

ganja velike količine TF krvi, što rezultira pojačanom aktivacijom sustava zgrušavanja putem aktivacije FVII.

Dobro utvrđen poremećaj u sustavu hemostaze u pretilih osoba je smanjena fibrinolitička aktivnost obilježena sistemnom hipofibrinolizom, primarno zbog povećane sinteze PAI-1. Porast PAI-1 u plazmi pretilih osoba najvećim je dijelom rezultat prekomjerne sinteze u adipocitima posredovane proupalnim citokinima, a dijelom i disfunkcije endotela koja je uzrok povećane sinteze PAI-1 u endotelnim stanicama.

U predavanju će biti prikazani rezultati dosadašnjih ispitivanja o poremećajima hemostatskog sustava u pretilosti.

e-pošta: sandra.margetic1@zg.t-com.hr

result of chronic inflammatory state stimulated by action of proinflammatory cytokines from adipose tissue on enhanced fibrinogen synthesis in liver.

Dysfunction of endothelial cells and activation of inflammatory cells cause increased expression of TF at the cell membranes, with exposing large amounts of TF into blood and increasing activation of coagulation through FVII activation.

Well established disorder of the hemostatic system in obese subjects is diminished fibrinolytic activity characterized by systemic hypofibrinolysis, primarily due to increased synthesis of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). Increased PAI-1 plasma level in obese subjects is mostly the result of excess production in adipocytes mediated by proinflammatory cytokines, and partly of endothelial dysfunction that cause increased synthesis of PAI-1 in endothelial cells.

The results of investigations to date about disorders of hemostatic system in obesity will be presented in the lecture.

e-mail: sandra.margetic1@zg.t-com.hr

S09 – Ateroskleroza

S09-1

Patofiziologija akutnog koronarnog sindroma: od slabog plaka do ranjivog bolesnika

Biasucci LM

Zavod za kardiologiju, Katoličko sveučilište Presvetog srca, Rim, Italija

Nekoliko je čimbenika uključeno u tranziciju između stabilne i asimptomatične koronarne arterijske bolesti (CAD) i akutnog koronarnog sindroma (ACS). Među brojnim i kompleksim mehanizmima, puknuće aterosklerotskog plaka smatra se glavnim okidačem koji izaziva taj proces. Međutim, jednako je učestala i pojava napuklina ili krvnih ugrušaka uz pojavu jednostavne erozije fibroznog plaka. Taj se fenomen može smatrati rezultatom endotelne aktivacije erozije: aktivirani endotel se može mijenjati od antitrombotskog i antiadhezivnog ka protrombotskom.

Stvaranje plaka je dugoročan proces koji započinje infiltracijom lipida i leukocita te vodi ka remodeliranju arterija. Nakon toga, plak počinje urastati u krvnu žilu te dolazi do sužavanja lumena krvne žile i smanjenja protoka krvi. Aterosklerotski plak je podložan disrupciji, sastoji se od jezgre bogate lipidima u središnjem dijelu ekcentrično zadebljane intime, na kraju s tankom fibroznom kapom. U jezgri se također nalaze i pjenaste stanice markofaga s pu-

S09 – Atherosclerosis

S09-1

Pathophysiology of acute coronary syndromes: from vulnerable plaque to vulnerable patient

Biasucci LM

Institute of Cardiology, Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italia

Several factors are implicated in the transition between stable or asymptomatic coronary artery disease (CAD) and ACS. Among the multiple and complex mechanisms, plaque rupture is considered the trigger event in this process. However, equally common is the finding of fissures or of thrombi superimposed on simple erosion of fibrous plaque. This phenomenon can be considered as a result of endothelial activation or erosion: activated endothelium, in fact, may change from antithrombotic and anti-adhesive to prothrombotic.

Plaque formation is a long-standing process, initiating with lipid and leukocyte infiltration and leading to the artery remodelling. Subsequently the plaque starts to grow into the vessel and there is a reduction of the vessel lumen and of the blood flow. Atherosclerotic plaque prone to disruption, consists of a lipid-rich core in the central portion of the eccentrically thickened intima, limited by a

no lipida. Te stanice izlučuju proteolitske enzime kao aktivatore plazminogena i metaloptoteinaze matriksa (MMP) te oslabljuju fibrinsku kapu, i stvaraju velike količine TF, što stimulira stvaranje krvnih ugrušaka. Kod svih stadija stvaranja plaka prisutni su i limfociti, mastociti i neutrofil, te se za njih smatra da su uključeni u patološki proces koji vodi ka razvoju kliničkih manifestacija.

