BUDINČEVIĆ<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, <sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, <sup>3</sup>Zavod za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju, Klinika za neurologiju, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb, <sup>4</sup>Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

**SAŽETAK** — Prekomjerna težina, a osobito pretilost, čimbenici su rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti te su povezani s povišenim kardiovaskularnim i ukupnim mortalitetom. Poznato je i da izrazito reducirana tjelesna težina ne djeluje zaštitno na kardiovaskularni sustav, stoga je održavanje „zdrave“ stabilne tjelesne težine glavni cilj u redukciji kardiovaskularnog rizika. Učinak u redukciji ukupnoga kardiovaskularnog rizika očituje se redukcijom ukupnoga kardiovaskularnog rizika per se, kao i redukcijom pojedinačnih čimbenika rizika povezanih s pretilošću (arterijske hipertenzije, hiperlipidemije i intolerancije glukoze).

**KLJUČNE RIJEČI:** pretilost, kardiovaskularne bolesti, kardiovaskularni rizik, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, intolerancija glukoze

**SUMMARY** — Excessive weight and obesity are risk factors for the development of cardiovascular diseases. Both are associated with increased cardiovascular as well as total mortality. It is well known that a markedly reduced body weight does not protect the cardiovascular system, so maintaining a “healthy”, stable body weight is a primary goal of reducing cardiovascular risk. The reduction in overall cardiovascular risk is reflected in the reduction of total cardiovascular risk per se as well as in the reduction of other risk factors associated with obesity (arterial hypertension, hyperlipidaemia and glucose intolerance).

**KEY WORDS:** obesity, cardiovascular diseases, cardiovascular risk, arterial hypertension, hyperlipidaemia, glucose intolerance



### Uvod

Pojedine su studije prikazale pretilost kao neovisan čimbenik rizika od razvoja koronarne bolesti, dok je u nekim studijama ta povezanost složenija. Metaanaliza provedena 2011. godine, objavljena u Lancetu, zaključuje da indeks tjelesne mase (engl. *Body mass index* – BMI), opseg struka i omjer struka i bokova, bez obzira na to jesu li promatrani pojedinačno ili zajedno, ne poboljšavaju znatno procjenu kardiovaskularnog rizika u razvijenim zemljama kada su poznati podaci o ostalim kardiovaskularnim čimbenicima rizika (vrijednosti krvnog tlaka, povijesti šećerne bolesti i hiperlipidemija) (1). Druga, veća studija s više od 23 tisuće ispitanika praćenih sedam godina pokazala je povezanost pretilosti s drugim kardiovaskularnim čimbenicima rizika (dob, vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola, arterijski tlak), no bez znatne nezavisne povezanosti u procjeni ukupnoga kardiovaskularnog rizika (2). Velika metaanaliza s više od 300.000 ispitanika u ukupno 21 studiji upućuje na povezanost pretilosti, povišenoga krvnog tlaka i vrijednosti kolesterola. Povišen rizik od razvoja koronarne bolesti iznosio je 45%. Čak i kod umjerene pretilosti primjećuje se nezavisan

utjecaj pretilosti na razvoj koronarne bolesti (3). Potencijalno štetni učinci pretilosti na kardiovaskularni sustav prikazani su na slici 1. (4).

SLIKA 1. Utjecaj pretilosti na strukturu i funkciju srca



Prilagođeno prema ref. 4.

Određeni dokazi o neovisnosti čimbenika rizika prikazani su nizom drugih znanstvenih radova. Već je u Framingham-

