

ORGANIZATOR:
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ATEROSKLEROZU

POKROVITELJ KONGRESA:
HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Razred za medicinske znanosti



UZ POTPORU EUROPSKOG DRUŠTVA ZA ATEROSKLEROZU

PREDSJEDNIK KONGRESA:

Akademik Željko Reiner

Znanstveni odbor:

**Prof. dr. sc. Ljiljana Banfić, Prof. dr. sc. Mijo Bergovec, Akademik Ivo Čikeš, Akademkinja Vida Demarin,
Prof. dr. sc. Andrija Hebrang, Prof. dr. sc. Bojan Jelaković, Prof. dr. sc. Antoanette Kaić-Rak,
Akademik Davor Miličić, Prof. dr. sc. Diana Muačević-Katanec, Prof. dr. sc. Zvonimir Rumboldt,
Prof. dr. sc. Jadranka Sertić, Prof. dr. sc. Maja Strozzi, Prof. dr. sc. Mate Sučić, Prof. dr. sc. Željko Sutlić,
Prof. dr. sc. Mihajlo Šesto, Prof.dr.sc. Eugenia Tedeschi-Reiner, Dr. sc. Danijela Vrhovski-Hebrang,
Prof. dr. sc. Luka Zaputović, Mag. Eva Pavić**

Organizacijski odbor:

**Doc. dr. sc. Ivan Pećin, Prof.dr.sc. Iveta Merćep, Doc. dr. sc. Maja Čikeš, Dr. Nina Gubarev Vrdoljak
Doc. dr. sc. Mario Laganović, Dr. Ana Godan Hauptman, Dr. Nediljko Šućur, Dr. Dražen Perica, Stela Kota**

Rizničar:

Doc. dr. sc. Ivan Pećin

Tehnički organizator:

Simultana d.o.o.

ORGANIZER:

**CROATIAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION**

UNDER THE AUSPICES OF:

**CROATIAN ACADEMY OF SCIENCE AND ARTS
Department of Medical Sciences**



ENDORSED BY EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY

CONGRESS PRESIDENT:

**Professor Željko Reiner
MD, PhD, FRCP(Lond), FESC, FACC**

Scientific Committee:

**Professor Ljiljana Banfić, MD, PhD, Professor Mijo Bergovec, MD, PhD, FACA
Professor Ivo Čikeš, MD, PhD, Professor Vida Demarin, MD, PhD,
Professor Andrija Hebrang, MD, PhD, Professor Bojan Jelaković, MD, PhD
Professor Antoanette Kaić-Rak, MD, PhD, Professor Davor Miličić, MD, PhD, FESC, FACC
Professor Diana Muačević-Katanec, MD, PhD, Professor Zvonimir Rumboldt, MD, PhD
Professor Jadranka Sertić, MD, PhD, Professor Maja Strozzi, MD, PhD
Professor Mate Sučić, MD, PhD, Professor Željko Sutlić, MD, PhD,
Professor Mihajlo Šesto, MD, PhD, Professor Eugenia Tedeschi-Reiner, MD, PhD
Danijela Vrhovski-Hebrang, MD, PhD, Professor Luka Zaputović, MD, PhD,
Eva Pavić, MSc**

Organizing Committee:

**Ass. Professor Ivan Pećin, MD, PhD, Professor Iveta Merćep, MD, PhD,
Ass. Professor Maja Čikeš, MD, PhD, Nediljko Šučur, MD,
Ass. Professor Mario Laganović, MD, PhD, Nina Gubarev Vrdoljak, MD,
Ana Godan Hauptman, MD, Dražen Perica, MD, Stela Kota**

Secretary and treasurer:

Ass. Professor Ivan Pećin, MD, PhD

Technical organizer: Simultana d.o.o.

Dobrodošli na Dvanaesti Hrvatski Kongres o aterosklerozi

Drage kolegice i kolege,

Osobita mi je čast i zadovoljstvo pozdraviti Vas na DVANAESTOM HRVATSKOM KONGRESU O ATEROSKLEROZI koji se održava u Crikvenici od 16. do 18. svibnja 2019. godine. Na ovom će se kongresu prikazati stanje i stupanj razvitka spoznaja o aterosklerozi i njenim posljedicama u Hrvatskoj, kao i dostignuća na tom području u svijetu. Naime, radi se o bolesti od koje zapravo umire skoro svaki drugi građanin Hrvatske, a njene pogibeljne posljedice - koronarna bolest srca, akutni infarkt miokarda i cerebrovaskularne bolesti već su godinama glavni uzrok smrtnosti u nas.

Program ovog kongresa sastavljen je od pozvanih predavanja u kojima će domaći i najpoznatiji inozemni stručnjaci iz ovog područja pregledno prikazati aktualne teme u svezi s aterosklerozom, njenom epidemiologijom u nas i u svijetu, patogenezom, čimbenicima rizika, te mogućnostima prevencije, dijagnostike i liječenja. Iskustva i rezultati istraživanja o problematici ateroskleroze domaćih i inozemnih stručnjaka prikazani su također u obliku više postera. Sažeci svih pozvanih predavanja i prikazanih postera tiskani su u knjizi sažetaka koja je ujedno suplement našeg najstarijeg i najuglednijeg medicinskog časopisa "Liječnički vjesnik", a naći ćete ju u svojim kongresnim torbama.

Budući da je ateroskleroza izrazito interdisciplinarni problem, na kongresu sudjeluju kardiolozi, neurolozi, dijabetolozi, endokrinolozi, kardiokirurzi, vaskularni kirurzi, neurokirurzi, radiolozi, nuklearni medicinari, epidemiolozi, patolozi, medicinski biokemičari, nutricionisti i liječnici primarne zdravstvene zaštite, odnosno obiteljske medicine.

Za najbolje postere mladih istraživača, tj. mlađih od 35 godina, predviđene su i vrijedne nagrade koje će dodijeliti Znanstveni odbor kongresa, a prva nagrada bit će plaćeni put, boravak i sudjelovanje na slijedećem Hrvatskom kongresu o aterosklerozi.

Vjerujem da će svatko pronaći uže područje interesa unutar glavnih tema kongresa te da će svi sudionici imati koristi od izmjene spoznaja, koje će on omogućiti. Nadam se također da će kongres biti putokaz i poticaj za nove aktivnosti Hrvatskog društva za aterosklerozu na suzbijanju ove bolesti toliko značajne za zdravlje svekolikog pučanstva. Napokon, nadam se da ćete uživati u kulturnim sadržajima Crikvenice, ljepotama Jadranske obale te društvenom programu što smo ga za Vas pripremili, što će sve, uz znanstveni sadržaj, upotpuniti Vaš dojam o Kongresu.

Predsjednik kongresa i predsjednik
Hrvatskog društva za aterosklerozu:

Akademik Željko Reiner

Welcome to 12th Croatian congress on atherosclerosis

Dear colleagues,

It is a great honour and pleasure for me to wellcome you at the TWELFTH CROATIAN CONGRESS ON ATHEROSCLEROSIS in Crikvenica, May 16-18th, 2019. The purpose of this congress is to present the results of research concerning atherosclerosis and its consequences in Croatia, as well as the current knowledge and achievements concerning these topics in general. The importance of atherosclerosis is due to the fact that this disease is killer number one in Croatia, causing the death of almost every second Croatian citizen, and its consequences - coronary heart disease, myocardial infarction and cerebrovascular diseases have been for many years the main mortality causes in our country.

We have designed this congress so that invited plenary “state of the art” lectures are its important part. In these lectures Croatian and most prominent foreign lecturers will present the current views on atherosclerosis, its epidemiology, pathogenesis, risk factors, as well as the possibilities of its prevention, diagnosis and treatment. The Scientific Committee has also selected a number of abstracts to be presented as posters. The abstracts of all plenary lectures and posters are published in an abstract book that appears as a supplement of the oldest Croatian medical journal “Liječnički vjesnik” and you will find it in your congress bags.

Since atherosclerosis is an interdisciplinary problem, cardiologists, neurologists, diabetologists, endocrinologists, cardiac and vascular surgeons, neurosurgeons, radiologists, nuclear medicine professionals, epidemiologists, pathologists, biochemists, nutritionists, general practitioners and family doctors are participating at this meeting.

The best posters of young investigators will be chosen by Scientific Committee for the Young Investigator Awards, the first one being registration fee, travel and all the other costs for a young investigator to participate at the next Croatian Atherosclerosis Congress.

I sincerely believe that each of you will be able to find a specific field of interest among the themes of this meeting and that all of you will benefit from exchange of views, discussions and sharing the results of research, new concepts and discoveries. I also hope this congress could be an impulse for the activities of Croatian Atherosclerosis Society in the process of unraveling this ruthless disease. Finally, I do hope you will enjoy in Crikvenica, one of pearls of adriatic coast, the well known Croatian hospitality and the social program we have prepared for you so that at the end of the congress you will decide to join us at our next meeting as well.

President of the Congress and
President of Croatian Atherosclerosis Society:
Professor Željko Reiner, M.D., Ph.D., FRCP(Lond), FESC, FACC

Invited speakers
Pozvani predavači

1. Use of lipid-modifying therapy and LDL-C goal attainment in high and very high cardiovascular risk patients: Real world evidence from 27 countries in Europe

Kornelia Kotseva, London, UK

Background: Cardiovascular disease (CVD) remains a leading cause of death across Europe with about 44% of the deaths related to coronary heart disease (CHD). The European Society of Cardiology has since 1994 a comprehensive program of CVD prevention by developing and updating guidelines and implementation strategies. All this is regularly evaluated through the European Society of Cardiology – EURObservational Research Programme EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) surveys. The most recent survey (EUROASPIRE V) in coronary patients and people at high risk of developing CVD took place in 2016-18 in 27 countries. One of the objectives of the EUROASPIRE V survey was to determine how well European guidelines on the management of dyslipidaemias are implemented.

Methods: Patients <80 years with 1) coronary disease or 2) identified as high CVD risk on the basis of being on blood pressure and/or lipid-lowering medication and/or having diabetes, were identified and interviewed at least six months after the recruiting coronary event or the start of medication.

Results: A total of 8261 coronary patients (26% women) and 2759 high CVD risk individuals (58% women) were interviewed. Overall, the lipid control was poor in both groups. At the time of interview, more than two-thirds of coronary patients (71%) had LDL-cholesterol ≥ 1.8 mmol/L (≥ 70 mg/dL). A total of 84% were on lipid-lowering drugs, mainly statins (80%). Among them, 32% achieved the LDL-cholesterol target of < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dl). Only 60% of patients were on high-intensity lipid lowering therapy. In people at high CVD risk, less than half (43%) of those on lipid-lowering medication attained the LDL-C target of < 2.6 mmol/L (< 100 mg/dL). In addition, more than four-fifths (84%) of patients without any lipid-lowering drugs had elevated LDL-C $\geq 2.5\%$ (≥ 100 mg/dL).

Conclusion: A significant gap still exists between the adherence to prevention guidelines and the lipid control in coronary and high CVD risk patients in Europe. Most patients have a less than optimal management of LDL-C. More professional strategies are needed aiming at better lipid management including lifestyle changes and lipid-lowering therapy adapted to the needs of every patient.

1A. Upotreba hipolipemika i postizanje ciljnih vrijednosti LDL kolesterola kod bolesnika sa visokim i vrlo visokim kariovaskularnim rizikom: Dokazi iz prakse iz 27 europskih zemalja

Kornelia Kotseva, London, UK

Pozadina: Kardiovaskularne bolesti (KVB) ostaju vodeći uzrok smrti diljem Europe s oko 44% smrtnih slučajeva povezanih s koronarnom bolešću srca. Europsko kardiološko društvo od 1994. godine ima sveobuhvatan program prevencije KVB razvijanjem i ažuriranjem smjernica i strategija provedbe. Sve to se redovito ocjenjuje putem istraživanja Europskog kardiološkog društva - EURObservational Research Programme EUROASPIRE (Europska akcija o sekundarnoj i primarnoj prevenciji intervencijom radi smanjenja događaja). Najnovije istraživanje (EUROASPIRE V) kod koronarnih bolesnika i osoba s visokim rizikom za razvoj KVB održano je 2016.-2018. u 27 zemalja. Jedan od ciljeva EUROASPIRE V istraživanja bio je utvrditi koliko su dobro provedene Europske smjernice za liječenje dislipidemija.

Metode: Bolesnici <80 godina s 1) koronarnom bolešću ili 2) bolesnici s visokim kardiovaskularnim rizikom prepoznati; temeljem terapije antihipertenzivima i/ili hipolipemicima i / ili dijabetesa, identificirani su i ispitani najmanje šest mjeseci nakon ponovljenog koronarnog događaja ili nakon započete terapije.

Rezultati: Ispitan je ukupno 8261 bolesnik s koronarnom bolešću (26% žena) i 2759 pojedinaca s visokim KV rizikom (58% žena). Općenito, regulacija razine lipida bila je slaba u obje skupine. U vrijeme intervjuja, više od dvije trećine koronarnih bolesnika (71%) imalo je LDL-kolesterol $\geq 1,8$ mmol / L (≥ 70 mg / dL). Ukupno 84% ih je bilo na terapiji hipolipemicima, uglavnom statinima (80%). Među njima, 32% je postiglo ciljani LDL-kolesterol $< 1,8$ mmol / l (< 70 mg / dl). Samo je 60% bolesnika bilo na terapiji visokim dozama hipolipemika. Kod ljudi s visokim KV rizikom, manje od polovice (43%) onih koji su na terapiji hipolipemicima dostigli su vrijednost LDL-kolesterola $< 2,6$ mmol / L (< 100 mg / dL). Osim toga, više od četiri petine (84%) bolesnika bez terapije hipolipemicima imalo je povišen LDL-kolesterol $\geq 2,5\%$ (≥ 100 mg / dL).

Zaključak: I dalje postoji značajan jaz između pridržavanja smjernica za prevenciju i regulacije razine lipida u bolesnika s koronarnom bolešću i visokim KV rizikom u Europi. Kod većine bolesnika dislipidemija nije optimalno liječena. Potrebno je više profesionalnih strategija s ciljem boljeg liječenja dislipidemija, uključujući promjene načina života i terapiju hipolipemicima prilagođenu potrebama svakog bolesnika.