Uz lokalne čimbenike uključene u disrupciju i nestabilnost plaka treba se uzeti u obzir da mnogi bolesnici oboljeli od ACS imaju više od jedne nestabilne koronare lezije. Štoviše, postmortalna istraživanja pokazala su pojave višestrukih napuknuća koronarnog aterosklerotskog plaka kod osoba koje nisu umrle od posljedica srčanih bolesti. Istraživanja intravaskularnim ultrazvukom kod bolesnika s ACS također su pokazala uobičajenu pojavu višestrukih napuklina plaka.

Štoviše, prisutnost višestruko upaljenog koronarnog plaka i raširene koronarne upale i upale miokarda koju smo primijetili kod bolesnika s ACS upućuje na zaključak da bi upala mogla biti odgovorna za simultanu pojavu koronarne nestabilnosti na više mjesta s ili bez puknuća plaka. Nakon pionirskih istraživanja koja su proveli Neri-Sereneri i Liuzzo i u kojima su pokazali uzročnu vezu između imuniteta i koronarne nestabilnosti mnogi su drugi autori potvrdili važnost biljega upale kod ACS. Među različitim biljezima upale najviše se proučavao C-reaktivni protein za predviđanje infarkta miokarda i CAD te za predviđanje povratnog događaja kod bolesnika s manifestacijom aterosklerotične bolesti.

Značajke nestabilnosti plaka, opisane ranije u tekstu, postavljaju pitanje što je osjetljivije, plak ili bolesnik? Činjenicu da je osjetljivost plaka isključivo posljedica njegovih karakteristika, osporavaju mnoga zapažanja, od dokaza o prisutnosti brojnih nestabilnih plakova kod istog bolesnika do raširene koronarne upale. Pojam osjetljivog bolesnika ima važne kliničke implikacije.

Sve je više dokaza koji ukazuju na činjenicu da puknuće plaka nije jedini uzrok ACS. Mehanizmi koji dovode do disrupcije plaka ili njegove aktivacije, u biti nisu ograničeni na plak: vjerojatno je da sistemsko upalno stanje zajedno sa stanjem hiperkoagulabilnosti aktivira lokalne hemodinamičke, mehaničke i imunološke reakcije koje vode ka destabilizaciji plaka.

e-pošta: Imbiasucci@virgilio.it

thin fibrous cap. The core also contains many lipid-laden macrophage foam cells. These cells secrete proteolytic enzymes, as plasminogen activators and matrix metalloproteinases (MMPs), weakening fibrous cap, and produce large amounts of TF, stimulating thrombus formation. Also lymphocytes, mast cells and neutrophils are present in all stages of plaque development and are implicated in the pathological process leading to the development of clinical manifestations.

In addition to the local factors, implicated in plaque disruption and instability, one should consider that many ACS patients have more than one unstable coronary lesion. Moreover, post mortem-studies have shown the presence of multiple fissured coronary atherosclerotic plaques in individuals who did not die from cardiac causes. Intravascular ultrasound studies in ACS patients also showed the common presence of multiple fissured plaques.

Moreover, the presence of multiple inflamed coronary plaques and the widespread coronary and myocardial inflammation observed in ACS patients suggest that inflammation may be responsible for simultaneous development of multifocal coronary instability, with or without plaque rupture. Since the pioneering studies by Neri-Sereneri and Liuzzo demonstrating a causative link between immunity and coronary instability, many others have confirmed the importance of inflammatory markers in ACS. Among different inflammatory markers, C-Reactive Protein has been the most extensively studied, either for the prediction of incident myocardial infarction, CAD and for the prediction of recurrent events in patients with manifest atherosclerotic disease.

The features of the plaque instability, described above, have raised the question of whether is vulnerable, the plaque or the patient. The idea that plaque vulnerability is exclusively a consequence of plaque characteristics is challenged by many observations, from the evidence of multiple vulnerable plaques in the same patients to that of widespread coronary inflammation. The concept of vulnerable patient has important clinical implications.

Growing evidences suggest that plaque rupture is not the only cause of ACS. Mechanisms leading to plaque disruption or activation, in fact, are not confined to the plaque: it is likely that a systemic inflammatory condition, together with hypercoagulability state, activates local hemodynamic, mechanical and immune reactions leading to plaque destabilization.

e-mail: Imbiasucci@virgilio.it

S09-2

Biološki biljezi akutnog koronarnog sindroma i srčanog zatajenja: financijska pogodnost ili teret?