skoj studiji pokazano da je najniža smrtnost bila u grupi s poželjnom tjelesnom težinom. Tridesetogodišnjim praćenjem dokazano je da je u skupini muškaraca nepušača rizik bio 3,9 puta viši kod prekomjerno teških nego u skupini nepušača poželjne tjelesne težine (5). Manson i suradnici zaključili su da je rizik od smrtnog ishoda kod žena koje nikad nisu pušile povišen, uspoređujući ga s rizikom žena s BMI-jem nižim od 19 kg/m<sup>2</sup>, i to 1,2 puta kod BMI-ja od 19 do 24,9 kg/m<sup>2</sup>, 1,3 puta kod BMI-ja od 25 do 26,9 kg/m<sup>2</sup> te 2,1 put kod BMI-ja višeg od 29 kg/m<sup>2</sup>. Žene s BMI-jem višim od 32 kg/m<sup>2</sup> imale su 4,1 put viši rizik. Dobitak na težini veći od 10 kg poslije 18. godine također je bio povezan s povišenim smrtnim ishodom (6). Razlike u procjeni ukupnoga kardiovaskularnog rizika ne razlikuju se između pripadnika različitih rasa te se ne preporučuje etnička ili rasna diferencijacija graničnih vrijednosti BMI-ja pri definiranju pretilosti (7). Studija provedena u SAD-u upućuje na najniži ukupni mortalitet kod BMI-ja od 23,5 do 24,9 kg/m<sup>2</sup> u muškaraca te od 22 do 23,4 kg/m<sup>2</sup> u žena (2).

Iako je, prema navedenim studijama, upitna nezavisnost prekomjerne težine i pretilosti u čimbenicima rizika od povišenja ukupnoga kardiovaskularnog rizika, u nastavku ovog rada donosimo osnovne kardiovaskularne čimbenike rizika kojima ćemo nastojati približiti njihovu isprepletenu povezanost i dva glavna nepoželjna kardiovaskularna događaja: srčani i moždani udar.

## Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija jedan je od najvažnijih modificirajućih čimbenika rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti poput infarkta miokarda i moždanog udara s obzirom na njezinu visoku prevalenciju (8). Povećana tjelesna težina te pretilost uz neadekvatnu tjelesnu aktivnost i nezdravu prehranu također su čimbenici rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti (9). Arterijska hipertenzija i povezane kardiovaskularne bolesti najčešća su komplikacija pretilosti, ali i najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta u osoba s povećanom tjelesnom težinom, odnosno pretilih osoba (10). Rezistentna arterijska hipertenzija definira se kao neadekvatno regulirana arterijska hipertenzija unatoč uzimanju barem triju antihipertenziva različita, ali komplementarnog mehanizma djelovanja od kojih je jedan diuretik (11).

Epidemiološke studije poput *Framingham Heart Study* i *Nurses' Health Study* pokazale su direktnu i linearnu povezanost između indeksa tjelesne mase i arterijske hipertenzije. Prema tim studijama, procjenjuje se da je pretilost odgovorna za 40 – 78% arterijskih hipertenzija (12, 13). Pretilost u djetinjstvu i njezin postupan razvoj također su povezani s 2,7 puta višim relativnim rizikom od pojave arterijske hipertenzije. Međutim, postizanjem normalne tjelesne težine

rizik od razvoja arterijske hipertenzije postaje jednak kao u osoba koje nikad nisu bile pretile (14).

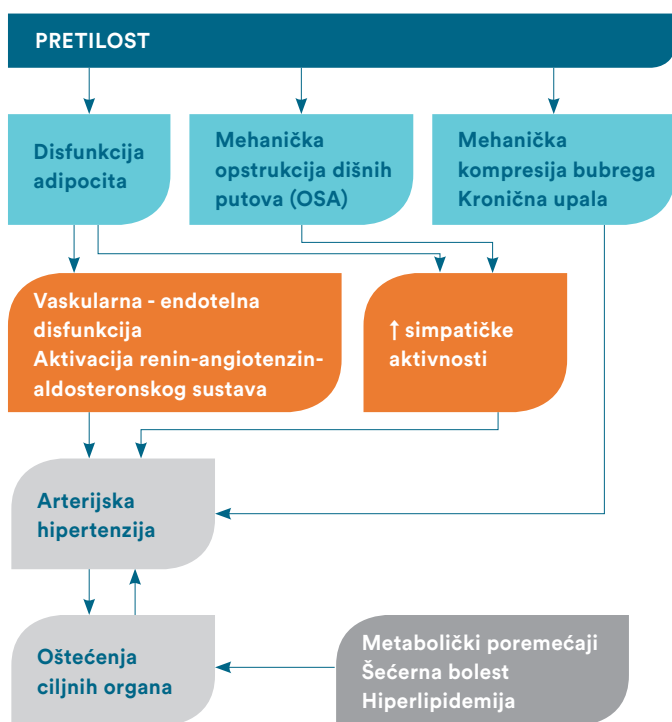
Osim pretilosti, čimbenici rizika od rezistentne arterijske hipertenzije jesu starija životna dob, kronična bolest bubrega i šećerna bolest (11). Pretile osobe češće imaju rezistentnu arterijsku hipertenziju, a do šest puta viši je rizik od infarkta miokarda i moždanog udara u osoba s rezistentnom arterijskom hipertenzijom i koronarnom bolesti (14). Pretilost nije samo čimbenik rizika od arterijske hipertenzije, već može biti indikator slabog odgovora na antihipertenzivnu terapiju (15). Pri evaluaciji sekundarne arterijske hipertenzije pretilost je najčešće prisutna u kliničkim sindromima poput opstruktivne apneje u spavanju i Cushingova sindroma (9).