2. Will precision medicine help tailor dyslipidaemia treatment?

Alberto Zambon, Padova, Italy

Cardiovascular disease (CV) remains the leading cause of morbidity and mortality in our societies. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is an established CV risk factor and the #1 lipid target to reduce CV events as supported by current international guidelines summarizing thirty years of genetic, epidemiological, and randomized clinical intervention trials. Every 1 mmol/L (39 mg/dl) of LDL-C reduction results in a CV event rate reduction by 21%. Yet, even at extremely low LDL-C levels (0.8 mmol/L) achieved by high intensity statins (\pm ezetimibe) and PCSK9 inhibitors (FOURIER trial), patients, i.e., with diabetes remain at very high risk of CV events (3 years event rate: 10.2%). There is growing and robust evidence that triglyceride-rich lipoproteins (TGRL), commonly mildly to moderately elevated in patients with diabetes, play a significant role in accounting for at least part of this residual CV risk, even at optimal LDL-C levels. Statins, ezetimibe and PCSK9 inhibitors have only marginal effect on TGRL. An effective approach targeting LDL-C and TGRL should combine high intensity statins (effective on LDL-C) and either fenofibrate or omega n-3 fatty acids (effective on TGRL). In patients with LDL-C of 1.9-2.0 mmol/L but elevated triglycerides (>2.0 mmol/L) the combination of fenofibrate-statin (ACCORD study) or omega n-3 fatty acid-statin (REDUCE-IT) resulted in a further, significant, relative risk reduction of CV events by 31% and 25% respectively. In patients on statin therapy and optimal LDL-C but persistently elevated TGRL, a customized, cost/effective approach should be considered which, rather than just further reducing LDL-C, would focus also on TGRL, specifically statin-fenofibrate or statin-omega n-3 fatty acids. Precision medicine is indeed the customization of medical decisions and treatment approaches based on the individual patient's lipid phenotype in order to maximize CV event reduction at sustainable costs. An effective precision medicine approach should be clinically and patient oriented, simple and (mostly) applicable to our daily practice.

2A Hoće li precizna medicina pomoći pri pristupu terapiji dislipidemije?

Alberto Zambon, Padova, Italija

Kardiovaskularne bolesti (KVB) ostaju vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u našim društvima. Lipoprotein kolesterol niske gustoće (LDL-K) je dokazani faktor KV rizika i broj 1 kolesterol čije smanjivanje smanjuje KV događaje kao što to potvrđuju trenutne međunarodne smjernice koje sumiraju trideset godina genetskih, epidemioloških i randomiziranih kliničkih intervencija. Svaki 1 mmol / L (39 mg / dl) smanjenja LDL-K rezultira smanjenjem stope KV događaja za 21%. Ipak, čak i pri ekstremno niskim razinama LDL-K (0,8 mmol / L) postignutim statinima visokog intenziteta (\pm ezetimib) i inhibitorima PCSK9 (pokusi FOURIER), bolesnici, sa šećernom bolešću, i dalje su u vrlo visokom riziku od KV događaja (3 godine) stopa događaja: 10,2%). Postoje rastući i snažni dokazi da lipoproteini bogati trigliceridima (TGRL), koji su obično blago povišeni u bolesnika sa šećernom bolešću, igraju značajnu ulogu uzimajući u obzir barem dio ovog rezidualnog KV rizika, čak i na optimalnim razinama LDL-K. Statini, ezetimib i inhibitori PCSK9 imaju samo marginalni učinak na TGRL. Učinkovit pristup usmjeren na LDL-K i TGRL trebao bi kombinirati statine visokog intenziteta (djelotvorne na LDL-K) i fenofibrat ili omega n-3 masne kiseline (djelotvorne na TGRL). U bolesnika s LDL-K od 1,9-2,0 mmol / L, ali povišenim trigliceridima (> 2,0 mmol / L) kombinacija fenofibrat-statina (ACCORD studija) ili omega n-3 masna kiselina-statin (REDUCE-IT) rezultirala je daljnje, značajno smanjenje relativnog KV rizika za 31% odnosno 25%. U bolesnika na terapiji statinima i optimalnom LDL-K, ali uporno povišenom TGRL-u, treba razmotriti prilagođeni, cost/effective pristup koji bi se, umjesto samo daljnjeg smanjivanja LDL-K, usredotočio i na TGRL, posebno statin-fenofibrat ili statin-omega n-3 masne kiseline. Precizna medicina uistinu je prilagodba medicinskih odluka i pristupa liječenju na temelju fenotipa lipida pojedinog bolesnika kako bi se povećala redukcija KV događaja uz održive troškove. Učinkovit pristup precizne medicine trebao bi biti klinički i bolesniku orijentiran, jednostavan i (uglavnom) primjenjiv na našu svakodnevnu praksu.

3. Inhibitori PCSK9 - jučer, danas i sutra

PCSK9 inhibitors – past, present and future

Željko Reiner, Zagreb, Hrvatska

PCSK9 je enzim koji se sintetizira u jetri, luči u krv, veže uz LDL-receptore i omogućava njihovu razgradnju. Priča o inhibitorima PCSK9 počela je 2013. godine kada je otkriveno da mutacije (pojačanje funkcije – gain-of-function) gena za PCSK9 uzrokuju jedan oblik porodične hiperkolesterolemije. Priča se nastavila 2016. godine kada je otkriveno da jedna mlada žena zbog smanjenja funkcije (loss-of-function) gena za PCSK9 ima izrazito niske vrijednosti LDL-kolesterola u serumu (oko 0,37 mmol/l). Kasnijim epidemiološkim ispitivanjima je dokazano da takva vrst mutacija ne samo što uzrokuje niske vrijednosti LDL-kolesterola već i značajno smanjuje učestalost koronarne bolesti srca (KBS). Na temelju tih i drugih istraživanja došlo se do zaključka da se inhibicijom PCSK9 može povećati broj LDL-receptora na stanicama pa time i smanjiti koncentracija LDL-kolesterola u serumu. Načinjene su i dvije vrste monoklonskih antitijela usmjerenih na PCSK9 – alirokumab i evolokumab koji su danas dostupni i u Hrvatskoj. Ti su lijekovi posebno važni zato jer mnogi bolesnici sa porodičnom hiperkolesterolemijom (učestalost ove bolesti u populaciji za heterozigote je česta - 1:200 do 1:500 a za homozigote mnogo rjeđa 1:160 000 do 1: 300 000), ali ni mnogi koji su imaju dokazanu kardiovaskularnu (KV) bolest, primjerice KBS, koji su preboljeli infarkt miokarda, akutni koronarni sindrom ili imaju dijabetes s oštećenjem ciljnih organa ili pak tešku bubrežnu bolest, ne uspijevaju ni maksimalnom dozom jačih statina (atorvastatin 80 mg/dan ili rosuvastatin 40 mg/dan) pa čak ni uz dodatak inhibitora apsorpcije kolesterola u crijevu - ezetimiba postići ciljne vrijednosti. Valja se podsjetiti da, sukladno važećim smjernicama, u bolesnika sa vrlo velikim KV rizikom treba postići LDL-kol. <1,8 mmol/l ili smanjenje od najmanje 50% ako je početni LDL-kol između 1,8 i 3,5 mmol/L a u onih sa velikim rizikom LDL-kol. <2,6 mmol/L, ili smanjenje od najmanje 50% ako je početni LDL-kol. između 2,6 i 5,2 mmol/L. Inhibitori PCSK9 daju se, dakle, ako se ni uz maksimalnu dozu statina i dodatak ezetimiba ne uspiju postići ove ciljne vrijednosti. Oni se daju i bolesnicima sa velikim i vrlo velikim KV rizikom koji ne podnose statine, odnosno uz statine imaju ozbiljne nuspojave, poglavito one vezane uz mišiće. U posljednje su dvije godine objavljeni rezultati dvije velike studije - FOURIER s evolokumabom i ODYSSEY OUTCOMES s alirokumabom koje su jasno dokazale da PCSK9 inhibitori davani sa statinima ne smanjuju samo drastično razinu LDL-kolesterola u serumu, tj. za oko 55-65%, već sprječavaju i KV događaje te smrtnost od KBS, infarkta miokarda, moždanog udara i nestabilnu anginu koja zahtijeva hospitalizaciju. Pritom ni bolesnici kojima se razina LDL-kolesterola smanjila na manje od 0,65 mmol/l nisu zbog toga imali nikakve nuspojave. Buduća će istraživanja i uporaba u velikog broja bolesnika koji trebaju ove lijekove pokazati ne uzrokuje li ni dugodišnje davanje inhibitora PCSK9 nikakve značajnije nuspojave. Budući da su oni terapija izbora za bolesnike sa velikim i vrlo velikim rizikom za KV bolest koji ne podnose statine, trebati će točno definirati mjerljive pokazatelje nepodnošenja statina. Njihovo će se propisivanje sigurno u skoroj budućnosti povećati kada im se smanji cijena, do čega će izvjesno doći.

4. ScreenPro FH: An example of international cooperation in preventive cardiology

Richard Češka, Prague, Czech Republic

Familial hypercholesterolemia (FH) represents an important issue on the field of preventive cardiology. FH is often described as underestimated, underdiagnosed and undertreated. In this article we describe the development of care about FH in the region of Central Eastern and Southern Europe (CESE), with the penetration to many other countries. On the example of the ScreenPro FH Project we would like to demonstrate the progress from national activity to the regional network and finally to the international cooperation.

The Czech MedPed as successful project, started in 1998 and served as an example for the development of a network of centres of excellence for patients with FH in the CESE region. The centres should optimize and unify the process of screening, diagnosis and effective treatment of FH. An important part of the project lies in the educating and increasing awareness of FH the public as well as among physicians (GPs, internists, cardiologists, and diabetologists).

Countries are provided with information on the web pages, and also they are offered with educational materials to download and translate to regional languages e.g.: “Information for patient with FH“, “Information for relatives of FH patient“or educational brochure for patients. FH book was translated and now it is available in 6 versions (languages).

Support for doctors represents: Card of FH patients for continuous follow up, and medical records and “Informed consent“are very useful tools, which help to attract more physicians. Recommendations for treatment (statins, ezetimibe, PCSK9-I, apheresis, etc.) are distributed.

Since the new therapy of FH is becoming available, it is necessary to identify the groups of patients, who can get the biggest profit from such treatment.

We can demonstrate an increase in the population involved (231 – 440 million), in the number of participating countries (7-20), in the number of centres (70 – 181) and finally in the number of patients in national databases (7500 – 23 191).

Nowadays we have to describe patients results, connected with cardiovascular disease, lipid levels and different treatment in different countries. These results will be discussed in our presentation as well.

4A ScreenPro FH: Primjer međunarodne suradnje u preventivnoj kardiologiji

Richard Češka, Prag, Češka Republika

Porodična hiperkolesterolemija (FH) predstavlja važno pitanje na području preventivne kardiologije. FH se često opisuje kao podcijenjena, nedovoljno dijagnosticirana i nedovoljno liječena. U ovom članku opisujemo razvoj svijesti o FH u regiji Srednje Istočne i Južne Europe (CESE), s prodiranjem u mnoge druge zemlje. Na primjeru projekta ScreenPro FH želimo pokazati napredak od nacionalne aktivnosti do regionalne mreže i konačno do međunarodne suradnje.

Češki MedPed kao uspješan projekt pokrenut je 1998. godine i poslužio je kao primjer za razvoj mreže centara izvrsnosti za bolesnike s FH u regiji CESE. Centri bi trebali optimizirati i objediniti proces probira, dijagnoze i učinkovitog liječenja FH. Važan dio projekta leži u obrazovanju i podizanju svijesti javnosti o FH-u kao i među liječnicima (liječnicima opće prakse, internistima, kardiolozima, dijabetolozima).

Zemlje dobivaju informacije na web stranicama, a također im se nude edukativni materijali za preuzimanje i prevođenje na regionalne jezike, npr. : „Informacije za pacijente s FH“, „Informacije za rođake bolesnika s FH“ ili edukativna brošura za bolesnike. Knjiga FH prevedena je i sada je dostupna na 6 jezika.

Podrška liječnicima predstavlja: Kartica bolesnika s FH za kontinuirano praćenje, te medicinska dokumentacija i “informirani pristanak” su vrlo korisni alati koji pomažu zainteresirati više liječnika. Preporuke za liječenje (statini, ezetimib, PCSK9-I, afereze, itd.) se distribuiraju.

Budući da je nova terapija FH dostupna, potrebno je identificirati skupine bolesnika koji mogu imati najveći benefit od takvog liječenja.

Možemo pokazati porast uključene populacije (231 - 440 milijuna), broja zemalja sudionica (7-20), broja centara (70 - 181) i konačno broja bolesnika u nacionalnim bazama podataka (7500 - 23 191).

Danas moramo opisati rezultate bolesnika koji su povezani s kardiovaskularnim bolestima, razinama lipida i različitim načinima liječenja u različitim zemljama. O tim rezultatima će se raspravljati i u prezentaciji.

5. New paradigms in clinical lipidology

Michal Vrablik, Prague, Czech Republic

Despite not being widely recognized as a medical subspecialty by many, clinical lipidology is becoming an important part of cardiometabolic medicine. Better understanding of complex pathophysiology of lipoprotein metabolism and discoveries of novel important components of various pathways in lipoprotein trafficking have resulted in development of novel therapeutic strategies. Thus, clinical lipidology is once again pioneering new treatment modalities and approaches. Recent results of clinical research also triggered changes in our understanding of relative importance of different lipid and lipoprotein species in determination of atherosclerosis risk reflected in a changed focus of lipid-modifying therapies.

LDL-cholesterol continues to be a “reliable and steady” primary driver of atherosclerotic vascular risk in a vast majority of individuals. More precise and sensitive assays for direct LDL-C measurement have revealed, under certain circumstances (e.g. high triglyceride level), the directly measured LDL-C might be substantially greater when compared to traditional Friedewald formula equation. This might be just another explanation of the well-known residual risk observed in those with LDL-C at target levels. Modern therapeutic approaches enabled achievement of very low levels of LDL-C and still, there are no safety signals to LDL-C concentrations as low as 15mg/dL (0.4 mmol/L). All therapeutic approaches lowering LDL-C concentrations via increased catabolic rate involving LDL-receptor have been shown as safe and effective in reducing the CVD risk, morbidity and (frequently) even mortality (e.g. statins, ezetimibe and PCSK9 inhibitors). Other therapies interfering with lipoprotein assembly (e.g. MTP inhibitors) or intravascular remodelling (e.g. CETP inhibitors) have not demonstrated equal efficacy and safety despite a positive impact on LDL-C levels.

Triglycerides (TG), or more exactly TG-rich particles, have gained a lot of attention both from a research and clinical perspective. Recent studies have clearly shown direct relationship between particularly non-fasting TG levels in the plasma and risk of ASCVD. TG concentrations represent a marker of increased levels of highly atherogenic remnant particles, which can serve as effective “donors” of cholesterol for the development of atheroma. New insights into regulation of TG-rich lipoproteins metabolism (e.g. regulatory role of apoCIII and ANGPTL proteins) have resulted in design of novel drugs utilizing the concept of anti-sense therapies, which are undergoing clinical testing and showing promising results.