Christenson RH

Sveučilište u Marylandu, Medicinski fakultet, Baltimore, MD, SAD

Kardiovaskularne bolesti odgovorne su za više od 800.000 smrtnih slučajeva, hospitalizaciju 6.000.000 bolesnika te se godišnji financijski trošak ovih bolesti u SAD procjenjuje na više od 71 milijarde USD. Većina akutnih kardiovaskularnih događaja pripisuje se tzv. akutnim koronarnim sindromima (engl. *acute coronary syndromes*, ACS), širokom spektru bolesti koji varira od nestabilne angine do infarkta miokarda (engl. *myocardial infarction*, MI). Kongestivno srčano zatajenje (engl. *congestive heart failure*, CHF) pogađa više od 5,3 milijuna Amerikanaca te je odgovorno za oko milijun hospitalizacija i 285.000 smrtnih slučajeva godišnje s godišnjim troškom od 29,6 milijarde USD. Biološki biljezi za ACS i CHF revolucionizirali su dijagnosticiranje, stratifikaciju rizika i obradu navedenih stanja. Ovo predavanje će obrađivati pitanje „predstavlja li primjena bioloških biljega u navedenim stanjima financijsku pogodnost ili teret?“.

Trenutno dostupne smjernice za određivanje bioloških biljega će se primijeniti se za utvrđivanje preporučene primjene bioloških biljega nekroze u bolesnika sa sumnjom na ACS i za određivanja koncentracije BNP ili NT-proBNP u bolesnika sa sumnjom na CHF. Troškovi pretraga koje su u skladu sa smjernicama bit će uspoređeni sa strategijama korištenim prije uspostave ovih smjernicama. Pretpostavljeno je da je trošak određivanja koncentracije troponina i aktivnosti izoenzima MB kreatin-kinaze (CK-MB) 18 USD, te 5 USD za određivanje ukupne aktivnosti kreatin-kinaze (CK). ESC/ACC/AHA/WHF skupina (engl. *Global Task Force*) redefinirala je dijagnozu MI kao otkrivanje povećane i/ili smanjene koncentracije srčanog troponina s barem jednom vrijednosti iznad 99-tog percentila gornje granice referentnog intervala zajedno s pojavom ishemijske miokarda. Smjernice NACB preporučuju određivanje koncentracije troponina kod svih bolesnika sa znakovima i simptomima koji se podudaraju s dijagnozom, stratifikacijom rizika od i obradom ACS i MI. U slučaju CHF se preporučuje određivanje koncentracije BNP ili NT-proBNP u akutnoj fazi kako bi se isključila ili potvrdila dijagnoza srčanog zatajenja među bolesnicima s višeznačnim pojavama i simptomima. Prije redefinicije MI i pojave smjernica tri pretrage su bile uobičajene: određivanje koncentracije srčanog troponina, aktivnosti CK-MB i ukupne aktivnosti CK. Prije primjene BNP i NT-proBNP, CHF se dijagnosticirao jedino

S09-2

Biomarkers of acute coronary syndromes and heart failure: Bargain or budget breaker?

Christenson RH

University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Cardiovascular disease is the accounts for over 800,000 deaths, 6 million hospitalizations and has an estimated cost of over \$71 billion annually in the US. Most acute cardiovascular events are due to the “acute coronary syndromes” (ACS), a continuum of disease ranging from unstable angina to frank myocardial infarction (MI). Congestive heart failure (CHF), affects over 5.3 million Americans, is responsible for ~1 million hospitalizations and 285,000 deaths each yearly at an annual cost burden of \$29.6 billion. Biomarkers of ACS and HF have revolutionized the diagnosis, risk stratification and management of these conditions. The question to be addressed by this talk is “has utilization of biomarkers been a bargain or a bust in these conditions?”.

Current guidelines for biochemical marker testing will be utilized to identify the recommended use of necrosis biomarkers in suspected ACS patients and for testing BNP or NT-proBNP in suspected CHF patients. Costs for testing in compliance with guidelines will be compared with strategies used prior to establishment of these guidelines. The assumed cost of troponin and CK-MB is \$18, and \$5 for total CK.

The Global Task Force has redefined the diagnosis of MI as detection of the rise and/or fall in cardiac troponin with at least one value above the 99th percentile of the upper reference limit together with evidence of myocardial ischemia. NACB guidelines recommend troponin measurement in all patients having signs and symptoms consistent with ACS for MI diagnosis, risk stratification and management. In the context of CHF, BNP or NT-proBNP testing is recommended in the acute setting to rule out or to confirm the diagnosis of heart failure among patients presenting with ambiguous signs and symptoms. Prior to the MI redefinition and guidelines, three tests were commonly performed: cardiac troponin, CK-MB and total creatine kinase activity. Before availability of BNP and NT-proBNP, CHF was diagnosed using clinical tools alone. A randomized controlled trial compared BNP testing with no BNP testing, finding a significantly shorter hospital stay and savings of about \$1,500 in patients who received BNP testing.

kliničkim sredstvima. U jednom su se randomiziranom kliničkom pokusu usporedile uspostave dijagnoze sa i bez određivanja BNP, a glavni rezultat istraživanja je bilo znatno kraće vrijeme hospitalizacije bolesnika kojima je određen BNP čime se ostvarila ušteda od oko 1.500 USD.