Pretilost može uzrokovati arterijsku hipertenziju različitim patofiziološkim mehanizmima (16). Tako se, npr., od perifernih mehanizama navode kronična upala, vaskularna disfunkcija i mehanička kompresija bubrega (10). U posljednje vrijeme pozornost se sve više obraća na poremećaj autonomnoga živčanog sustava s aktivacijom simpatičke aktivnosti u tkivima, što je pokazano na humanim i animalnim modelima (17, 18). Mehanička kompresija dišnih putova u sklopu pretilosti može također pridonositi aktivaciji simpatičke aktivnosti u pretilih osoba sa sindromom apneje u spavanju (18). Disfunkcija adipocita pridonosi vaskularnoj disfunkciji, sistemskoj inzulinskoj rezistenciji, disfunkciji autonomnoga živčanog sustava s aktivacijom simpatičke aktivnosti te aktivaciji renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) (17, 19, 20).

Shematski prikaz osnovnih patofizioloških mehanizama prikazan je na slici 2.

Liječenje arterijske hipertenzije u pretilih bolesnika temelji se na redukciji tjelesne težine s pomoću redukcijske dijeta sa smanjenim unosom kalorija te povećanjem tjelesne aktivnosti (9, 21). Pretpostavlja se da se gubitkom jednog kilograma krvni tlak može sniziti za 1 mmHg. Osim nefarmakoloških mjera, farmakološko liječenje najčešće uključuje ACE-inhibitore, blokatore beta-adrenergičkih receptora te diuretike (16, 21). Međutim, svaka od ovih grupa lijekova ima nuspojave poput angioedema i kašlja prilikom primjene ACE-inhibitora, kao i teratogenih učinaka lijekova koji utječu na RAAS. Primjena beta-blokatora i diuretika može pogoršati regulaciju glikemije u pretilih osoba sa šećernom bolesti ili predijabetesom, a ujedno i povisiti razine triglicerida i LDL-kolesterola u krvi (21). Preporučuje se da prva linija liječenja arterijske hipertenzije u pretilih osoba bude ACE-inhibitor ili tiazidni diuretik (21). Oštećenje ciljnih organa može se spriječiti ranom i adekvatnom primjenom ovih metoda liječenja (21, 22).

SLIKA 2. Shematski prikaz patofizioloških mehanizama pri razvoju arterijske hipertenzije u pretilih osoba



Prilagođeno prema ref. 18. i 19.

## Hiperlipidemija

Pretilost je povezana s nizom promjena u metaboličkom statusu bolesnika uključujući povišene vrijednosti ukupnog kolesterola, kolesterola s niskom gustoćom lipoproteina (LDL-kolesterol), kolesterola s vrlo niskom gustoćom lipoproteina (VLDL-kolesterol) i triglicerida, kao i sa sniženjem vrijednosti kolesterola s visokom gustoćom lipoproteina (HDL-kolesterol). Hiperlipidemija je jedan od „alata“ kojim pretilost utječe na kardiovaskularni sustav potičući ateroskleroza, upalne vaskularne procese i trombozu. Abnormalni lipidni status s odstupanjem u barem jednoj sastavnici češće je prisutan u bolesnika s prijašnjim razvojem koronarne bolesti (kod muškaraca prije 55. godine života te kod žena prije 65. godine života). Prevalencija dislipidemije u takvoj skupini iznosi 75 – 85%, a u skupini iste dobi bez koronarne bolesti 40 – 48% (23).