On the other hand, recent observations have casted some doubts over the utility of HDL-cholesterol as a suitable risk predictor as well as a therapeutic target. Mendelian randomization studies demonstrated HDL-C did not seem to be causally related to the risk of development of ASCVD events. Moreover, inclusion of HDL-C into the SCORE risk prediction model did not improve the predictive value of the risk stratification tool as illustrated in an elegant study of Danish authors. While low levels of HDL-C still represent a risk factor increasing the risk of ASCVD, high levels do not associate with lower risk, but quite the opposite. A J-shape curve has been shown for the relationship between HDL-C concentrations and risk of cardiovascular, cerebrovascular and renal

events and even the all-cause mortality (with a nadir of concentrations at 73 mg/dL (1.9 mmol/L) for men and 93 mg/dL (2.4 mmol/L for women)). The last piece of bad news for HDL-C were brought by the results of the CETP-inhibitor clinical research programme showing no “vascular benefit” associated with CETP inhibition resulting in doubling of HDL-C concentrations.

Current trends in clinical lipidology direct at complex assessment of lipoprotein metabolism with a greater emphasis on global markers of lipoprotein atherogenicity (e.g. apolipoprotein B and non-HDL-C concentrations as secondary treatment targets). Based on recent data namely from PCSK9 inhibitor clinical research programs the recommended lipoprotein goals will move further down at least in the extreme risk category. New strategies are being developed and tested implementing the approach “the sooner lower LDL-C, the better”. More attention is being paid to new therapeutic targets (including lipoprotein (a), apoCIII, ANGPTL) and novel therapeutic approaches (RNA silencing, anti-sense technology, biological therapy) affecting lipoprotein metabolism and, most importantly, the risk of ASCVD.

5A Nove paradigme u kliničkoj lipidologiji.

Michal Vrablik, Prag, Češka Republika

Usprkos tome što nije široko priznata kao medicinska subspecijalnost, klinička lipidologija postaje važan dio kardio-metaboličke medicine. Bolje razumijevanje kompleksne patofiziologije metabolizma lipoproteina i otkrića novih važnih komponenti različitih putova u transportu lipoproteina dovelo je do razvoja novih terapijskih strategija. Stoga, klinička lipidologija ponovno započinje nove pionirske modalitete liječenja i pristupe liječenju. Nedavni rezultati kliničkih istraživanja također su potaknuli promjene u našem razumijevanju relativne važnosti različitih vrsta lipida i lipoproteina u određivanju rizika ateroskleroze koji se odražava u promijenjenom fokusu terapija hipolipemicima.

LDL-kolesterol i dalje je "pouzdan i stabilan" glavni pokretač aterosklerotskog vaskularnog rizika kod velike većine pojedinaca. Preciznija i osjetljivija ispitivanja za izravno mjerenje LDL-K otkrila su, pod određenim okolnostima (npr. Visoka razina triglicerida), izravno izmjereni LDL-K mogao biti znatno veći u usporedbi s tradicionalnom izračunom Friedewaldovom formulom. To bi moglo biti samo još jedno objašnjenje dobro poznatog rezidualnog rizika opaženog kod onih s LDL-K na ciljanim razinama. Suvremeni terapijski pristupi omogućili su postizanje vrlo niskih razina LDL-K i još uvijek nema sigurnosnih signala za niske koncentracije LDL-K kao 15 mg / dL (0,4 mmol / L). Svi terapijski pristupi koji snižavaju koncentracije LDL-K putem povećane kataboličke brzine uključujući LDL-receptor pokazali su se kao sigurni i učinkoviti u smanjenju rizika od KVB, morbiditeta i (često) čak i smrtnosti (npr. Statini, ezetimib i inhibitori PCSK9). Druge terapije koje ometaju skupljanje lipoproteina (npr. MTP inhibitori) ili intravaskularno remodeliranje (npr. Inhibitori CETP) nisu pokazali jednaku učinkovitost i sigurnost unatoč pozitivnom učinku na razine LDL-K.

Trigliceridi (TG), ili točnije čestice bogate TG, stekli su veliku pozornost i iz istraživačke i iz kliničke perspektive. Nedavne studije su jasno pokazale izravnu vezu između razina TG u plazmi koji nisu na tašte i rizika od aterosklerotskih vaskularnih bolesti. Koncentracije TG predstavljaju marker povećanih razina visoko aterogenih ostataka čestica, koje mogu poslužiti kao djelotvorni "donatori" kolesterola za razvoj ateroma. Novi uvidi u regulaciju metabolizma lipoproteina bogatih TG (npr. Regulatorna uloga apoCIII i ANGPTL proteina) rezultirali su dizajnom novih lijekova koji koriste koncept anti-sense terapija, koje prolaze kroz kliničko ispitivanje i pokazuju obećavajuće rezultate.

S druge strane, nedavna opažanja dovela su do nekih sumnji u korisnost HDL-kolesterola kao pozitivnog prediktora rizika, kao i terapijskog cilja. Mendelove randomizirane studije pokazale su da HDL-K nije uzročno povezan s rizikom od razvoja KV događaja. Štoviše, uključivanje HDL-K u SCORE model predviđanja rizika nije poboljšalo prediktivnu vrijednost alata za stratifikaciju rizika kao što je ilustrirano u elegantnoj studiji danskih autora. Dok niske razine HDL-K još uvijek predstavljaju čimbenik rizika koji povećava rizik od KVB, visoke razine ne povezuju se s nižim

rizikom, već upravo suprotno. Prikazana je krivulja J-oblika za odnos između koncentracija HDL-K i rizika od kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih događaja, pa čak i smrtnosti svih uzroka (s najnižom koncentracijom od 73 mg / dL (1,9 mmol / L) za muškaraca i 93 mg / dl (2,4 mmol / L za žene)). Posljednje loše vijesti za HDL-K donijeli su rezultati kliničkog programa kliničkog istraživanja inhibitora CETP-a koji nije pokazao "vaskularnu korist" povezanu s inhibicijom CETP-a, što je rezultiralo udvostručenjem HDL-K koncentracija.

Aktualni trendovi u kliničkoj lipidologiji usmjereno je na kompleksnu procjenu metabolizma lipoproteina s većim naglaskom na globalne markere lipoproteinskih aterogenih (npr. Apolipoprotein B i ne-HDL-K koncentracije kao sekundarni ciljevi liječenja). Na temelju nedavnih podataka, naime iz programa kliničkih istraživanja inhibitora PCSK9, preporučeni ciljevi lipoproteina će se još više smanjiti barem u kategoriji ekstremnih rizika. Razvijaju se i testiraju nove strategije koje primjenjuju pristup "što prije niži LDL-K, to bolje". Više se pažnje posvećuje novim terapijskim ciljevima (uključujući lipoprotein (a), apoCIII, ANGPTL) i novim terapijskim pristupima (utišavanje RNA, tehnologija protiv osjetila, biološka terapija) koji utječu na metabolizam lipoproteina i, što je najvažnije, rizik od KVB.

6. ILEP 2019 recommendations on lipid-lowering therapy during pregnancy.

Maciej Banach, Lodz, Poland

Recent (2018) guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) on the cardiovascular prevention and therapy during pregnancy completely missed very important issue of lipid disorders diagnosis, prevention and management. Within the International Lipid Expert Panel (ILEP), we established with the group of experts in 2015, which now gathers almost 50 national societies focused on atherosclerosis, lipidology and preventive cardiology, and many recognized experts as individual members; with in the strict collaboration with the Multidisciplinary International Group for Hemapheresis TherapY and MEtabolic DIsturbances Contrast (MIGHTY MEDIC), we have decided to complete these guidelines with the recommendation on dyslipidemia diagnosis and therapy during pregnancy.

We have decided not only focus on the difficult issue of diagnosis of dyslipidemia, but even more important issue of non-pharmacological (lifestyle changes, including especially diet) and pharmacological therapy, which availability is very limited in this group of patients. Here we also discuss the forthcoming therapies that might soon be available for them (hydrophilic statins, mainly pravastatin, especially in those after 35 weeks of pregnancy, as it seems they might effectively prevent preeclampsia, as well as PCSK9 inhibitors, but here we have had only some experimental data so far), as well as interventional ones, such as apheresis and practical indications for this procedure. Finally we have focused on a very important subject of rare diseases during pregnancy, including especially familial hypercholesterolemia and familial chylomicronemia syndrome, with the recommendation on how to manage with newborns. The ILEP & MIGHTY MEDIC guidelines are expected to be publicly available still by September 2019.

6A ILEP 2019 preporuke za terapiju hipolipemicima tokom trudnoće

Maciej Banach, Lodz, Poljska

Nedavne (2018.) smjernice Europskog kardiološkog društva (ESC) o kardiovaskularnoj prevenciji i terapiji tijekom trudnoće potpuno su propustili vrlo važno pitanje dijagnoze, prevencije i liječenja poremećaja lipida. U okviru Međunarodne skupine stručnjaka za lipide (ILEP), osnovali smo sa skupinom stručnjaka 2015. godine, koja sada okuplja gotovo 50 nacionalnih društava usmjerenih na aterosklerozu, lipidologiju i preventivnu kardiologiju, te mnoge priznate stručnjake kao pojedinačne članove; u strogoj suradnji s Multidisciplinarnom međunarodnom grupom za terapiju hemaferozom i Metaboličkih poremećaja (MIGHTY MEDIC) odlučili smo dovršiti ove smjernice s preporukom za dijagnozu i terapiju dislipidemije tijekom trudnoće.

Odlučili smo se ne samo usredotočiti na teško pitanje dijagnoze dislipidemije, nego još važnije pitanje nefarmakološke (promjene načina života, uključujući posebno prehranu) i farmakološke terapije, čija je dostupnost vrlo ograničena u ovoj skupini bolesnika. Ovdje se također raspravlja o predstojećim terapijama koje bi uskoro mogle biti dostupne za njih (hidrofilni statini, uglavnom pravastatin, posebno u onih nakon 35 tjedana trudnoće, jer se čini da bi mogli učinkovito spriječiti preeklampsiju, kao i inhibitore PCSK9, ali ovdje do sad imamo samo eksperimentalne podatke), kao i interventni, kao što su afereza i praktične indikacije za ovaj postupak. Konačno smo se usredotočili na vrlo važnu temu rijetkih bolesti tijekom trudnoće, uključujući osobito porodičnu hiperkolesterolemiju i sindrom obiteljske hilmikronemije, s preporukom za liječenje novorođenčadi. Smjernice ILEP & MIGHTY MEDIC-a trebale bi biti javno dostupne do rujna 2019. godine.

7. Genski biljezi ateroskleroze i moždani udar

Genetic markers of atherosclerosis and stroke

Jadranka Sertić, Zagreb

Etiologija moždanog udara je multifaktorijalna. Premda je prepoznata važnost nasljeđa uloga interakcije gena nije u potpunosti jasna. Proširenje spoznaja o genetičkim i biokemijskim biljezima, te njihovim međusobnim odnosima koji imaju važnu ulogu u nastanku i moduliranju rizičnih čimbenika u razvoju metaboličkih poremećaja, ateroskleroze i moždanog udara cilj je brojnih istraživanja. U Hrvatskoj je provedeno ispitivanje povezanosti genskih varijanti PPAR γ , IL-6, APOE, LPL, ADIPQ i Hp s biokemijskim i kliničkim varijablama vezanim uz metaboličke procese. Korelirani su klinički i biokemijski parametri s različitim varijantama navedenih gena, te polučene korisne spoznaje o ulozi polimorfizama gena pojedinačno te u interakciji s PPAR γ u odnosu na fenotipski izražaj. Rezultati ukazuju na vrijedne korelacije, te ističu ulogu interakcija IL-6, AT1R i PPAR γ kao važne genetičke podložnosti u razvoju ranog cerebrovaskularnog ishemijskog infarkta (CVI). Također, povezanost genotipa haptoglobina Hp 2-2 i CVI može imati prediktivno značenje u patogenezi ateroskleroze, upali i nestabilnosti plaka. Uloga genskih varijanti s transkripcijskim regulatorom PPAR γ Pro12Ala koji je ključan u metabolizmu lipida, homeostazi glukoze, vaskularnim bolestima i upali mogu polučiti korisne spoznaje o etiologiji ateroskleroze i moždanom udaru. Također, rezultati ovih istraživanja ukazuju na moderatorski utjecaj PPARG prema biokemijskoj vrijednosti visoko osjetljivog C reaktivnog proteina. Genski čimbenici mogu djelovati s okolišnim čimbenicima ili izravno pridonjeti intermedijalnom fenotipu. Signalne biokemijske i genetičke mreže predstavljaju privlačne molekularne ciljeve za otkrivanje rizičnih biljega za aterosklerozu, podtipova ishemijskog moždanog udara, stratifikaciju rizika i patološki utjecaj što vodi preciznoj medicini, individualiziranom pristupu i prevenciji jednog od vodećih uzroka pobola i smrtnosti.

8. Genomska dijagnostika porodične hiperkolesterolemije

Genome diagnostics of Familial Hypercholesterolemia

Fran Borovečki, Zagreb

Porodična hiperkolesterolemija jedan je od važnih nasljednih uzroka kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti koje su danas vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu. Klasična genetska istraživanja pokazala su postojanje pojedinačnih genetskih mutacija koje mogu dovesti do nastanka porodične hiperkolesterolemije. Napredne genomske tehnologije, poput sekvenciranja sljedeće generacije, danas imaju sve šire područje primjene u kliničkoj praksi, tako da metode poput sekvenciranja genskih panela i egzoma postaju dio standardnih algoritama obrade pacijenata. Široka primjena naprednih genomskih metoda omogućila je značajan napredak u određivanju genetskih mutacija koje dovode do porodične hiperkolesterolemije. U Hrvatskoj su danas dostupne navedene genomske dijagnostičke metode, uključujući genomski panel za nasljedne uzroke ateroskleroze. Dosadašnje analize dovele su do identifikacije bolesnika s uzročnim mutacijama što otvara mogućnost primjene novih terapijskih pristupa usmjerenih na snižavanje LDL kolesterola, a koji se temelje na monoklonalnim protutijelima. Konačni cilj primjene naprednih genomskih metoda jest precizna ili personalizirana medicina koja se zasniva na individualiziranom pristupu bolesniku te podrazumijeva ciljane dijagnostičke postupke i specifičnu primjenu terapije koja najbolje odgovara pojedinom pacijentu.

9. Porodična hiperkolesterolemija i akutni koronarni sindrom: što je pošlo po krivu?

Familial Hypercholesterolemia and Acute Coronary Syndrome: what went wrong?