Pod pretpostavkom da 5 milijuna bolesnika određivanje koncentracije troponina čija je jedinična cijena 18 USD, ukupan trošak iznosi 90 milijuna USD. Stoga se može zaključiti da pretrage preporučene u smjernicama potencijalno mogu osigurati uštedu od 135 milijuna USD. Kod određivanja koncentracije BNP moglo bi se uštedjeti 750 milijuna USD, pod pretpostavkom da godišnje 500.000 bolesnika ima višeznačne pojave i simptome CHF. Dakle, primjena srčanih biljega u skladu sa smjernicama predstavlja financijsku pogodnost s mogućom uštedom od 900 milijuna USD godišnje u proračunu američkog zdravstvenog sustava.

e-pošta: rchristenson@umm.edu

S09-3

BNP i kardiovaskularni biljezi u hitnoj laboratorijskoj dijagnostici

Dvornik Š

Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrtnosti u razvijenim zemljama. Veliki udio svih akutno hospitaliziranih bolesnika čine bolesnici s grudnom boli, a razlikovanje bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (ACS) od onih s nespecifičnom grudnom boli i danas je veliki dijagnostički izazov.

Osnovni patohistološki mehanizam u ACS-u jest nedovoljna opskrbljenost srca kisikom zbog rupture aterosklerotičnog plaka i začepjenja krvne arterije. Vodeći simptom kojim započinje dijagnoza i zatim kaskada terapijskih postupaka jest grudna bol. Na osnovu nalaza elektrokardiograma (EKG) bolesnici se dijele u dvije glavne grupe. Jednu grupu čine bolesnici s karakterističnom grudnom boli kod kojih se uočava elevacija ST-segmenta duža od 20 minuta i koji najčešće imaju potpuno začepjenje koronarne arterije (STEMI). Drugu grupu čine bolesnici s netipičnom grudnom boli kod kojih se ne uočava porast ST-segmenta ili koji uopće niti nemaju promjene u EKG-u (NSTEMI-ACS). NSTEMI-ACS dijagnozu teže je postaviti, njena učestalost je veća, a smrtnost nakon 6 mjeseci može se mjeriti s onom pri STEMI.

Assuming 5 million patients would receive troponin testing at \$18 per test, the total cost is \$90 million. Thus guideline-compliant testing potentially results in a savings of \$135 million. For BNP testing, assuming 500,000 patients per year have ambiguous signs and symptoms of CHF, there is a potential savings of \$750 million. Utilization of cardiac markers in accordance with guidelines is a clearly a bargain and could potentially save the US healthcare \$900 million annually.

e-mail: rchristenson@umm.edu

S09-3

BNP and cardiovascular markers in emergency laboratory diagnostic

Dvornik Š

Department of laboratory diagnostics, Rijeka Clinical Hospital Centre, Rijeka, Croatia

Cardiovascular diseases are presently the leading causes of death in industrialized countries. Large proportion of all acute hospitalizations are the patients with chest pain, and distinguishing those with acute coronary syndrome (ACS) from all patients with suspected cardiac pain still represents great diagnostic challenge.

The basic pathophysiological mechanism in most ACS is atherosclerotic plaque rupture with differing degrees of thrombosis and distal embolisation, resulting in myocardial underperfusion, ischemia and myocardial cell injury. The leading symptom that initiates the diagnostic and therapeutic cascade is chest pain, but the classification of patients is based on the electrocardiogram (ECG) and there are two categories of patients. In the first group are patients with typical acute chest pain, persistent ST-segment elevation (> 20 min) and probably total coronary occlusion (STEMI). In the second group are the patients with acute chest pain but without persistent ST-segment elevation or no ECG changes at all (NSTEMI-ACS). The diagnosis of NSTEMI-ACS is more difficult to established, it

Posljednjih godina objavljuju se upute za dijagnosticiranje i akutno zbrinjavanje bolesnika s ACS-om kako bi se smanjila smrtnost i troškovi liječenja. Unatoč već prihvaćenim standardima i dalje se ispituje dijagnostička vrijednost novih biljega koji su uglavnom vezani uz ključne patofiziološke faze razvoja ACS-a: oštećenje stanice, upala, aktivacija trombocita, neurohormonalna aktivacija.

Biljezi izbora za postavljanje dijagnoze u hitnoj laboratorijskoj dijagnostici su troponini kao biljezi oštećenja srčanih stanica. Ujedno su najbolji kratkoročni, ali i dugoročni prognostički biljezi i korisni su pri izboru terapije. hsCRP kao biljeg upalne aktivnosti pokazao se kao dobar prognostički biljeg, ali nema važnu ulogu pri postavljanju dijagnoze.