Glavni učinak prekomjerne težine i pretilosti na metabolizam lipoproteina jest poticanje proizvodnje VLDL-kolesterola. Pacijentima koji imaju nedostatak u lipolizi VLDL-a razvija se hipertrigliceridemija. Onima koji imaju neispravno uklanjanje LDL-kolesterola pretilost će dodatno povisiti vrijednosti kolesterola. Oba navedena djelovanja mogu se objasniti pretjeranom proizvodnjom VLDL-a zbog pretilosti, u kombinaciji s genskim defektom pri uklanjanju VLDL-ko-

lesterola ili LDL-kolesterola. Mehanizam kojim pretilost uzrokuje snižavanje HDL-kolesterola nejasan je, iako bi uklanjanje HDL-kolesterola iz cirkulacije moglo biti pojačano viškom masnog tkiva. Sve je više podataka o važnosti određivanja ne-HDL-kolesterola koji je udio od ukupnog kolesterola nakon što se oduzme HDL-kolesterol. Osobito je važno utvrditi osobe s diskordantnim lipidnim statusom koje uz niske vrijednosti LDL-a imaju povišene vrijednosti ne-HDL-kolesterola te čine skupinu s također povišenim kardiovaskularnim rizikom. Studija novijeg datuma u pretilih, izuzimajući ostale standardne rizične faktore, pokazala je da je karotidni plak statistički češći kod skupine koja ima diskordantni lipidni status (44,4% : 30,7%;  $p = 0,01$ ) (24).

Poznato je i da tip pretilosti određuje lipidni status. Tako je visceralni tip pretilosti povezan s višim oksidiranim, cirkulirajućim LDL-kolesterolom neovisno o BMI-ju (25). Visceralni tip pretilosti ne utječe samo na osnovni lipidni status, već je kardiovaskularni „toksični“ organ s utjecajem na inzulinsku rezistenciju, povišene vrijednosti apolipoproteina B te manje gustih LDL-čestica (26). Nakon sedmogodišnjeg praćenja utvrđeno je da su vrijednosti LDL-kolesterola znatno više povezane s udjelom masti u tijelu nego s BMI-jem ili omjerom struka i bokova (27).

Znatna redukcija ukupnog kolesterola i triglicerida te porast HDL-kolesterola bilježe se poslije gubitka 7,5 – 12,5% ukupne tjelesne težine nakon podvezivanja želuca prstenom. Redukcija LDL-kolesterola nije se znatno razlikovala čak ni u slučajevima s do 25% gubitka početne tjelesne težine. Jedno od mogućih objašnjenja autora ove studije jest u razlikovanju tipova LDL-kolesterola gdje gubitkom tjelesne težine dolazi do redukcije manje gustih LDL-čestica koje su odgovorne za neželjene kardiovaskularne događaje pa je stoga potrebno promatrati kvalitetu LDL-čestica (28). Oscilacije u tjelesnoj težini povezane su s povišenim rizikom od neželjenoga kardiovaskularnog događaja. Tako oscilacija od prosječno 3,9 kg povisuje rizik od neželjenog akutnoga koronarnog događaja za 64%, bilo kakvoga kardiovaskularnog događaja za 85% te ukupnog mortaliteta za 124% (29).

Dokazano je da već abnormalni lipidni status u adolescenciji (12 – 18 godina) određuje pretkliničke aterosklerotske promjene u odrasloj dobi. Povišene, ali i granične vrijednosti LDL-kolesterola nezavisno su povezane s povišenim kardiovaskularnim rizikom, mjerenim kao debljina karotidne intime i medije. Povišen BMI u djetinjstvu također je nezavisni čimbenik rizika od razvoja koronarne bolesti u odrasloj dobi. Njegov je utjecaj nešto češći u dječaka nego u djevojčica i raste ukupno s dobi (31).