Ivan Pećin / Dražen Perica, Zagreb

Porodična hiperkolesterolemija, ponaosob njen heterozigotni oblik, nije rijetka bolest kako nažalost postoji pogrešno mišljenje među kolegama liječnicima ali i bolesnicima. Štoviše, najnovije spoznaje govore u prilog kako se heterozigotni oblik porodične hiperkolesterolemije javlja u 1:250. U hrvatskim okvirima to bi značilo oko 15 000 bolesnika, što je figurativno jedan hrvatski grad. Razlog zašto se ti bolesnici još uvijek nedovoljno prepoznaju je višeslojan: Prvo, općenito svjesnost o problemu dislipidemija je vrlo niska; drugo suradljivost bolesnika u uzimanju hipolipemika je vrlo loša, a i kolege liječnici liječe bolesnike sa preniskim dozama hipolipemika; te treće dugo nije postojala adekvatna terapijska opcija za ove bolesnike sve do dolaska inhibitora PCSK9 te je zbog toga bolest često bila zanemarivana.

Porodična hiperkolesterolemija nastaje kada postoji genska varijacija LDL receptora koja uzrokuje smanjeno čišćenje LDL kolesterola iz krvi te njegov metabolizam u jetri. Posljedično, bolesnici sa porodičnom hiperkolesterolemijom imaju povišene vrijednosti LDL kolesterola od samog rođenja što rezultira sa prijevremenim pobolom i smrtnosti od infarkta miokarda ili moždanog udara (u osoba muškog spola prije 55-te godine a u osoba ženskog spola prije 60 godine života). U osoba homozigota s porodičnom hiperkolesterolemijom prvi veliki kardiovaskularni događaj moguć je već u drugom desetljeću života. Slijedom svega navedenoga, posebno s obzirom na činjenicu kako je bolest neprepoznata, radi se o najčešćoj metaboličkoj, nasljednoj i potencijalno smrtonosnoj bolesti.

Dijagnoza bolesti se postavlja vrlo lako slijedeći preporučene algoritme koje donose udružene smjernice Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za aterosklerozu. Bolest se definira sukladno DLCN kriterijima (Dutch lipid clinical network) koji će detaljno biti izloženi prilikom predavanja uz primjere iz prakse. Tema izlaganja biti će i rezultati pilot projekta koji je učinjen u suradnji s kolegama sa Klinike za kardiologiju KBC Zagreb. Navedeni rezultati ukazati će kako mlade bolesnike sa akutnim koronarnim sindromom još uvijek ne prepoznajemo kao bolesnike sa porodičnom hiperkolesterolemijom (a prema podacima svaki deseti bolesnik sa akutnim koronarnim sindromom je bolesnik sa porodičnom hiperkolesterolemijom). Biti će prezentirani podaci i o tome kako su bolesnici liječeni te koji su daljnji izazovi u liječenju tih bolesnika, koje postoje nove terapijske opcije te koji su u dijagnostici i liječenju bolesnika sa porodičnom hiperkolesterolemijom daljnji koraci kako bi se te bolesnike prepoznalo na vrijeme, adekvatnije liječilo te kako bi spriječili daljnje potencijalno letalne komplikacije ove bolesti.

10. Hipertrigliceridemija kao rizični čimbanik za razvoj aterosklerozi

Hypertriglyceridemia as a risk factor for the development of atherosclerosis

Diana Muačević-Katanec, Zagreb

Trigliceridi su esteri glicerola i masnih kiselina. Glavni su sastojak životinjskih i biljnih masti te ulja. Dobili su ime po tome što se tri masne kiseline vežu na tri hidroksidne skupine glicerola. Razlikujemo endogeno sintetizirane trigliceride koji nastaju kao produkt metabolizma ugljikohidrata i hranom unesene trigliceride koji su zastupljeni u mnogo većoj mjeri.

Neke studije pokazale su da upravo koncentracija triglicerida, korelira s koncentracijom većine proaterogenih supstanci koje luči masno tkivo (povećano lučenje stimulirajućeg čimbenika kolonija makrofaga – MCSF, proinflammatory citokina, rezistina, angiotenzinogena itd.). S druge strane hipertrigliceridemija je u obrnutoj korelaciji s adiponektinom što dovodi do smanjene osjetljivosti na inzulin, poglavito u jetri, s posljedičnim povećanjem glukoneogeneze, smanjenjem katabolizma lipoproteina, klirensa triglicerida, beta-oksidacije, povećanjem inzulinske rezistencije i povećanjem disfunkcije endotela.

Proaterogeno djelovanje hipertrigliceridemije očituje se i kroz značajan utjecaj na ekspresiju gena direktno ili indirektno odgovornih za regulaciju proliferacije i migraciju glatkih mišićnih stanica arterija, te kroz prokoagulantno djelovanje.

Povećana koncentracija triglicerida također utječe na veličinu molekule lipoproteina niske gustoće (LDL), te tako nastaje tzv. proaterogeni profil LDL kolesterola obilježen većim brojem malih molekula i apolipoproteina B (apoB).

U prisustvu povišene koncentracije triglicerida u plazmi apolipoprotein A I (ApoAI), glavni apolipoprotein HDL kolesterola, postaje nestabilan što molekule HDL-a čini podložnijim degradaciji i eliminaciji putem bubrega, te se smanjuje njegova koncentracija. Stoga odgovarajuće liječenje povećane koncentracije triglicerida predstavlja dodatni benefit u prevenciji ateroskleroze.

11. Hiperuricemija kao nezavisan čimbenik u razvoju kardiovaskularnih bolesti

Uric acid as an independent risk factor for cardiovascular disease

Nediljko Šućur, Zagreb

Mokraćna kiselina ili urat je završni produkt metabolizma purina u ljudskom organizmu. Purini ulaze u organizam hranom i pićem, no većinu ipak sami biosintetiziramo. Mokraćna kiselina ima višestruke povoljne učinke: djeluje kao antioksidans, neuroprotektivna je, pomaže u regulaciji arterijskog tlaka kod nedovoljnog unosa soli.

Ne postoji univerzalno prihvaćena vrijednost u serumu kojom se definira hiperuricemija (povišena vrijednost urata), no većina stručnjaka se slaže da je ta vrijednost ona koja prelazi 6 mg/dL (360 μ mol/L). Čak četvrtina odraslih muškaraca ima hiperuricemiju, dok je kod žena nešto manja prevalencija zbog učinka estrogena koji povećavaju izlučivanje urata bubrezima. Nakon menopauze i smanjenja estrogenskog djelovanja razlike u prevalenciji između spolova nestaju. U dvije trećine osoba s hiperuricemijom ona je asimptomatska.

Dok s jedne strane mokraćna kiselina djeluje kao antioksidans, ona u određenom mikrookolišu (u kojem su značajno povišeni urati, povećana kiselost, smanjen broj drugih antioksidansa) ima oksidativno djelovanje.

Recentne kohortne i intervencijske studije pokazale su da je hiperuricemija nezavisan čimbenik rizika u razvoju arterijske hipertenzije, zbog čega je rutinsko određivanje urata u bolesnika s novootkrivenom arterijskom hipertenzijom uvršteno u najnovije smjernice Europskog društva za hipertenziju.

Iako su objavljene brojne manje studije koje pokazuju da je hiperuricemija nezavisan čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, još uvijek ne postoje velike prospektivne studije koje bi pokazale tu povezanost. No, studije su ipak pokazale da je hiperuricemija nezavisan čimbenik rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti u bolesnika kod kojih je hiperuricemija pridružena arterijskoj hipertenziji. Najvjerojatnije je navedeno posljedica već spomenutog oksidativnog učinka. Nedavno je objavljeno i istraživanje koje pokazuje učinak mokraćne kiseline na povišenje vrijednosti LDL kolesterola i triglicerida. Za sada nije poznat mehanizam tog djelovanja.

U osoba s arterijskom hipertenzijom liječenje hiperuricemije je preporučeno započeti ako je vrijednost mokraćne kiseline iznad 6 mg/dL (360 μ mol/L).

Kod terapijskog pristupa hiperuricemiji potrebno je paziti i na to da se vrijednost serumske mokraćne kiseline ne snizi ispod željene razine, odnosno niže od 4 mg/dl (237 μ mol/l), jer se tada gube antioksidativni učinci koje mokraćna kiselina ima, te se time može povećati kardiovaskularni rizik.

12. Liječenje hiperlipoproteinemije u akutnome koronarnom sindromu

Treatment of hyperlipoproteinemia in acute coronary syndrome

Davor Miličić, Zagreb

Akutni koronarni sindrom najčešće nastaje zbog rupture ili fisure aterosklerotskog, nestabilnog plaka u jednoj od koronarnih arterija. To podrazumijeva nastanak akutne lezije endotela, što potencira protrombotsko stanje, koje rezultira nastankom okluzivnog ili subokluzivnog tromba. Ključ liječenja jest što ranija revaskularizacija i to intervencijskim postupkom, koji se sastoji od mehaničkog razaranja tromba te dilatacije ostatne koronarne stenoze i postavljanja intrakoronarne potpornice (stent). Ruptura plaka, koja predstavlja najčešći scenarij nastanka akutnoga koronarnog sindroma, nastaje u pravilu u kontekstu tzv. nestabilnoga plaka tj. aterosklerotske koronarne lezije koju obilježava tanki fibrozni pokrov, povećana lipidna jezgra i intenzivna upalna aktivnost unutar predmetnoga plaka. Ruptura plaka predstavlja oštećenje endotela, a substancije koje se pritom oslobađaju podloga su za nastanak protrombotskog stanja koje rezultira nastankom krvnoga ugruška koji obstruira lument koronarne arterije. Rastvaranje tromba mehaničkim putem tj. transkateterskim prolaskom žicom, a još više i kasniji revaskularizacijski postupak tj. dilatacija i ugradnja žilne potpornice pod visokim tlakom, predstavlja dodatno oštećenje endotela, kako u smjeru povećanja protrombotskog potencijala tako i same upale u ostatnoj leziji i njezinoj okolici.

Stoga je zalag uspješnoga intervencijskoga zahvata primjerena medikamentna terapija. Njezin je cilj, s jedne strane obuzdavanje agregacije trombocita i to dvojnomo antiagregacijskom terapijom, a s druge strane protuupalno liječenje koje je uvjet stabilizacije oštećenoga endotela na mjestu intervencije.

Upravo zbog toga, statini su, prema medicini temeljenoj na dokazima, a to se uklapa i u dokaze o njihovim protuupalnim aktivnostima, danas nezaobilazna terapija u akutnome koronarnom sindromu. U Smjernicama postoji konsenzus da u akutnome koronarnom sindromu treba što ranije ordinirati jedan od dva najjača statina – atorvastatin ili rosuvastatin, i to u najvišim dozama: atorvastatin 80 mg odnosno rosuvastatin 40 mg. Takve doze u pravilu bi trebalo nastaviti u većine bolesnika, jer pored protuupalnoga učinka, koji je bitan u ranoj poslijefarktnoj fazi radi stabiliziranja endotela, dugoročno je bitno normalizirati vrijednosti LDL-kolesterola. LDL-kolesterol nakon preboljeloga infarkta miokarda ne bi smio prelaziti 1.8 mmol/l, odnosno njegove bi vrijednosti trebale biti niže od navedene ciljane koncentracije. Stoga ako uz maksimalne doze najpotentnijih statina nije moguće regulirati LDL-kolesterol sukladno Smjernicama, atorvastatinu ili rosuvastatinu u maksimalnoj dozi treba dodati ezetimib 10 mg. U roku od dva do tri mjeseca nakon preboljeloga infarkta miokarda nužno je reevaluirati učinkovitost spomenute terapije. Ako nije postignuta ciljna vrijednost LDL-kolesterola, danas imamo na raspolaganju iznimno učinkovite lijekove koji se mogu pridodati statinu i ezetimibu i pridonijeti daljnjem, gotovo dramatičnom sniženju LDL-kolesterola. Riječ je o antagonistima PCSK-9 proteina, a to su

monoklonalna protutijela na navedeni protein, s potencijalom dodatnog snižavanja LDL-kolesterola za relativnih 60-ak posto, povrh prethodne terapije statinom i/ili ezetimibom. Hrvatsko kardiološko društvo uložilo je napor kako bi se hrvatskim građanima omogućilo liječenje bolesnika nakon akutnoga koronarnog sindroma u skladu s aktualnim Smjericama Europskoga kardiološkog društva. Liječenje prema Smjericama proizlazi iz medicine temeljene na dokazima i može bitno povoljno utjecati na kliničke ishode.

13. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes; benefit beyond glicemic regulation

Maja Baretić, Zagreb

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a debilitating disease that impacts the life expectancy, quality of life, and health of an individual. Cardiovascular disease (CVD) is a common diabetes-associated complication and a principal cause for death in diabetic patients. Individuals with T2DM have significantly higher risk of developing CVD compared to the general population. Food and Drug Administration (FDA) in 2008 indicated that novel compounds being developed for T2DM need to go through different clinical trials to guarantee safety from CVD. The FDA published a report called “Guidance for Industry: Diabetes Mellitus - Evaluating CV Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes,” with demand that novel drugs being licensed for diabetes show no adverse CV effect. Some of the recent trials such as the “Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in T2DM Patients-Removing Excess Glucose” (EMPA-REG OUTCOME), “Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of CV Outcome Results” (LEADER) and “Trial to Evaluate CV and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes” (SUSTAIN6) demonstrated a convincing effect on CVD outcomes. Some classes of drugs demonstrate cardiovascular protection, some of them may be a result of a class effect, and some differences might be based on the population enrolled individually. Still, metformin is the first-line optimal oral agent to manage T2DM. Physicians need to be aware of the benefits of such therapies with respect to the CV outcomes and impact. European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association formed an updated consensus statement on how to manage hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. There key point is that the selection of medication added to metformin is based on patient preference and clinical characteristics, including presence of CVD, heart failure and kidney disease.