Moždani natrijuretski peptidi (BNP) su biokemijski biljezi vezani uz neurohormonalnu aktivaciju. Pokazatelji su lijeve ventrikularne sistoličke funkcije. U posljednje je vrijeme veliko zanimanje liječnika za određivanje BNP-a u hitnoj laboratorijskoj dijagnostici. Istraživanja pokazuju da je BNP korisan za razlikovanje grudne boli (srčane od ne-srčane dispneje) i da je dobar pokazatelj dugoročne prognoze, ali da ima ograničenu vrijednost kao pokazatelj početnog rizika pa zbog toga i nije koristan pri izboru početne terapijske strategije.

Obzirom na složenost događanja u ACS-u brojne studije ispituju uspješnost istovremene upotrebe nekoliko različitih biljega u postavljanju dijagnoze, određivanju strategije liječenja i za procjenu rizika. Preporučuje se određivanje troponina pri prijemu bolesnika za određivanje početnog rizika, a neposredno zatim određivanje kreatinin klirensa ili cistatina C za procjenu bubrežne funkcije, te BNP-a za procjenu srčane funkcije. Time se može bolje prognozirati uspješnost liječenja i dugoročni ishod bolesti.

Dijagnoza u ACS-u treba biti postavljena što je prije moguće, pa se daje određena prednost point-of-care testovima, posebice ako se rezultat iz laboratorija ne može dobiti unutar 60 minuta. Ovi testovi su jednostavni i brzi, te najčešće i pouzdani.

U otkrivanju novih biokemijskih biljega koji bi pomogli ranijem postavljanju dijagnoze u ACS-u ispituju se biljezi oksidativnog stresa (mijeloperoksidaze), čimbenici upale i tromboze (topivi CD40 ligand), čimbenici rizika disfunkcije endotela (endotelin, adhezijske molekule), kao i čimbenici upale (IL-6, IL-1, TNF-alfa). Ovi biljezi su još uvijek nedovoljno su istraženi i samo pojedinačno opisani u odnosu na patologiju i uspjeh liječenja.

e-pošta: laboratorij@kbc-rijeka.hr

is more frequent than STEMI, and mortality of STEMI and NSTEMI-ACS after 6 months is comparable.

During last years a number of guidelines and recommendations were published in order to help physicians to make decisions in ACS patient management, to prevent mortality and to reduce health care costs. Nevertheless, new studies constantly challenge the current recommendations. A great number of novel biomarkers have been investigated in order to explore their usefulness as diagnostic tools or for risk stratification. All these markers reflect different pathophysiological aspects of ACS as myocardial cell injury, inflammation, platelet activation or neurohormonal activation.

cTnT and cTnI are the preferred markers of myocardial injury. They are the best biomarkers to predict short term (30 days) as well as long-term outcome and they are useful for selecting appropriate treatment. hsCRP is a marker of inflammation, elevated levels are predictive of long-term mortality, but it has no role for diagnosis of ACS.

Brain natriuretic peptides are biochemical markers for neurohumoral activation of heart. They are highly sensitive and specific markers for left ventricular dysfunction. Recently, there is a great interest for emergency determination of BNP. They are helpful in differentiating between cardiac and non-cardiac dyspnoea at hospital admission, and they are markers for long-term prognosis, but have limited value for selecting appropriate treatment and initial risk stratification.

Several studies demonstrated that combined use of markers may significantly help in risk stratification.

Point of care testing (POCT) for biochemical markers in emergency rooms are recommended, since diagnose in ASC patients should be made as soon as possible. They have to be implemented if central laboratory cannot provide results within one hour. They are easy to perform, results are usually reliable, no special skills are required, but adequate training is necessary.

Among number of novel biomarker that have been studied during last years there are biomarkers of oxidative stress (myeloperoksidaze), marker of inflammation and thrombosis (soluble CD40 ligand), markers of endothelial dysfunction (endothelin and adhesion molecules) and inflammation markers (IL-6, IL-1, TNF-alfa). Their usefulness as diagnostic tools and for risk stratification still has to be established.

e-mail: laboratorij@kbc-rijeka.hr

S09-4

Promjene u metabolizmu lipoproteina u psihijatrijskih bolesnika

Vrkić N

Klinički zavod za kemiju, Klinička bolnica Sestre milosrdnice, Zagreb

Lipidi imaju posebnu važnost za funkciju središnjeg živčanog sustava (mozak sadrži 60% lipida) izgrađujući membrane neurona, sudjelujući u neurotransmisiji te u sustavu drugog glasnika.

Psihijatrijski su bolesnici vrlo heterogena skupina s različitim oblicima poremećenog lipidnog metabolizma. Kod mnogih se zapaža porast tjelesne težine, razvoj metaboličkog sindroma i ubrzana ateroskleroza. Stoga je opravdan interes za lipidni status u krvi kao oružje za procjenu rizika od koronarne bolesti.