Još jedna nekardiološka bolest povezana s pretilošću i hiperlipidemijom jesu žučni kolesterolski kamenci. Prisutnost pretilosti barem udvostručuje rizik od žučnih kamenaca

ca. Dva temeljna čimbenika povisuju rizik od razvoja žučnih kamenaca: nedostatak hepatičkog izlučivanja žučnih kiselina i tendencija stvaranja kristala kolesterola u žuči. Pretjerana konzumacija masne hrane potiče sintezu cjelokupnog kolesterola, a jedini način za izlučivanje njegova suviška jest kroz bilijarni sustav (32).

## Infarkt miokarda

Pretilost povisuje rizik od razvoja koronarne bolesti, no jednako je tako poznat „paradoks pretilosti“ prema kojemu pretili bolesnici bolje preživljavaju neželjeni kardiovaskularni događaj. Prvi članovi obitelji bolesnika s preboljelim infarktom miokarda prije 45. godine pokazuju slične metaboličke poremećaje kao i sam bolesnik s preuranjenim infarktom. Usporedbom s osobama koje u obitelji nemaju prvog člana s rano preboljelim infarktom miokarda uočena je znatna razlika u stopi pušenja, predijabetesa, dijabetesa, metaboličkog sindroma i dislipidemije, dok ne postoji statistički značajna razlika u stopi pretilosti. Također, prvi članovi obitelji nemaju adekvatno liječenu dislipidemiju (33). Progresija koronarne bolesti (definirane kao kalcifikacija koronarnih arterija analizirana CT-om) povezana je s pretilosti kod osoba niskog rizika (Framinghamska procjena rizika < 10%) (34). Njemačka opservacijska studija provedena 2017. godine istražila je povezanost razlika u spolu i infarkta miokarda te utjecaj pretilosti kod osoba starijih od 70 godina. Rezultati upućuju na veći udio ukupne stope infarkta miokarda u muškaraca (56,2% : 43,8%), dok je stopa ukupne smrtnosti bila viša kod žena (12,7% : 10,9%). Distribucija prema pretilosti ublažila je razlike u mortalitetu prikazane prema spolu. Stopa mortaliteta bila je niža kod svih podskupina pretilosti s dodatno izraženim „paradoksom pretilosti“ u žena (35).

Najveća prednost „paradoksa pretilosti“ očituje se u višim uspješnim stopama procedure, kao i stopama preživljenja poslije perkutanih koronarnih intervencija ili kongestivnoga srčanog zatajenja nakon infarkta miokarda (36). Vjerojatni razlog paradoksa leži u kardiovaskularnoj kondiciji koja je neovisna o pretilosti. Fizička neaktivnost više utječe na mortalitet nego sama pretilost, stoga fizički neaktivni s normalnom tjelesnom težinom završavaju također s lošijim ishodom (37, 38). Slikovne metode u prikazivanju udjela zahvaćenog miokarda također upućuju na zahvaćanje manjeg dijela miokarda kod pretilih osoba s preboljelim infarktom ( $11 \pm 4\%$  :  $16 \pm 9\%$ ;  $p = 0,03$ ) (39). Najizraženiji je paradoks kod bolesnika s BMI-jem od 30 do 35 kg/m<sup>2</sup>, gdje je ukupni rizik od razvoja nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnoga moždanog udara ili smrti u bolesnika s poznatom koronarnom bolesti i arterijskom hipertenzijom niži za 32% u odnosu prema osobama normalne tjelesne težine s BMI-jem od 20 do 25

kg/m<sup>2</sup> (40). Pretilost nije uvijek prediktor povoljnog ishoda. U osoba kojima je učinjena kardiokirurška revaskularizacija miokarda premosnicama viša je stopa infekcija rane nakon sternotomije, kao i infekcija rana nogu nakon ekstirpacije vena nego što je kod osoba normalne tjelesne težine. Primjećuje se i nezavisan utjecaj pretilosti kod pretilih osoba koje imaju kronično bubrežno zatajenje u usporedbi s osobama s kroničnim bubrežnim zatajenjem, ali koje nisu pretile. Kod takvih su bolesnika zabilježene više stope ponovljenog infarkta miokarda, stanja sa smanjenim udarnim minutnim volumenom i produljenoga bolničkog liječenja (41).