13A. Ishodi kardiovaskularnih istraživanja u diabetesu tipa 2 – dobrobit povrh same regulacije glikemije

Maja Baretić, Zagreb

Šećerna bolest tipa 2 (ŠBT2) je bolest koja oslabljuje kvalitetu života i zdravlja pojedinca te utječe na očekivano trajanje života. Kardiovaskularne bolesti (KVB) su česte komplikacija povezana s dijabetesom i glavni uzrok smrti kod dijabetičara. Pojedinci s ŠBT2 imaju značajno veći rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti u usporedbi s općom populacijom. Federalna agencija za hranu i lijekove (FDA) je 2008. naznačila da novi spojevi koji se razvijaju za liječenje ŠBT2 moraju proći kroz različita klinička ispitivanja da bi jamčili sigurnost od KVB. FDA je objavila izvješće pod nazivom „Smjernice za industriju: Šećerna bolest - Procjena KV rizika u novim lijekovima za liječenje ŠBT2 ”s zahtjevom da novi lijekovi koji su licencirani za šećernu bolest ne pokazuju štetne učinke u smislu KV posljedica. Neki od nedavnih istraživanja kao što je “Empagliflozin kardiovaskularni ishod ispitivanje u bolesnika s ŠBT2 "(EMPA-REG OUTCOME)," Liraglutid Učinak i djelovanje u šećernoj bolesti: procjena rezultata KV ishoda (LEADER) i „Ispitivanje radi evaluacije KV i drugih dugoročnih ishoda s semaglutidom u ispitanika s ŠBT2 ”(SUSTAIN6) pokazao je uvjerljiv učinak na ishode KVB. Neke klase lijekova pokazuju kardiovaskularnu protekciju, neki od njih mogu biti posljedica klasnog učinka, a neke se razlike mogu temeljiti na individualnoj populaciji. Ipak, metformin je prva linija optimalnog oralnog sredstva za liječenje T2DM. Liječnici moraju biti svjesni prednosti takvih terapija s obzirom na ishode i utjecaj KV rizik. Europska udruga za proučavanje šećerne bolesti i Američka udruga za šećernu bolest formirali su ažurirani konsenzus o tome kako liječiti hiperglikemiju u bolesnika s ŠBT2. Tu je ključna točka je da izbor lijekova dodanih metforminu temelji se na bolesniku i njegovim preferencijama te kliničkim značajkama, uključujući prisutnost kardiovaskularnih bolesti, zatajenje srca i bubrega.

14. Statini - zablude i istine

Statins - Misconceptions and Truths

Iveta Merćep, Zagreb

Kardiovaskularna bolest kao posljedica aterosklerotskih promjena na koronarnim krvnim žilama, glavni je uzrok mortaliteta i morbiditeta u razvijenim zemljama svijeta. Uz ostale rizične čimbenike poput pretilosti, pušenja i hipertenzije, dislipidemija je bitan faktor u patofiziologiji kardiovaskularne bolesti. Iz tog je razloga, od izrazite važnosti smanjiti razine lipoproteina niske gustoće, lijek izbora za taj učinak su upravo statini. Mišljenja o sigurnosti primjene te skupine lijekova se razlikuju među znanstvenicima. Budući da se naširoko primjenjuju, javila se potreba istražiti prevladavaju li njihovi štetni učinci nad onim terapijskim. Neki od glavnih štetnih učinaka statina su upravo oni na mišiće. Oni variraju od blage mialgije sve do fatalne, ali nasreću i rijetke, rabdomiolize. Nadalje, statini utječu i na prolazno povišenje razine serumskih aminotransferaza koje je samolimitirajuće i spontano se razriješi. Spominjući se jetrenih nuspojava, statini mogu dovesti i do fulminantnog hepatitisa i same ciroze jetre. Bitno je naglasiti da nove studije govore u prilog statinima u smislu terapijske uloge u slučaju hepatičke steatoze. Statini također povećavaju rizik od dijabetesa mellitusa tip 2 i to interferirajući sa gušteračnim izlučivanjem inzulina. Novija istraživanja navode kako statini utječu na razvitak DM2 osobito kod pojedinaca koji imaju dvije ili više komponenata metaboličkog sindroma. Rizik koji statini nose u vidu patologije gušterače, aposlutno je prevladan njihovim pozitivnim učincima. Recentna saznanja govore u prilog statinima pri redukciji rizika od akutnog bubrežnog oboljenja. U prošlosti, statini su bili povezani sa povećanom incidencijom zloćudnih bolesti, ta je hipoteza u novije doba opovrgnuta. Zanimljivo, statini su bili predmetom promatranja u svezi sa gubitkom pamćenja, to jest kognitivnom disfunkcijom. Istraživanja ne samo da nisu potvrdila hipotezu, već su rezultati pokazali sasvim suprotno saznanje. Statini su dokazani kao čimbenici koji smanjuju rizik demencije i kognitivnog hendikepa. Zaključeno je kako pozitivni, terapijski učinci ove grupe lijekova za liječenje kardiovaskularne bolesti, apsolutno nadilaze sve dokazane i potencijalno štetne učinke i s razlogom se svrstavaju u prvu liniju terapije KVB-a.

15. Kardiologija u sljedećih 10 godina- želje i perspective

Cardiology in the next 10 years – desires and perspectives

Mijo Bergovec, Zagreb

Imajući u vidu nevjerojatno brzi razvoj dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti u kardiologiji u posljednjih trideset godina, nemoguće je predvidjeti razvoj kardiologije u sljedećih deset godina. Ipak, na temelju znanstvenih i kliničkih spoznaja, a količina medicinskih podataka udvostručuje se svakih pet godina, mogu se izraziti želje pa i realne perspektive razvoja kardiologije u sljedećem desetgodišnjem razdoblju.

U pripremi ovog teksta služio sam se u literaturi objavljenim razmišljanjima autoriteta suvremene kardiologije kao što su Eugen Braunwald, Valentin Fuster, Milton Packer, Paul Ridker, Gerhard Hindricks i drugi. U godinama koje su pred nama kardiovaskularne bolesti, unatoč velikim naporima u otkrivanju i uspješnom liječenju, zasigurno će i dalje ostati najčešći uzrok pobola i smrtnosti ljudi. Medikamenti sa više lijekova u jednoj tableti zauzimati će sve veće mjesto. U liječenju zatajenja srca veliku pozornost zauzeti će liječenje bolesnika sa zatajenjem srca sa očuvanom ejskijskom frakcijom. Takovi će bolesnici biti podijeljeni u nekoliko skupina prema mehanizmima nastanka kao što su abnormalno gensko kodiranje elasticiteta proteina, abnormalno nakupljanje proteina i fibroza kao rezultat kronične upale. Najčešći fenotip takovog oblika zatajenja srca biti će debljina, koja će se liječiti kao neurohormonalni poremećaj. Predviđeno moguće liječenje su inhibitori mineralokortikoida, SGLT2 I neprilizin. U bolesnika sa zatajenjem srca sa smanjenom sistoličkom ejskijskom frakcijom može se predvidjeti da će autofagija, induciranje nastanka stanica “čistača” od štetnih proteina, virusa i organela koje igraju značajnu ulogu u procesu starenja i nastanku mnogih bolesti, u budućnosti postati terapijsko sredstvo. Već sada ima lijekova koji pokazuju svojstva autofagije (metformin, SGLT2, rapamicin). Nije vjerojatno da će doći do značajnog pomaka u medikamentnoj terapiji zatajenja srca radi rizika vrlo visokih cijena novih opsežnih istraživanja. Mehanički aparati za potporu cirkulacijskom sustavu će igrati sve veću ulogu, ali njihova dostupnost široj populaciji biti će ograničena radi visokih cijena. U pristupu koronarnoj bolesti srca magnetska rezonanca srca (CMR) sa opterećenjem će se upotrebljavati za razlikovanje bolesti epikardnih koronarnih arterija od mikrovaskularne koronarne bolesti koja je česta u žena. Kombinacija pozitronske emisijske tomografije (PET) I MRI pokazati će simultano metabolizam, perfuziju, upalu I mikrokalCIFIKATE miokarda u jednom skenu. Nove računalne mogućnosti omogućuju razvoj dijagnostičkih pomagala u otkrivanju aritmija (Patch ECG monitoring, Smartphone I Apple watch). Kardiovaskularna magnetska rezonanca (CMR) daje podatke o anatomiji srca i tkivnim srčanim karakteristikama postati će ključna tehnologija u većini kardioloških jedinica. CMR-om će se moći stratificirati uspjeh kateterske terapije na temelju ocijenjenog stupnja postojeće atrijske fibroze. Unatoč tome da primjena matičnih stanica i drugih oblika genske terapije pokazuje uspjeh u liječenju hematoloških malignih bolesti, ipak, ne čini se izglednim da će takova terapija u kardiovaskularnoj medicini uskoro poprimiti značajni napredak. Novi pojam “precizna medicina” (Precision medicine), koja prema nekim autorima treba istisnuti pojam “personalizirane medicine”, podrazumijeva integrativni pristup prevenciji i liječenju kardiovaskularne bolesti temeljen na determinantama

podataka o genima pojedinačnog bolesnika, okolini i načina života. Prema tom modelu dijagnostički testovi temeljeni na podacima o genima ili drugim molekularnim i staničnim osobitostima i konkretnog pojedinca u svrhu izbora optimalne terapije igrati će odlučnu ulogu.

16. Kontroverze u hipertenziji u 2019. godini

Controversy in hypertension in 2019

Bojan Jelaković, Zagreb

Prošle dvije godine obilježene su novim smjernicama u dijagnostici i liječenju arterijske hipertenzije, ali isto tako brojnim kontroverzama od kojih su neke potakle upravo smjernice raznih nacionalnih i međunarodnih društava. Jedno od prvih pitanje je kako ispravno mjeriti ordinacijski brahijalni tlak ? Koliko često mjeriti arterijski tlak osobama s optimalnim i normalnim tlakom ? Kada koristiti 24 satno mjerenje arterijskoga tlaka ? Koje je pravo mjesto kućnoga mjerenja tlaka ? Kako liječiti tahikardiju nakon što je priznata kao nezavisni čimbenik kardiovaskularnog rizika ? Isto pitanje se odnosi i na asimptomatsku hiperuricemiju. Koja je uloga centralnog arterijskog tlaka ? Kako liječiti izoliranu sistoličku hipertenziju mladih ? Kako racionalizirati dijagnostički postupak ? Treba li svim bolesnicima uz natriuriju određivati i kaliuriju ? Koje biljege oštećenje ciljnih organa treba pratiti tijekom liječenja hipertoničara ? Trebaju li ljekarnici biti dio interdisciplinarnog tima u liječenju hipertoničara ? Koja je stvarna prednost e-recepata kod bolesnika s kroničnim nezaraznim bolestima ?

Osim ovih pitanja oko kojih se još uvijek lome koplja i odluke donose na temelju konsenzusa eksperata, ali i poznavanja/nepoznavanja patofizioloških procesa još je niz otvorenih stavki koje nisu razjašnjenje a što pridonosi lošoj kontroli hipertoničara. Međutim, nesumnjivo je da svim bolesnicima treba redovita edukacija o važnosti promjena životnih navika, napose smanjivanja prekomjernog unosa kuhinjske soli, o važnosti ustrajnosti, ali i odgovornosti za vlastito zdravlje. S druge strane, nepobitno je kako dobar dio liječnika mora unaprijediti način komunikacije i riješiti se nekih vlastitih ili općeprihvaćenih dogmi u liječenju hipertoničara na prvom mjestu smanjiti osobnu terapijsku inerciju.

17. Epidemiologija hipertenzije u Hrvatskoj (EHUH studija)- podaci o smrtnosti nakon 17 godina praćenja

Epidemiology of hypertension in Croatia (EHUH study)- mortality data after 17 years of follow-up

Ranko Stevanović, Zagreb

Cilj istraživanja bio je analizirati podatke o mortalitetu na slučajnom uzorku hrvatske populacije, izvornoj kohorti iz studije EHUH. EHUH studija je nacionalno istraživanje o prevalenciji, liječenju i kontroli hipertenzije u Hrvatskoj u okvirima koje je u razdoblju od 2001. do 2003. uključeno je 1.267 ispitanika uzorkovanih slučajnim uzorkom.

Ukupno je umrlo 228 osoba (17,9%). Glavni uzroci smrti bili su kardiovaskularne bolesti (KVB) (43,4%), rak (28,5%), moždani udar (10,5%), demencija i degenerativne bolesti (5,2%), kronična opstruktivna plućna bolest - KOPB (3,1%).

Od svih uzroka ukupno umrlo je više muškaraca nego žena ($X^2 = 17,17$; $p = 0,00003$). U usporedbi s rakom i svim ostalim uzrocima, više žena nego muškaraca umrlo je od kardiovaskularnih bolesti ($X^2 = 2,749$; $p = 0,009$; $X^2 = 7,87$; $p = 0,005$). Značajno više smrtnih slučajeva od moždanog udara zabilježeno je kod neliječenih i nekontroliranih hipertenzija u odnosu na normotenzivne ispitanike ($X^2 = 3,776$; $p = 0,051$; $X^2 = 7,735$; $p = 0,005$). Tu nije bilo razlika između kontroliranih i nekontroliranih hipertoničara. Bilo je značajno više smrtnih slučajeva u pretilih i osoba s prekomjernom tjelesnom težinom nego kod ispitanika s normalnim BMI ($X^2 = 9,478$; $p = 0,002$; $X^2 = 9,959$; $p = 0,001$) ali razlike između osoba s prekomjernom težinom i pretilih osoba nisu utvrđene.

Značajno više smrtnih slučajeva zabilježeno je kod ispitanika s nižim dohotkom (<400Eu / mjesečno) ($X^2 = 17,07$; $p = 0,00003$), te manje obrazovanih (<8 godina vs> 12 godina) ($X^2 = 25,61$; $p = 0,0000$). Oni koji su umrli češće su konzumirali alkohol i pušili ($X^2 = 10,028$; $p = 0,0015$; $X^2 = 20,408$; $p = 0,00006$). Povezanost pozitivne medicinske anamneze za moždani udar, infarkt miokarda, dijabetes i dislipidemiju uočeni su kod onih koji su umrli ($X^2 = 16,35$; $p = 0,0005$; $X^2 = 33,27$; $p = 0,0000$; $X^2 = 36,05$; $p = 0,0000$; $X^2 = 7,272$; $p = 0,006$).

Kardiovaskularne bolesti najčešći su uzroci smrti koji prevladavaju u žena i povezani su s poznatim anamnestičkim podacima (nekontrolirani i neliječeni povišeni tlak, anamnestički podaci o moždanom udaru i infarktu miokarda, dijabetesu, dislipidemiji), lošim načinom života (pušenje, piće, fizička neaktivnost) i socioekonomskim faktorima (obrazovanje, dohodak). Veća smrtnost od moždanog udara kod žena nego kod muškaraca bila je povezana s pretilošću, fizičkom neaktivnošću i socio-ekonomskim čimbenicima. Maskirana nekontrolirana hipertenzija (MUCH) nađena je u 22,2% bolesnika, a na kraju razdoblja praćenja bila je također povezana s većom smrtnošću ($X^2 = 2,722$; $p = 0,0009$).

Nismo uspjeli pronaći pozitivnu prediktivnu vrijednost varijabilnosti povišenog tlaka za smrtnost, vjerojatno da je razdoblje od posjeta do posjeta (2 mjeseca) bilo prekratko.