U bolesnika koji boluju od shizofrenije, anksioznosti, poremećaja antisocijalne osobnosti, rubnih poremećaja osobnosti, suicidalnog ili agresivnog ponašanja te antisocijalnog ponašanja povezanog s kriminalitetom, nađene su snižene koncentracije kolesterola, apo A-I i HDL-kolesterola a istovremeno povišene vrijednosti homocisteina. I bolesnici muškog spola s depresivnim poremećajem praćenim pokušajima samoubojstva imaju također sniženi sadržaj kolesterola u krvi. Ovakvi nalazi podupiru hipotezu o inverznom ili oštećenom kolesterolskom transportu u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem. Sniženi kolesterol mijenja mikroviskoznost neuronskim membrana ili ometa prijenos signala što povećava rizik oboljevanja i ispoljavanja depresije. Citokinska hipoteza pak pretpostavlja patofiziološku podlogu depresije u promjenama na osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Utječući na aktivnost lipoproteinlipaze citokini posredno djeluju na metabolizam lipida.

U bolesnika koji boluju od postraumatskog poremećaja nalazimo povišeni kolesterol, LDL-kolesterol, trigliceride, a snižen HDL-kolesterol što se u ukupnosti ogleda u patološkoj vrijednosti indeksa ateroskleroze. U usporedbi sa zdravom populacijom ovi bolesnici imaju visoki rizik za razvoj ateroskleroze i metaboličkog sindroma.

Bolesnike koji boluju od anoreksije nervoze obilježava hiperkolesterolemija i povišena razina LDL-kolesterola. LDL čestice prepunjene su kolesterolom i trigliceridima. Gubitak masnog tkiva uzrokuje povišen sadržaj LDL-kolesterola. Rastuća koncentracija tiroidnog hormona pojačava lipolizu i smanjuje endogeni kolesterol što posljedično smanjuje stanični utrošak LDL čestica, usporava kolesterolski katabolizam i sintezu žučnih kiselina a doprinosi povišenom sadržaju kolesterola u LDL česticama.

Psihijatrijski bolesnici liječeni antipsihoticima ubrzo razvijaju promjene u tjelesnoj konstituciji uz poremećaj me-

S09-4

Lipoprotein metabolism disorders in psychiatric patients

Vrkić N

University Department of Chemistry, Sestre Milosrdnice University Hospital, Zagreb, Croatia

Lipids have several important functions in the central nervous system. They are constituents of the neuronal membrane, play a significant role in the process of neurotransmission and in the second messenger system in the brain.

Psychiatric patients are very heterogeneous group with various type of lipid abnormalities. Most of the patients are under a higher risk for atherosclerosis, metabolic syndrome and weight gain. Estimation of blood lipids and lipoproteins have a great predictive value in determining coronary heart disease risk.

Low concentration of cholesterol, apo A-I and HDL-cholesterol, increased level of homocysteine were found in patients with schizophrenia, anxiety disorders, antisocial personality, borderline personality disorder, suicidal or aggressive behavior as well as in population with antisocial behavior with criminal history. Depressed patients with suicidal attempts have lower serum cholesterol (in men, not in women). This finding support the hypothesis that major depression is accompanied by impaired or reversed cholesterol transport. Low cholesterol level is believed to enhance the risk of depression due to the neuronal dysfunction occurring because of changes in microviscosity of the cellular membrane or disorders in signal transduction. The other, cytokine hypothesis suggests the pathophysiology of depression by means of changes of hypothalamic-adrenal axis as a consequence of the effect of cytokines. Cytokines influence the metabolism of lipids, by means of influencing the effect of lipoprotein-lipase which affects the metabolism of lipids.

Patients with related PTSD (posttraumatic stress disorder) had higher cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides and lower HDL-cholesterol. Atherosclerosis index and established risk factor for atherosclerosis are higher in PTSD than in the health.

Hypercholesterolaemia and elevated LDL-cholesterol is common finding in patients with anorexia nervosa. LDL particles are significantly more enriched in cholesterol and triglycerides. Elevated cholesterol is due to an increase in LDL-cholesterol which is mostly determined by the severe loss of body fat and the resulting changes in thyroid hormones. Hormones increased lipolysis and decreased endogenous cholesterol synthesis with resulting decrease in LDL removal, decrease cholesterol catabolism which contribute to higher LDL-cholesterol and decrease bile acid synthesis.

tabolizma lipida. Antipsihotici povećavaju koncentraciju leptina (hormona koji prvenstveno luče adipociti) koji, kontradiktorno njegovoj fiziološkoj funkciji da inhibira celularni metabolizma lipida, uzrokuje rezistenciju u hipotalamusu što vodi povećanju apetita i tjelesne težine. Nadalje, hiperleptinemija pridonosi rezistenciji na inzulin što povezuje debljinu s inzulinskom rezistencijom. Veliki broj istraživanja potvrđuje da su neke vrste antipsihotika primarno povezane s porastom isključivo triglicerida dok druge uzrokuju i hiperkolesterolemiju i hipertrigliceridemiju. Antipsihotici povećavaju koncentraciju apo A-I što je dio njihovog farmakološkog djelovanja. Kako je u shizofreničnih bolesnika snižena koncentracija apo A-I, to ne čudi da znanstvenici pretpostavljaju povezanost apo A-I s patologijom shizofrenije.