## Moždani udar

Osim što je povezana s razvojem infarkta miokarda, pretilost je povezana i s povišenim rizikom od moždanog udara (42). Pretpostavlja se da osobama s BMI-jem > 20 kg/m<sup>2</sup> svako povećanje od 1 kg/m<sup>2</sup> povisuje rizik od moždanog udara za 5 – 6% (44 – 46). Rizik od moždanog udara viši je za osobe s centralnom pretilošću (koja se mjeri omjerom struk/bokovi) u odnosu prema osobama s generaliziranom pretilošću (čija je mjera BMI) (43, 44, 46, 47). U *Northern Manhattan Stroke Study* pokazano je da je omjer struk/bokovi > 0,93 u muškaraca i > 0,86 u žena znatno povezan s povišenim rizikom od moždanog udara, izraženije u muškaraca (46). U osoba s cerebrovaskularnom bolešću utjecaj pretilosti slabije je istražen (47). Međutim, smatra se da je do 44% bolesnika s TIA-om ili ishemijskim moždanim udarom pretilo (43). Osobe s BMI-jem > 35 kg/m<sup>2</sup> rjeđe su bile otpuštene kući nakon moždanog udara u odnosu prema osobama s BMI-jem < 25 kg/m<sup>2</sup> (48). Towfighi i Ovbiagele pokazali su da se u osoba s preboljelim moždanim udarom mortalitet povisuje svakim povećanjem BMI-ja za 1 kg/m<sup>2</sup>. Povezanost visokog BMI-ja i mortaliteta bila je najizraženija u mlađih osoba, a taj se odnos linearno smanjivao s porastom dobi. Stoga je i u starijih osoba s preboljelim moždanim udarom prikazan paradoksalni protektivni učinak pretilosti (49). Međutim, ovaj paradoksalni protektivni učinak pretilosti nije pokazan u osoba s moždanim udarom kod kojih je primijenjena sistemska tromboliza (50).

Ipak, pretilost nije prihvaćena kao čimbenik rizika od recidiva moždanog udara (47). Između ostaloga, pretilost je povezana s metaboličkim sindromom i sindromom opstruktivne apneje u spavanju koji također čine čimbenike rizika od razvoja moždanog udara. Oba sindroma povezana su s „tihim“ moždanim udarima (42, 51).

## Zaključak

Temeljem ovih podataka jasna je potreba za redukcijom tjelesne težine u pretilih osoba u sklopu primarne prevencije srčanog i moždanog udara, kao i u mlađih osoba u sklopu



sekundarne prevencije nakon preboljeloga srčanog i/ili moždanog udara (50). Osim toga, poznato je da je smanjenje tjelesne težine povezano s poboljšanjem kontrole drugih čimbenika rizika poput hiperlipidemije, šećerne bolesti i arterijske hipertenzije, što pridonosi sniženju rizika od ra-

zvoja neželjenoga kardiovaskularnog događaja (47). I dalje ostaje upitno je li paradoksalni protektivni učinak pretilosti zapravo zamaskiran, odnosno posljedica sustavne pogreške u istraživanjima s obzirom na odabir ispitanika, način liječenja i razlike u osnovnim karakteristikama bolesnika (52).