18. From LDL to lifetime risk estimation: can we see the future?

Ian Graham, Dublin, Ireland

There are many systems that estimate the risk of future atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) risk. These are: Framingham, SCORE, ASSIGN-SCORE, QRISK1 & QRISK2, PROCAM, Pooled Cohort Studies Equations, CUORE and Globorisk.

All of these risk estimation systems use similar methods. Starting with a cohort of apparently healthy persons they calculate a risk of future cardiovascular disease for a person with low levels of the major risk factors and use a proportional hazards model such as Cox or Weibull. These are regression models used to assess the association between the survival time of patients and one or more predictor variables. The predictor variables are usually age, gender, total or LDL cholesterol, blood pressure and smoking. Some include HDL cholesterol and diabetes. The effect of these on risk is calculated by deriving beta-coefficients which are essentially multipliers applied to increasing levels of the predictor variables.

These risk estimation systems have certain limitations-

1. The risk estimates are of necessity based on historic cohorts and risk factor levels and CVD mortality may have changed over time. This can be dealt with by re-calibration, a technique which adjusts for such time trends.
2. They generally cover an age range of about 40-70 years, so that risk in the young and old is not reliably estimated.
3. Estimates of lifetime risk generally start at about age 40, but which time the person has already had 40 years of exposure to risk and may have asymptomatic disease.
4. The risk estimates apply to populations or groups and the estimates applied to individuals (whose risks may be influenced by, for example, genetic factors) can be only approximate.
5. Current regression techniques cannot reliably estimate biological interaction effects between risk factors.

We have re-examined the relationships between LDL cholesterol and risk of CVD². We used the conventional Doll and Hill criteria to establish whether an association between a putative risk factor and a disease such as CVD is, beyond reasonable doubt, likely to be causal. 'Beyond reasonable doubt' implies sufficient certainty to justify clinical or public health action. We concluded that the conventional criteria were fulfilled but went further to develop a further criterion, based on Mendelian randomisation. Mendelian randomisation is based on the fact that alleles that determine, for example, LDL cholesterol levels are distributed at random in the population. Thus other factors that may confound the relationship between the variable in question and the disease should be equally distributed between those with and those without the allele under study, analogous to a randomised control trial of therapy.

The effect of the alleles or polymorphisms that determine CVD risk is small when related to conventional five year risk, but substantial when related to risk from birth over the next 50-70 years. This implies that-

1. Risk may potentially be estimated at birth or shortly thereafter.
2. An exposure to a small risk over many years may be more important than a big risk over a short period of time (fig1).
3. Further, there is the potential to estimate individual as opposed to population risk.

So does this imply that children should have genetic testing to estimate their CVD risk? And given that CVD risk is multifactorial, what about other risk factors?

It may be that the polymorphisms that determine LDL cholesterol also determine its rate of rise in childhood. If this is so, measuring LDL cholesterol at, say, age two and age six will distinguish those in who have a genetic predisposition to develop high levels of LDL cholesterol in early adult life without the necessity for genetic testing. The same may apply to blood pressure. While not turning such children into patients, their families may reasonably be advised to adopt a prudent diet, and to be especially careful to avoid, for example, smoking.

It should be clearly understood that we present concepts only. Any modelling of risk from early childhood will also necessitate modelling the additional impacts of subsequent lifestyle factors such as smoking, diet and exercise.

But maybe, just maybe, we approach being able to estimate true individual lifetime risk from childhood on as opposed to population risk starting in middle age.

18A Od LDL-a do procjene rizika tijekom cijelog života: možemo li vidjeti budućnost?

Ian Graham, Dublin, Irska

Postoje mnogi sustavi koji procjenjuju rizik od budućeg rizika od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (KVB). To su: Framingham, SCORE, ASSIGN-SCORE, QRISK1 & QRISK2, PROCAM, Pooled Cohort Studies Equations, CUORE and Globorisk.

Svi ti sustavi procjene rizika koriste slične metode. Počevši od skupine očito zdravih osoba izračunavaju rizik budućih kardiovaskularnih bolesti za osobu s niskim razinama glavnih čimbenika rizika i koriste model proporcionalnih opasnosti kao što su Cox ili Weibull. To su regresijski modeli koji se koriste za procjenu povezanosti između vremena preživljavanja bolesnika i jedne ili više prediktorskih varijabli. Prediktorske varijable su obično dob, spol, ukupni ili LDL kolesterol, krvni tlak i pušenje. Neki uključuju HDL kolesterol i šećernu bolest. Utjecaj tih rizika na rizik izračunava se izvođenjem beta koeficijenata koji su u biti multiplikatori koji se primjenjuju na povećanje razine prediktorskih varijabli.

Ovi sustavi procjene rizika imaju određena ograničenja:

1. Procjene rizika nužno se temelje na povijesnim kohortama, a razine faktora rizika i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti možda su se s vremenom promijenile. To se može riješiti ponovnom kalibracijom, tehnikom koja se prilagođava vremenskim trendovima.
2. Oni uglavnom pokrivaju raspon starosti od oko 40-70 godina, tako da se rizik za mlade i stare ne procjenjuje pouzdano.
3. Procjene životnog rizika općenito počinju otprilike u dobi od 40 godina, ali u to vrijeme osoba je već imala 40 godina izloženosti riziku i može imati asimptomatsku bolest.
4. Procjene rizika odnose se na populacije ili skupine, a procjene koje se primjenjuju na pojedince (čiji rizici mogu biti pod utjecajem, na primjer, genetskih faktora) mogu biti samo približni.
5. Postojeće tehnike regresije ne mogu pouzdano procijeniti učinke bioloških interakcija između čimbenika rizika.

Preispitali smo odnose između LDL kolesterola i rizika od KVB. Koristili smo konvencionalne Doll i Hill kriterije kako bismo utvrdili je li povezanost između pretpostavljenog faktora rizika i bolesti kao što je KVB izvan razumne sumnje vjerojatno uzročna. 'Izvan razumne sumnje' podrazumijeva dovoljnu sigurnost kako bi se opravdala klinička ili javnozdravstvena akcija. Zaključili smo da su konvencionalni kriteriji ispunjeni, ali smo išli dalje razvijati daljnje kriterije, temeljene na Mendelijevoj randomizaciji. Mendelova randomizacija temelji se na činjenici da su aleli koji određuju, na primjer, razine LDL kolesterola raspoređeni nasumce u populaciji. Prema tome, drugi čimbenici koji mogu zbuniti odnos između varijable u pitanju i bolesti trebaju biti jednako raspodijeljeni između onih s onima koji nemaju alel koji se proučava, analogno slučajnom kontrolnom ispitivanju terapije.

Učinak alela ili polimorfizama koji određuju rizik od kardiovaskularnih bolesti je mali kada je povezan s konvencionalnim petogodišnjim rizikom, ali je značajan kada je povezan s rizikom od rođenja u sljedećih 50-70 godina. To podrazumijeva da

1. Rizik se može procijeniti pri rođenju ili ubrzo nakon toga.
2. Izloženost malom riziku tijekom mnogih godina može biti važnija od izloženosti velikom riziku u kratkom vremenskom razdoblju
3. Nadalje, postoji mogućnost procjene pojedinca nasuprot riziku stanovništva.

Znači li to da bi djeca trebala imati genetsko testiranje kako bi procijenila svoj rizik od KVB? A s obzirom da je rizik od KVB multifaktorski, što je s drugim čimbenicima rizika?

19. Lipoprotein (a) as the Sword of Damocles in the Modern Era.

Marat Ezhov, Moscow, Russia

The lipoprotein(a) [Lp(a)] particle is a unique LDL-like particle in which apolipoprotein B100 (apoB100) molecule is connected by a single disulfide bond to apo(a) - apolipoprotein presented in no any other classes of lipoproteins. The Lp(a) plasma level is controlled by the *LPA* gene and mainly determined by the size of the apo(a) isoform. Current evidence-based data highlight Lp(a) as an independent cardiovascular risk factor associated with accelerated coronary atherosclerotic lesion progression, increased risk of coronary death, myocardial infarction, ischemic stroke and worsening long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting.

We have studied familial hypercholesterolemia patients and found that concentration of PCSK9 correlated only with age, statins intake, Lp(a), TC and TG levels. Correlation between Lp(a) and PCSK9 was found only in the presence of small apo(a) isoforms and was independent of statins intake. Correlation of Lp(a)-PCSK9 complex plasma concentration with TC level ($r=0.40$, $p<0.005$) was found and did not depend of apo(a) phenotype.

It was discovered that PCSK9-inhibitors could reduce Lp(a) level by 30% but mechanisms of this effect remain controversial. In the recent landmark clinical trials FOURIER and ODYSSEY OUTCOMES patients with higher concentration of Lp(a) were at increased risk of coronary and cardiovascular events independent of LDL-cholesterol concentration. Subjects with higher baseline Lp(a) concentration tended to have a greater relative and absolute outcomes risk reduction with PCSK9 inhibitor and therefore a lower number needed to treat.

Specific Lp(a) apheresis developed by our group resulted in a decrease of Lp(a) level by up to 70-80% immediately after a procedure. The results of studies with specific Lp(a) apheresis provide an evidence for Lp(a) as a factor for atherosclerosis progression. Second generation antisense oligonucleotides inhibiting apo(a) mRNA translation was successfully tested in a phase I and II studies. This drug allows to decrease Lp(a) concentration by 86% with minimal effects on other lipoproteins. Further large trials are essential to prove the usefulness of sole and substantial Lp(a) level reduction for cardiovascular outcomes prevention.

19A Lipoprotein(a) kao Damoklov mač našeg vremena.

Marat Ezhov, Moskva, Rusija

Čestica lipoproteina (a) [Lp (a)] je jedinstvena čestica slična LDL-u, u kojoj je molekula apolipoproteina B100 (apoB100) povezana s jednom disulfidnom vezom s apo (a) - apolipoproteinom koji nije prisutan u drugim klasama lipoproteina. Razina Lp (a) u plazmi kontrolira se LPA genom i uglavnom se određuje veličinom apo (a) izoforme. Trenutni podaci temeljeni na dokazima naglašavaju Lp (a) kao neovisni kardiovaskularni čimbenik rizika povezan s ubrzanom progresijom koronarne aterosklerotične lezije, povećanim rizikom od koronarne smrti, infarktom miokarda, ishemijskim moždanim udarom i pogoršanjem dugoročnih kardiovaskularnih ishoda nakon aortokoronarnog premoštenja.

Proučavali smo bolesnike s porodičnom hiperkolesterolemijom i utvrdili da je koncentracija PCSK9 povezana samo s dobi, unosom statina, razinama Lp (a), TC i TG. Korelacija između Lp (a) i PCSK9 pronađena je samo u prisutnosti malih apo (a) izoformi i neovisna je o unosu statina. Utvrđena je korelacija koncentracije Lp (a) -PCSK9 u plazmi s razinom TC ($r = 0,40$, $p < 0,005$) i nije ovisila o apo (a) fenotipu.

Otkriveno je da inhibitori PCSK9 mogu smanjiti razinu Lp (a) za 30%, ali mehanizmi tog učinka ostaju kontroverzni. U nedavnim kliničkim ispitivanjima FOURIER i ODYSSEY OUTCOMES bolesnici s višom koncentracijom Lp (a) imali su povećani rizik od koronarnih i kardiovaskularnih događaja neovisno o koncentraciji LDL-kolesterola. Ispitanici s višom koncentracijom Lp (a) u početnoj liniji imali su veće smanjenje rizika relativnog i apsolutnog ishoda s inhibitorom PCSK9 i stoga manjim brojem potrebnih za liječenje.

Specifična Lp (a) afereza koju je razvila naša skupina rezultirala je smanjenjem razine Lp (a) do 70-80% odmah nakon zahvata. Rezultati studija s specifičnom Lp (a) aferezom pružaju dokaze da je Lp (a) faktor progresije ateroskleroze. Druga generacija antisense oligonukleotida koji inhibira apo (a) translaciju mRNA uspješno je testirana u studijama faze I i II. Ovaj lijek omogućuje smanjenje koncentracije Lp (a) za 86% uz minimalne učinke na druge lipoproteine. Daljnje velike studije bitne su za dokazivanje korisnosti smanjenja razine Lp (a) i kardiovaskularnih ishoda.

20. Lp (a): Causality for ASCVD and emerging therapies

Alexandros Tselepis, Ioannina, Greece, EAS

Lipoprotein(a) [Lp(a)] consists of a low-density lipoprotein (LDL)-like particle to which a plasminogen-like glycoprotein, apolipoprotein(a) [apo(a)], is linked by a single disulfide bond. Apo(a) is highly polymorphic and it is encoded by the *LPA* gene. Plasma Lp(a) levels vary widely among individuals, and are primarily genetically determined by variation in the *LPA* gene.

Lp(a) promotes atherosclerosis at high plasma levels. Lp(a) is proatherogenic because of its LDL moiety and through additional mechanisms mediated by apo(a). A key role in the proatherogenic activities of Lp(a) may be played by its content of oxidized phospholipids (OxPL). Clinical studies support the hypothesis that the risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) associated with Lp(a) is at least partially driven by its OxPL content. Data from epidemiological databases, mendelian randomization studies, and genome-wide association studies support the role of Lp(a) as a causal risk factor for ASCVD and link Lp(a) levels to cardiovascular events. Epidemiological studies suggest a log-linear relationship between circulating Lp(a) levels and the risk of ASCVD that is independent of other lipid measures and conventional risk factors. Mendelian randomization studies demonstrate a causal, multivariable-adjusted, linear association between genetically determined Lp(a) levels and ASCVD risk. Finally, genome-wide association studies show that the *LPA* variants are strongly associated with increased Lp(a) levels, and higher ASCVD risk. Therefore, Lp(a) is a potential target for reducing ASCVD risk. Currently, the reduction of Lp(a) plasma levels is achieved by lipid apheresis as well as by the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, which besides lowering LDL cholesterol, also reduce Lp(a) by 20 to 30%. Importantly, the secondary prevention studies with the PCSK9 inhibitors, evolocumab (FOURIER) and alirocumab (ODYSSEY OUTCOMES) demonstrated that the decrease of Lp(a) is associated with a reduction of cardiovascular events. The highest reductions in Lp(a) levels are observed with the use of the specific antisense oligonucleotide IONIS-APO(a)-L_{Rx} directed toward apo(a). In phase 1 and 2 trials, this antisense therapy specifically lowers Lp(a) levels by up to 90%. The results of phase 3 outcome studies using this antisense therapy, are necessary to firmly establish whether elevated Lp(a) is a causal risk factor for ASCVD.

20A Lp(a) kao uzrok KVB i nove terapije.