Neke studije izvještavaju čak o mogućoj diferencijalno-dijagnostičkoj ulozi lipida prema kojima bi serumske koncentracije lipida i lipoproteina mogle biti korisni biokemijski biljezi za razlikovanje kliničkih podtipova depresivnih poremećaja.

e-pošta: nvrkic@gmail.com

Altogether, psychiatric patients developed lipid and bodily abnormalities after beginning treatment with antipsychotic drugs. Antipsychotics have the capability to cause an increase in serum leptin levels (hormone that is mainly produced by adipocytes). Leptin may also act on peripheral tissues by inhibiting cellular lipid metabolism. However, obesity in humans is generally associated with high serum leptin levels and a probable leptin resistance in the hypothalamus, resulting in increased appetite and weight. In addition, hyperleptinaemia may alter peripheral insulin resistance and has been suggested to be a link between obesity and insulin resistance. The vast majority of the studies reports concerning some antipsychotics treatment is associated primarily with an increase only in triglyceride and the others show both hypertriglyceridaemia and hypercholesterolaemia. Antipsychotic agents increase apoA-I levels as part of their therapeutic actions which suggest that the decreased levels of apoA-I may be associated with the pathology of schizophrenia. Some studies report differential diagnostics role of lipids. Serum concentrations of lipids and lipoproteins could be intend as biomarkers to differentiate clinical subtypes of depressive disorders.

e-mail: nvrkic@gmail.com

S09-5

Moždani udar – mjesto, uloga i doprinos laboratorijske dijagnostike

Fišić E

Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Moždani udar (cerebrovaskularni inzult, CVI) je naglo nastali fokalni neurološki deficit ili katkad globalni gubitak moždanih funkcija uzrokovan cerebrovaskularnom bolešću. U pravilu nastaje oštećenje djela moždanog tkiva zbog začepjenja krvne žilice u mozgu ugruškom koji prekida cirkulaciju ili zbog pucanja krvne žilice s posljedičnim krvarenjem u mozgu. Vodeći je uzrok smrtnosti i invaliditeta odraslih osoba u Hrvatskoj.

Nakon CVI trećina oboljelih se oporavi do potpune samostalnosti s lakšim posljedicama, kod trećine je posljedica trajna invalidnost, a trećina bolesnika umire. Svaki je moždani udar zaseban, ovisi o mnogim čimbenicima; od toga koja je strana mozga pogođena i koliko, do općeg stanja bolesnika.

Liječenje bolesnika s CVI je složeno i multidisciplinarno. Rana diferencijacija ishemičkog moždanog udara od hemoragijskog neobično je važna zbog akutne terapije,

S09-5

Acute stroke – role of laboratory diagnostic

Fišić E

Department of laboratorja diagnostics, Rijeka Clinical Hospital Centre, Rijeka, Croatia

Acute stroke is rapid forming local neurologic lack or sometimes global damage of brain function. It begins with injured part of brain tissue because of blocked brain vein with clog and interruption of circulation or because of cracking vein with bleeding in brain. It is a leading cause of death and disability in Croatia.

After CVI one third of patients get well until complete independently with minor consequence, one third of them have permanent invalidity and one third died in moment of CVI. CVI in every patient is separate, depends on numerous factors, from side of brain which is hit with attack to the general health condition.

Medical treatment of patients with stroke is very complex and multidisciplinary. Early differentiation between ischemic from hemorrhagic stroke is extremely important for acute therapy, subsequent treatment of the patient

kasnijeg tretmana i krajnjeg ishoda. Najvažniji dijagnostički postupci su kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetna rezonancija (MR). CT razlučuje hemoragijski od ishemijskog moždanog udara, ali ima i svoja ograničenja: ne vide se rane promjene nakon moždanog udara nakon prvih nekoliko sati, pa se mogu previdjeti rani znakovi ishemije, ili se manje lezije ne prikazuju. Danas se dijagnoza ishemijskog CVI bazira na neurološkom pregledu iskusnih kliničara uz podršku slikovnog prikaza, što često nije dovoljno za postavljanje točne dijagnoze i samim tim započinjanje odgovarajućeg liječenja.