## LITERATURA

1. Wormser D, Kaptoge S i sur.; Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011;377:1085–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60105-0.
2. Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Münster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis* 1999;144:199–209.
3. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT i sur. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1720–8. DOI: 10.1001/archinte.167.16.1720.
4. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev* 2008;88:389–419. DOI: 10.1152/physrev.00017.2007.
5. Garrison RJ, Castelli WP. Weight and thirty-year mortality of men in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1985;103:1006–9.
6. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ i sur. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333:677–85. DOI: 10.1056/NEJM199509143331101.
7. Zheng W, McLerran DF, Rolland B i sur. Association between Body-Mass Index and Risk of Death in More Than 1 Million Asians. *N Engl J Med* 2011;364:719–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1010679.
8. Narváez I, Iriarte JA, Lafuente PJ, Sáez Y, Sáez de Lafuente JP. Arterial Hypertension as a Cardiovascular Risk Factor in an Elderly Community of Low Social Condition. *J Clin Basic Cardiol* 2001;4:225–7.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS i sur. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017 Nov 7. pii: S0735-1097(17)41519-1. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
10. Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. *Curr Obes Rep* 2016;5:397–404. DOI: 10.1007/s13679-016-0231-x.
11. Calhoun DA, Jones D, Textor S i sur. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:e510–26. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141.
12. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968–77.
13. Huang Z, Willett WC, Manson JE i sur. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81–8.
14. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS i sur. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2011;365:1876–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1010112.
15. Holecki M, Duława J, Chudek J. Resistant hypertension in visceral obesity. *Eur J Intern Med* 2012;23:643–8. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.04.012.
16. Re RN. Obesity-related hypertension. *Ochsner J* 2009;9:133–6.
17. Fidan-Yaylali G, Yaylali YT, Erdogan Ç i sur. The Association between Central Adiposity and Autonomic Dysfunction in Obesity. *Med Princ Pract* 2016;25:442–8. DOI: 10.1159/000446915.
18. do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z i sur. Obesity-Induced Hypertension: Brain Signaling Pathways. *Curr Hypertens Rep* 2016;18:58. DOI: 10.1007/s11906-016-0658-1.
19. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:364–76. DOI: 10.1038/nrendo.2014.44.
20. Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. *Med Clin North Am* 2011;95:903–17. DOI: 10.1016/j.mcna.2011.06.004.
21. Wenzel UO, Benndorf R, Lange S. Treatment of arterial hypertension in obese patients. *Semin Nephrol* 2013;33:66–74. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.009.
22. Wenzel UO, Krebs C. Management of arterial hypertension in obese patients. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:491–7.
23. Nicholls S, Lundman P. The emerging role of lipoproteins in atherogenesis: beyond LDL cholesterol. *Semin Vasc Med* 2004;4:187–95. DOI: 10.1055/s-2004-835377.
24. Masson W, Siniawski D, Lobo M, Molinero G. Lipid discordance