Alexandros Tselepis, Ioannina, Grčka, EAS

Lipoprotein (a) [Lp (a)] sastoji se od čestice slične lipoproteinima niske gustoće (LDL) na koju je plazminogen-sličan glikoprotein, apolipoprotein (a) [apo (a)] povezan s jednom disulfidnom vezom. Apo (a) je visoko polimorfan i kodira ga LPA gen. Razine plazme Lp (a) uvelike variraju među pojedincima i prvenstveno su genetski određene varijacijom u LPA genu.

Lp (a) potiče aterosklerozu pri visokim razinama u plazmi. Lp (a) djeluje proaterogeni zbog svoje LDL skupine i kroz dodatne mehanizme posredovane apo (a). Ključnu ulogu u proaterogenim aktivnostima Lp (a) može odigrati njegov sadržaj oksidiranih fosfolipida (OxPL). Kliničke studije potvrđuju hipotezu da je rizik od KVB povezan s Lp (a) barem djelomično potaknut njegovim OxPL sadržajem. Podaci iz epidemioloških baza podataka, mendelske randomizacijske studije i genomske asocijacijske studije podupiru ulogu Lp (a) kao kauzalnog faktora rizika za KVB i povezuju razine Lp (a) s kardiovaskularnim događajima. Epidemiološke studije ukazuju na log-linearnu vezu između razina Lp (a) u plazmi i rizika od KVB koji je neovisan o drugim lipidima i konvencionalnim rizičnim čimbenicima. Mendelove randomizirane studije pokazuju uzročno, multivarijabilnu, linearnu povezanost između genetski određenih razina Lp (a) i rizika KVB. Konačno, studije asocijacije na genoma pokazuju da su varijante LPA snažno povezane s povećanim razinama Lp (a) i većim rizikom za KVB. Stoga je Lp (a) potencijalna meta za smanjenje rizika od KVB. Trenutno, smanjenje razine Lp (a) u plazmi postiže se aferezom lipida kao i inhibitorima proproteina konvertaze subtilisin / kexin tip 9 (PCSK9), koji osim snižavanja LDL kolesterola, također smanjuju Lp (a) za 20 do 30% . Važno je da su studije sekundarne prevencije s inhibitorima PCSK9, evolocumabom (FOURIER) i alirocumabom (ODYSSEY OUTCOMES) pokazale da je smanjenje Lp (a) povezano sa smanjenjem kardiovaskularnih događaja. Najveća smanjenja u razinama Lp (a) opažena su uporabom specifičnog antisense oligonukleotida IONIS-APO (a) -LRx usmjerenog prema apo (a). U kliničkim istraživanjima faze 1 i 2, ova antisens terapija posebno snižava razine Lp (a) do 90%. Rezultati ispitivanja ishoda faze 3 korištenjem ove antisens terapije neophodni su za čvrsto utvrđivanje je li povišeni Lp (a) uzročni čimbenik rizika za KVB.

21. Current and Future Role of Imaging in CV Prevention and Management

Lale Tokgozoglu, Ankara, Turkey EAS

Identification of patients at risk of having a cardiovascular event while still in the asymptomatic phase is important. Instead of trying to determine the vascular age of the patient from the risk factor profile, imaging the artery itself gives more information about the vascular age and the presence of subclinical atherosclerosis. There are several different imaging methods to detect subclinical atherosclerosis: Ultrasound of the carotid arteries, abdominal aorta and femoral arteries, computerised tomography, MRI, PET, Ankle-brachial index, and invasive methods such as intravascular ultrasound, OCT, NIR Spectroscopy or a combination of these techniques can be used.

Because it is noninvasive, involves no radiation and it is relatively cheap ultrasound imaging of the arteries has been used in several studies. Detecting plaque by ultrasound in the superficial arteries can provide better risk prediction than IMT alone. In the ARIC study, 13,145 patients were imaged with carotid US. Presence of plaque in the risk prediction model reclassified over 10% of individuals into the higher risk category beyond the levels of carotid intima-media thickness (CIMT) and traditional risk factors. There was a stepwise increase in coronary events in those with carotid plaque and higher cIMT values. Another landmark study was the HRP-BioImage study evaluating imaging-based biomarkers that directly quantify atherosclerosis in different vascular beds performed in a single cohort and seeking to identify imaging biomarkers that predict 3 year atherothrombotic events. The BioImage Study enrolled 5,808 asymptomatic U.S. adults (mean age: 69 years, 56.5% female) in a prospective cohort evaluating the role of vascular imaging on cardiovascular risk prediction. Major cardiac events increased with increasing calcium scores and carotid plaque burden. Net reclassification significantly improved with either cPB or CAC. Subclinical atherosclerosis was highly prevalent in 60 % of participants and seen even in those with low risk categories. The more recent PESA study evaluated 3860 participants with a mean age of 45.8 years and explored bilateral carotid and femoral territories with 3D ultrasound to quantify the plaque burden. Plaque burden correlated strongly with risk factors. 60 % of the participants had subclinical atherosclerosis.

Calcium scoring is another noninvasive method to detect subclinical atherosclerosis by CT. Agatston score analyses calcium score and plaque burden objectively, quickly and with minimal interinstitutional variation. The early MESA Study showed that calcium score predicts the cumulative incidence of coronary events. Patients with a score over 300 were the ones most at risk. Recently the 10 year follow up of MESA was published showing independent and strong association with events regardless of age, gender or race. Ca scoring has been shown to reclassify risk over traditional models.

CT angiography involves radiation and contrast injection, but gives us high resolution images of the coronary tree. CT can accurately detect plaques and has been shown to have a high negative predictive value. The CONFIRM Trial in 24775 patients without known coronary disease showed

that the survival rates were high in those with normal CT, lower in those with nonobstructive disease and lowest in those with obstructive disease in 3 years. More sensitive detector technologies are decreasing radiation and image resolution.

MRI of the carotid, coronary arteries and aorta can detect subclinical atherosclerosis. It is noninvasive, with no radiation exposure to the patient. MRI identifies plaque content and can show vulnerability parameters such as lipid content, calcium, and presence of thrombus. It performs best for large or static arteries, the mobile coronaries are more difficult to image. MRI can be performed only in specialised centers is expensive and can not be used for screening.

However, seeing the plaque by morphological imaging does not show us the plaque characteristics while biologic imaging can. MRI, PET and hybrid methods can help us image vulnerability noninvasively. Tracers to detect inflammation, microcalcification and angiogenesis are present. However, they can be performed only in specialised centers, need experienced staff and are expensive. Lack of outcome data on imaging the vulnerable plaque limits its use to research and is not recommended for clinical purposes. Invasive techniques also show plaque. IVUS is the gold standard for subclinical AS and anatomy of the vessel wall. OCT and near infrared Spectroscopy show both plaque structure and composition.

As for the current clinical applicability of imaging for risk determination, the 2016 ESC/EAS Prevention Guidelines recommend only calcium scoring and carotid ultrasound for imaging as a Class IIb recommendation. Lack of RCT and cost effectiveness are the major limitations for not having a greater class of recommendation.

21A. Slikovne tehnike kardiovaskularnih aterosklerotskih bolesti za procjenu rizika.

Lale Tokozoglu, Ankara, Turska EAS

Važno je identificirati bolesnike s rizikom od kardiovaskularnog događaja dok su još u asimptomatskoj fazi. Umjesto pokušaja određivanja vaskularne starosti bolesnika iz profila faktora rizika, prikazivanje same arterije daje više informacija o vaskularnoj dobi i prisutnosti subkliničke ateroskleroze. Postoji nekoliko različitih slikovnih metoda za otkrivanje subkliničke ateroskleroze: Ultrazvuk karotidne arterije, abdominalne aorte i femoralnih arterija, CT, MRI, PET, pedobrahijalni indeks (AB) i invazivne metode kao što su intravaskularni ultrazvuk, OCT, NIR spektroskopija ili kombinacija tih tehnika.

Ultrazvučno snimanje arterija korišteno je u nekoliko studija budući da je neinvazivno, ne uključuje zračenje i relativno jeftino. Otkrivanje plaka ultrazvukom u površinskim arterijama može osigurati bolju prognozu rizika od same IMT (debljina intima-media). U ARIC studiji, 13.145 bolesnika učini se UZ karotida. Prisutnost plaka u modelu predviđanja rizika reklasificirala je više od 10% pojedinaca u kategoriju visokog rizika izvan razine debljine intime-medija karotide (CIMT) i tradicionalnih čimbenika rizika. Postupno je povećan broj koronarnih događaja u onih s karotidnim plakom i višim CIMT vrijednostima. Još jedna značajna studija bila je studija HRP-BioImage koja procjenjuje biomarkere temeljene na slikovnim metodama koji izravno kvantificiraju aterosklozu u različitim vaskularnim razredima koja se izvode u jednoj kohorti i traže identificiranje biomarkera koji predviđaju trogodišnje aterotrombotičke događaje. BioImage studija uključila je 5,808 asimptomatskih odraslih iz SAD-a (srednja dob: 69 godina, 56,5% žena) u prospektivnoj kohorti koja procjenjuje ulogu vaskularnih slikovnih metoda na predviđanje kardiovaskularnog rizika. Veliki kardijalni događaji povećali su se s povećanjem *calcium scorea* i opterećenja karotidnog plaka. Neto reklasifikacija značajno je poboljšana s cPB-om ili CAC-om. Subklinička ateroskleroza bila je vrlo prevalentna u 60% sudionika i bila je vidljiva čak i kod onih s niskim rizičnim kategorijama. Novija PESA studija procjenjivala je 3860 sudionika prosječne dobi od 45,8 godina i istraživala bilateralna karotidna i femoralna područja s 3D ultrazvukom kako bi kvantificirala opterećenje plakom. Opterećenje plakovima snažno je povezano s čimbenicima rizika, 60% ispitanika imalo je subkliničku aterosklozu.

Ocjenjivanje *calcium scorea* CT-om je još jedna neinvazivna metoda za otkrivanje subkliničke ateroskleroze. Agatstonova ocjena objektivno, brzo i uz minimalne međuinstitucionalne varijacije analizira stupanj kalcifikacije i opterećenje plakom. Rana studija MESA pokazala je da stupanj kalcifikacije predviđa kumulativnu učestalost koronarnih događaja. Bolesnika s ocjenom preko 300 bili su najrizičniji. Nedavno

je objavljeno desetogodišnje praćenje MESA-e koje pokazuje neovisnu i snažnu povezanost s događajima bez obzira na dob, spol ili rasu. Pokazalo se da stupanj kalcifikacije rekvalificira rizik u odnosu na tradicionalne modele.

CT angiografija uključuje zračenje i intravenski kontrast, ali nam daje slike visoke rezolucije koronarnog stabla. CT može točno detektirati plakove i pokazano je da ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost. Ispitivanje CONFIRM u 24775 bolesnika bez poznate koronarne bolesti pokazalo je da su stope preživljavanja bile visoke u onih s normalnim CT-om, manje kod onih s neobstruktivnom bolešću, a najniže u onih s opstruktivnom bolešću u 3 godine. Osjetljivije tehnologije detekcije smanjuju zračenje i rezoluciju slike.

MRI karotide, koronarne arterije i aorte mogu otkriti subkličku aterosklerozu. Neinvazivna je, bez izlaganja bolesnika radijaciji. MRI identificira sadržaj plaka i može pokazati parametre ranjivosti kao što su sadržaj lipida, kalcija i prisutnost tromba. Najbolje je za velike ili statične arterije, teže prikazuje mobilne koronarne arterije. MRI se može izvoditi samo u specijaliziranim centrima i to je skupo i ne može se koristiti za probir.

Međutim, prikazivanje plaka morfološkim slikovnim metodama ne pokazuje karakteristike plaka jednako dobro kao biološke slikovne metode. MRI, PET i hibridne metode mogu nam pomoći prikazati neinvazivno ranjivost stijenke/plaka. Prisutni su pokazatelji za detekciju upale, mikrokalifikacije i angiogeneze. Međutim, oni se mogu izvoditi samo u specijaliziranim centrima, trebaju iskusno osoblje i skupi su. Nedostatak ishodnih podataka o prikazivanju ranjivog plaka ograničava njegovu uporabu na istraživanje i ne preporučuje se za kliničke svrhe. IVUZ je zlatni standard za subkličku AS i anatomiju stijenke krvnih žila. OCT i *Near infrared Spectroscopy* pokazuju strukturu i sastav plaka.

Što se tiče trenutne kliničke primjenjivosti slikovnih metoda za određivanje rizika, smjernice ESC / EAS za 2016. preporučuju samo ocjenjivanje *calcium scoring* i ultrazvuk karotida za snimanje kao preporuku klase IIb. Nedostatak RCT-a i isplativosti glavna su ograničenja za nedostatak veće preporuke.

22. Integration of primary and secondary cardiovascular prevention - crossing paths and implementation feasibility

Zlatko Fras, Ljubljana, Slovenia

Background. Despite the cardiovascular diseases (CVD) mortality decreased by more than 50% during the past three decades, CVD remain the most common causes of illness and death in Slovenia. It is known for years that on average approx. 6% of the adult population above the age of 19, and 23.7% of those over 65, suffer from a manifest atherosclerotic vascular disease (ASVD). Such a situation calls not only continuously to modernize the clinical CVD medicine practice, but also to invest much more also into preventative programs and practice.

Cardiovascular health promotion and primary CVD prevention. The nationally coordinated and previously installed health promotion campaigns should be encouraged to remain the cornerstone at all levels, and the same stays valid for the nationwide primary CVD prevention programme, in which more than 1.1 million screening visits in adults were performed, and more than 500.000 participants were provided the therapeutic lifestyle change (TLC) counselling, either in the form of workshops for groups or individually. All these efforts resulted in almost 40% decrease in premature CVD mortality during past 15 years.

As for the (life-long) **secondary CVD prevention**, the nationwide network of facilities providing universally accessible out-patient cardiac rehabilitation and (multidisciplinary) secondary CVD prevention services is in development. These units started to be organized at the **secondary care level**, joined to each of the regional hospitals caring for patients with myocardial infarction (MI). A model of **shared care of patients post-MI** was agreed. It perfectly fits into the **primary health care** network of already well-functioning “Health Promotion Centers” (performing workshops and other types of TLC counselling, being active from 2003) and nurse-led, so-called “reference clinics”, dealing with prevention and monitoring of patients with stable chronic conditions (being gradually opened/organized from 2012). The quality assurance activities are envisaged to operate also through the full operation of the National Registry of Patients with CVD, which is to complement the existing National Registry of Individuals at high CVD risk. In addition to the care offered by the public health care system providers, the project encompasses also the provision of (life-long) services performed within the network of units of the National (patients) Association of Coronary Clubs.