Posljednjih je desetak godina intenzivirano istraživanje biomarkera u krvi ili likvoru koji bi trebali pomoći u dijagnostici moždanog udara i u razlučivanju ishemijskog od hemoragijskog CVI-a. Među brojnim studijama koje su istraživale specifičnost i osjetljivost mogućih biomarkera ispitano je oko 60 pojedinačnih parametara koji mogu biti korisni u kliničkoj praksi. Uglavnom radi se o odabiru biomarkera koji bi ukazivali na oštećenje moždanog tkiva uslijed CVI nakon nekoliko sati i onih koji bi ukazivali na dodatna oštećenja tkiva uslijed zbivanja nakon aktivacije glijne i oštećenja neurona zbog nastale ishemije te onih biomarkera koji bi pomogli u etiologiji moždanog udara. CVI je udružen s povišenjem serumske koncentracije brojnih medijatora upale kao što su interleukin-6 (IL-6), metaloproteinaza matriksa 9 (MMP-9) i adhezijske molekule vaskularnih stanica (VCAM), zatim markera oštećene hemostaze i tromboze kao što je von Willebrand faktor (vWF) i markera oštećenja moždanog tkiva kao što su protein S100beta, mijelinski bazični protein (MBP), neuron specifična enolaza (NSE). Neki od njih (IL-6) rastu unutar prvih nekoliko sati nakon ishemije te koreliraju s veličinom infarkta, ali im manjka specifičnost potrebna za iskoristivost u praksi.

Potruga za brzim serumskim testovima karakterističnim za CVI i dalje ostaje otvorena i važna iako je suočena s brojnim poteškoćama; krvno-moždana barijera usporava oslobađanje proteina iz moždanog tkiva nakon moždanog udara pa se oni pojavljuju u cirkulaciji sa „zakašnjenjem“, mnogi potencijalni markeri cerebralne ishemije i upalnog procesa se nalaze u krvi i u drugim patološkim stanjima koja mogu prikriti CVI (npr. infarkt miokarda ili infekcija mozga), također veličina oštećenog tkiva ne mora korelirati s težinom bolesti (ovisi o dijelu zahvaćenog moždanog tkiva). Druga kategorija poteškoća odnosi se na samu metodologiju; testovi nisu standardizirani i nema zadovoljavajućih kontrola kvalitete. Unatoč poteškoćama, upotrebom kombinacije biomarkera moguće je postaviti upotrebljivu strategiju koja bi poboljšala dijagnostiku CVI-a u akutnoj fazi.

e-pošta: elizabeta.fisic@ri.t-com.hr

and for ultimate outcome. The most important diagnostic procedure for acute stroke are computerized tomography (CT) or magnetic resonance (MRI). CT could distinguish ischemic or hemorrhagic stroke, but interpretation of brain imaging appearances can be difficult, they see the early changes after a stroke in the first few hours, but it can be overlooked early signs if ischemia or smaller lesions are not displayed. Today, the diagnosis of ischemic stroke is based on an experienced stroke clinician's examination of the patient, supplemented by the result of brain imaging (CT). In spite of this, the clinicians are often uncertain whether the diagnosis of stroke is secure enough with the support of image display, which is often not enough to set the correct diagnosis and thus initiate appropriate treatment.

In the last ten years searching for biomarkers in blood or cerebro-spinal fluid has been intensive. Those biomarkers should help in diagnosis of stroke and in distinguishing ischemic from hemorrhagic stroke. Many blood markers, about 60, have been proposed for the diagnosis of stroke in the acute settings. Some of them are highly correlated with stroke: markers of inflammation (matrix metalloproteinase-9: MMP-9, vascular cell adhesion molecule: VCAM, interleukin-6 (IL-6), marker of impaired hemostasis and thrombosis (von Willebrandt factor) a marker of glial activation (S100 β , myelin basic protein: MBP, neuron specific enolase: NSE). Several of these mediators, including IL-6, are elevated within hours after ischemia and correlate with infarct volume, but such inflammatory markers lack the specificity necessary for a useful diagnostic test.

The search for a rapid serum diagnostic tests of ischemic brain injury remains important in the management of acute stroke, although faces difficulties. The blood-brain barrier slows the release of brain tissue proteins into blood, delaying the release of glial and neuronal proteins. Many potential blood markers of cerebral ischemia and inflammation are found in other conditions that may mimic stroke (myocardial infarction, brain infection). Also, the volume of damaged tissue may not correlate with disability (it depends of part of the brain). Another difficulties are in connection with methodological quality (standardization and quality control). In spite of these, using a combination of biomarkers may be a feasible strategy to improve the diagnosis of brain stroke in the acute phase.

e-mail: elizabeta.fisic@ri.t-com.hr