- and carotid plaque in obese patients in primary prevention. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65:39–44. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.09.007.
25. Weinbrenner T, Schröder H, Escurriol V i sur. Circulating oxidized LDL is associated with increased waist circumference independent of body mass index in men and women. *Am J Clin Nutr* 2006;83:30–5.
  26. Lemieux I, Pascot A, Couillard C i sur. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179–84.
  27. Oda E. LDL cholesterol was more strongly associated with percent body fat than body mass index and waist circumference in a health screening population. *Obes Res Clin Pract* 2017 Jun 12. pii: S1871-403X(17)30048-0. DOI: 10.1016/j.orcp.2017.05.005.
  28. Ooi GJ, Earnest A, Doyle L, Laurie C i sur. Detailed Description of Change in Serum Cholesterol Profile with Incremental Weight Loss After Restrictive Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2017 Nov 21. DOI: 10.1007/s11695-017-3015-9.
  29. Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, DeMicco DA, Messerli FH, Waters DD. Body-Weight Fluctuations and Outcomes in Coronary Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1332–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1606148. A.
  30. Koskinen J, Juonala M, Dwyer T i sur. Impact of Lipid Measurements in Youth in Addition to Conventional Clinic-Based Risk Factors on Predicting Preclinical Atherosclerosis in Adulthood: The International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation* 2018;137:1246–55. pii: CIRCULATIONAHA.117.029726. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029726.
  31. Anderson LN, Lebovic G, Hamilton J i sur. Body Mass Index, Waist Circumference, and the Clustering of Cardiometabolic Risk Factors in Early Childhood. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2016;30:160–70. DOI: 10.1111/ppe.12268.
  32. Grundy SM, Barnett JP. Metabolic and health complications of obesity. *Dis Mon* 1990;36:641–731.
  33. Gurgel MHC, Montenegro Junior RM, Melo Ponte CM i sur. Metabolic syndrome, diabetes and inadequate lifestyle in first-degree relatives of acute myocardial infarction survivors younger than 45 years old. *Lipids Health Dis* 2017;16:224. DOI: 10.1186/s12944-017-0605-4.
  34. Cassidy AE, Bielak LF, Zhou Y i sur. Progression of subclinical coronary atherosclerosis: does obesity make a difference? *Circulation* 2005;111:1877–82. DOI: 10.1161/01.CIR.0000161820.40494.5D.
  35. Keller K, Münzel T, Ostad MA. Sex-specific differences in mortality and the obesity paradox of patients with myocardial infarction ages >70 y. *Nutrition* 2018;46:124–30. DOI: 10.1016/j.nut.2017.09.004.
  36. Zhu J, Su X, Li G, Chen J, Tang B, Yang Y. The incidence of acute myocardial infarction in relation to overweight and obesity: a meta-analysis. *Arch Med Sci* 2014;10:855–62. DOI: 10.5114/aoms.2014.46206.
  37. Barry VW, Baruth M, Beets MW i sur. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:382–90. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.09.002.
  38. Ekelund U, Ward HA, Norat T i sur. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2015;101:613–21. DOI: 10.3945/ajcn.114.100065.
  39. Pingitore A, Di Bella G, Lombardi M i sur. The obesity paradox and myocardial infarct size. *J Cardiovasc Med* 2007;8:713–7. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328011c984.
  40. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S i sur. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007;120:863–70. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.05.011.
  41. Tolpin DA, Collard CD, Lee V-V, Elayda MA, Pan W. Obesity is associated with increased morbidity after coronary artery bypass graft surgery in patients with renal insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:873–9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.02.019.
  42. Towfighi A. Insulin resistance, obesity, metabolic syndrome, and lifestyle modification. *Continuum (Minneap Minn)*

- 2011;17(6 Secondary Stroke Prevention):1293–303. DOI: 10.1212/01.CON.0000410036.26853.9e.
43. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke* 2013;44:278–86. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.639922.
  44. Ruland S, Hung E, Richardson D i sur.; African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators. Impact of obesity and the metabolic syndrome on risk factors in African American stroke survivors: a report from the AAASPS. *Arch Neurol* 2005;62:386–90. DOI: 10.1001/archneur.62.3.386.
  45. Kurth T, Gaziano JM, Berger K i sur. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557–62.
  46. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B i sur. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2003;34:1586–92. DOI: 10.1161/01.STR.0000075294.98582.2F.
  47. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR i sur. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160–236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
  48. Razinia T, Saver JL, Liebeskind DS, Ali LK, Buck B, Ovbiagele B. Body mass index and hospital discharge outcomes after ischemic stroke. *Arch Neurol* 2007;64(3):388–91. DOI: 10.1001/archneur.64.3.388.
  49. Towfighi A, Ovbiagele B. The impact of body mass index on mortality after stroke. *Stroke* 2009;40:2704–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.550228.
  50. Oesch L, Tatlisumak T, Arnold M, Sarikaya H. Obesity paradox in stroke – Myth or reality? A systematic review. *PLoS One* 2017;12:e0171334. DOI: 10.1371/journal.pone.0171334.
  51. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med* 2014;12:119. DOI: 10.1186/s12916-014-0119-0.
  52. Baumgartner R, Oesch L, Sarikaya H. Obesity Paradox and Stroke. *Praxis (Bern 1994)* 2016;105:835–41. DOI: 10.1024/1661-8157/a002408.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Dario Gulin, dr. med.  
Zavod za bolesti srca i krvnih žila  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinička bolnica „Sveti Duh“  
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb  
e-mail: dariogulin@gmail.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

18. 12. 2017./December 18, 2017

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

23. 2. 2018./February 23, 2018