The future - remaining challenges. The best way to encircle the comprehensive approach to the entire span of CVD prevention in Slovenia is fully to implement the described comprehensive and systematic, **integrated national program on CVD prevention**. It was developed and endorsed by the profession organized within the strategic alliance at the national level –the National Forum on CVD prevention, being led and coordinated by the Slovenian Society of Cardiology – where almost all relevant institutions and scientific/professional societies are represented.

22A Integracija primarne i sekundarne kardiovaskularne prevencije – dodirne točke i mogućnost provedbe

Zlatko Fras, Ljubljana, Slovenija

Pozadina. Unatoč što se smrtnost od kardiovaskularnih bolesti (KVB) smanjila za više od 50% tijekom posljednja tri desetljeća, KVB ostaju najčešći uzroci bolesti i smrti u Sloveniji. Poznato je godinama da u prosjeku 6% odrasle populacije starije od 19 godina i 23,7% starijih od 65 godina pate od manifestne aterosklerotične vaskularne bolesti (ASVD). Takva situacija zahtijeva ne samo kontinuirano unaprjeđenje kliničke prakse, KV lijekova, nego i mnogo više ulaganja u preventivne programe i prakse.

Promicanje kardiovaskularnog zdravlja i primarna prevencija kardiovaskularnih bolesti. Nacionalno koordinirane i prethodno instalirane kampanje za promicanje zdravlja trebale bi biti potaknute da postanu kamen temeljac na svim razinama, a isto vrijedi i za primarni program prevencije kardiovaskularnih bolesti u cijeloj zemlji, u kojem je provedeno više od 1,1 milijun probnih posjeta kod odraslih osoba, a više 500.000 sudionika dobilo je savjetovanje o terapijskoj promjeni načina života (TLC), bilo u obliku grupnih radionica ili pojedinačno. Svi ovi napori rezultirali su smanjenjem smrtnosti od skoro 40% u posljednjih 15 godina.

Što se tiče (cjeloživotne) **sekundarne prevencije KVB**, u razvoju je nacionalna mreža ustanova koje pružaju univerzalno dostupnu ambulantnu kardijalnu rehabilitaciju i (multidisciplinarne) usluge sekundarne prevencije KVB. Te su se jedinice počele organizirati na razini **sekundarne zaštite**, pridružile su se svakoj od regionalnih bolnica koje skrbe za bolesnike s infarktom miokarda (IM). Dogovoren je model **zajedničke skrbi za bolesnike nakon IM-a**. Savršeno se uklapa u mrežu primarne zdravstvene zaštite već dobro funkcionirajućih „Centara za promicanje zdravlja“ (koji izvide radionice i druge vrste TLC savjetovanja, aktivni su od 2003. godine) i takozvane „referentne klinike“ koje vode medicinske sestre, koje se bave prevencijom i praćenje bolesnika sa stabilnim kroničnim stanjima (postupno se otvara / organizira od 2012.). Aktivnosti osiguranja kvalitete predviđene su za rad i kroz potpuno funkcioniranje Nacionalnog registra bolesnika s KVB, čime se dopunjuje postojeći Nacionalni registar osoba s visokim rizikom KVB. Uz skrb koju pružaju pružatelji sustava javnog zdravstva, projekt obuhvaća i pružanje (cjeloživotnih) usluga koje se obavljaju unutar mreže jedinica Nacionalne udruge koronarnih klubova.

Budućnost - preostali izazovi. Najbolji način zaokruživanja sveobuhvatnog pristupa cjelokupnom opsegu prevencije KVB u Sloveniji je u potpunosti provedba opisanog sveobuhvatnog i sustavnog, **integriranog nacionalnog programa prevencije KVB**. Razvio se i potvrdio od struke, organiziranog u okviru strateškog saveza na nacionalnoj razini - Nacionalni forum za prevenciju KVB-a, koju vodi i koordinira Slovensko kardiološko društvo - gdje su zastupljene gotovo sve relevantne institucije i znanstvena / stručna društva.

23. Kako poboljšati prevenciju srčano-žilnih bolesti u Hrvatskoj

How to improve prevention of cardiovascular diseases in Croatia

Luka Zaputović, Rijeka

U razdoblju od 1991. do 2017. godine u Hrvatskoj je godišnje bilo 50 000 - 55 000 smrtnih ishoda. Očekivano trajanje života je raslo (2016. godine je za muškarce iznosilo 75,0 godina, za žene 81,3 godine), ali je još uvijek ispod prosjeka EU. Vodeći uzroci smrti u svijetu u istoj su godini bile srčano-žilne bolesti (32,3%), zatim maligne bolesti (16,3%), bolesti respiracijskog sustava (6,5%) i dijabetes (5,8%). Vodeći uzrok smrti u Hrvatskoj također su bile bolesti srčano-žilnog sustava, s udjelom u ukupnoj smrtnosti za oba spola od 45% (u muškaraca 39,7%, a u žena 50,1%). S 326 kardiovaskularne smrti na 100 000 stanovnika Hrvatska je slabija od zemalja zapadne i sjeverne Europe, a bolja od istočnoeuropskih zemalja. Vrlo je važno unaprijediti naše zdravstvene pokazatelje i približiti se uspješnijim zemljama zapada i sjevera Europe. Stoga je potrebno pozitivno djelovati na vodeće preventabilne čimbenike srčano-žilnog rizika i uzroke smrti: arterijsku hipertenziju, pušenje, dijabetes, debljinu i povišen LDL-kolesterol. Brojna istraživanja u više zemalja Europe i svijeta pokazala su da prevencija ima jednaku ili čak veću važnost od vrhunskih suvremenih metoda liječenja u smanjenju koronarne smrtnosti (tzv. IMPACT model).

Europske smjernice za prevenciju srčano-žilnih bolesti iz 2016. godine temelje se na konceptu ukupnog individualnog kardiovaskularnog rizika i razlikuju četiri stupnja rizika: nizak, umjeren, visok i vrlo visok rizik. Takav pristup ne postavlja oštru granicu između primarne i sekundarne prevencije. Smjernice ističu važnost optimalne kontrole svih čimbenika rizika i postizanje ciljnih vrijednosti na temelju znanstvenih dokaza, izvedenih iz rezultata brojnih istraživanja i meta-analiza. U svjetlu spomenutih smjernica Europskog kardiološkog društva, potrebno je promicati zdrav način života (izbjegavanje pušenja i izlaganja duhanskom dimu, zdravu prehranu mediteranskog tipa, redovitu tjelesnu aktivnost, održavanje normalne tjelesne težine), postizanje ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka i LDL-kolesterola te dobru regulaciju dijabetesa. Važno je sustavno provoditi organiziranu edukaciju i ciljane programe u suzbijanju rastuće epidemije debljine, posebno u djece i mladih. Najpoznatiji SCORE sustav procjene srčano-žilnog rizika prepoznaje tri vodeća promjenljiva čimbenika rizika: pušenje, visinu sistoličkog tlaka i kolesterola. Osmišljeno suzbijanje pušenja duhana, primjena novih europskih smjernica za arterijsku hipertenziju i novih lijekova za snizivanje LDL-kolesterola (PCSK9 inhibitora), liječenje debljine i dijabetesa novim skupinama lijekova (GLP-1 agonistima, SGLT2 inhibitorima), mogu značajno poboljšati prevenciju srčano-žilnih bolesti u Hrvatskoj.

24. Prehrana kod kardiovaskularnih bolesti - istine i kontroverze

Diet in cardiovascular diseases - truth and controversy

Eva Pavić, Zagreb

Unazad nekoliko desetljeća, naglasak na pravilnu i uravnoteženu prehranu ovisno o stanju dio je smjernica u prevenciji i liječenju svih vodećih svjetskih i europskih relevantnih stručnih društva. Europsko kardiološko društvo i Europsko društvo za aterosklerozu u trenutno važećim smjericama naglašavaju da postoje čvrsti dokazi o utjecaju prehrane na razvoj aterogeneze na temelju niza provedenih opservacijskih istraživanja o učinku pojedine hrane na lipidni profil. Optimalne prehrabene navike, za koje je dokazano da za 1/3 smanjuju rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti, karakterizira visok unos voća i povrća, orašastih plodova, sjemenki, leguminoza, nemasnog mesa, ribe i peradi, umjeren unos mliječnih proizvoda te biljnih ulja koje imaju povoljan utjecaj na kardiovaskularni sustav. S druge naglašava se važnost niskog unosa rafiniranih ugljikohidrata, dodanog šećera, trans masnih kiselina, zaslađenih napitaka te mesnih prerađevina. Kao najbolji načini prehrane koji objedinjuju sve navedeno pokazale su Mediteranska i DASH prehrana (engl. Dietary Approaches to Stop Hypertension). Znanstveno je dokazano za oba načina prehrane da je ključna sinergija između hrane. Zahvaljujući korisnim učincima različitih bioaktivnih nutrijenata stvara se veza između različitih molekularnih mehanizama koji svojim međusobnim djelovanjem mogu doprinijeti pozitivnom utjecaju na kardiovaskularne čimbenike. Problem današnjice je izloženost bolesnika nizu informacija o „čarobnoj“ hrani, „čarobnim“ hit dijetama i dodacima prehrani za koje se tvrdi da mogu smanjiti rizik od razvoja kroničnih nezaraznih bolesti, pomoći u snižavanju tjelesne mase ili usporiti starenje. Usprkos tome što za većinu tih dijeta odnosno hrane postoje slabi ili nikakvi znanstveni dokazi, zbog lake dostupnosti informacija danas je teško prosuditi istinitost o učinkovitosti pojedinog načina prehrane ili vrste hrane. Upravo iz toga razloga cilj ovog predavanja je prikazati koje su trenutno aktualne prehrabene kontroverze te kako znati prosuditi što je dobro, a što ne u prevenciji i liječenju ateroskleroze.

25. Životni stil i prevencija moždanog udara

Stroke prevention- focus on lifestyle modification

Vida Demarin, Zagreb

Nakon objavljenih rezultata dvije velike međunarodne studije, Global Burden of Stroke in 188 countries (The Lancet Neurology 2016.) i INTERSTROKE study (The Lancet 2010. I 2016.), jasno se nameće potreba bitno aktivnijeg pristupa prevenciji moždanog udara. Rezultati navedenih studija, naime, pokazuju da 90% moždanih udara nastaju kao posljedica faktora rizika na koje se može utjecati. U području primarne i sekundarne prevencije moždanog udara tijekom proteklih godina ponovno se ističe važnost primjene antiagregacijske i antikoagulantne terapije u indiciranim slučajevima, kao i važnost promjene životnog stila uz otkrivanje i liječenje čimbenika rizika, u prvom redu arterijske hipertenzije, dijabetes melitusa, hiperlipidemije, srčanih oboljenja, pušenja, prekomjernog pijenja alkoholnih pića i stresa, da spomenemo samo one najčešće. Rezultati INTERSTROKE studije ukazuju na 10 potencijalno uklonjivih čimbenika rizika, stoga je neophodno otkriti ih i držati pod kontrolom. Rezultati velikih studija pokazuju važnost prehrane, s naglaskom na mediteransku prehranu (PREDIMED Study, R Estruch, NEJM 2013.i 2018., Gardner H et al. Am.J.Clin.Nutr.2011.), važnost voća i povrća u prehrani (He FJ et al. The Lancet 2006., Yan Qu et al. Stroke, 2014.), te redovitu tjelesnu aktivnost (Finger Study, The Lancet 2015., McDonnell M, Stroke 2013., Howard V et al., Stroke 2015., AHA/ASA Guidelines for Primary Prevention of Stroke, Stroke 2014.). Važnost stresa u nastanku moždanog udara, sustavno se istražuje s naglaskom na potrebu aktiviranja mehanizma obrane (Booth J et al BMC Neurol 2015., Bergh C et al. BMJ Neurol.2014., Levine GN et al. JAMA 2017.). Neuroprotektivni aspekti sna također su u fokusu preventivnih programa (Eugene AR, Masiak J MEDtube Sci 2015). Najnovije su preporuke modifikacije životnog stila AHA/ASA-e, s naglaskom na prestanak pušenja i kontrolu tjelesne težine, uz već spomenutu zdravu prehranu i redovitu tjelesnu aktivnost (Boehme A et al Circ Res 2017).

26. Early cardiac signs and symptoms of Fabry disease – cardiology and stroke diagnosis

Josef Marek, Prague, Czech Republic

Anderson-Fabry disease is an X-linked lysosomal storage disease caused by mutations in the α -galactosidase gene. This leads to globotriaosylceramide accumulation with multisystemic involvement of vessels, heart, kidney, nerve system, skin, eye and gastrointestinal tract. Gastrointestinal involvement, hypohidrosis and neuropathic pain can severely affect quality of life. On the other hand, disease of kidneys, heart and CNS shorten patient survival. Most severe manifestations are usually observed in hemizygous males, while presentation in females is variable due to different X-chromosome inactivation.

Classical cardiac presentation consists of myocardial hypertrophy, left ventricular posterolateral scarring and conduction abnormalities. Extensive scarring and life-threatening ventricular arrhythmia is a late presentation. Valvular involvement and coronary artery disease is occasionally clinically significant. Stroke is the most severe neurological presentation, caused both by Fabry vasculopathy and by cardioembolic sources. Both cortical large-vessel and subcortical small-vessel strokes are common. Stroke can often be a first serious complication of Fabry disease. Cardiovascular mortality is now the leading cause of death in patients with Fabry disease. Kidney disease manifests with proteinuria and progressive loss of renal function with common need for renal transplant.

Due to multisystemic nature of the disease and treatment possibility, screening programs in high risk patients, including hypertrophic cardiomyopathy, conduction disease, stroke and kidney disease have been conducted.

Specific enzyme replacement therapy is available and has favorable effects on disease progression. New treatment modalities including chaperones and gene therapy are emerging for selected patients.

26A. Rani srčani znakovi i simptomi Fabryeve bolesti - kardiologija i dijagnostika moždanog udara

Josef Marek, Prag, Češka Republika

Anderson-Fabry-ova bolest je X-vezana lizosomalna bolest nakupljanja koja je uzrokovana mutacijama u genu α -galaktozidaze. To dovodi do nakupljanja globotriosilceramida s multisistemskim zahvaćanjem krvnih žila, srca, bubrega, živčanog sustava, kože, oka i probavnog trakta. Zahvaćanje gastrointestinalnog sustava, hipohidroza i neuropatska bol mogu ozbiljno utjecati na kvalitetu života. S druge strane, bolest bubrega, srca i CNS-a skraćuje preživljavanje bolesnika. Najviše teških manifestacija obično se javljaju kod homozigotnih muškaraca, dok je prezentacija kod žena različita zbog različite inaktivacije X-kromosoma.

Klasična kardiološka prezentacija sastoji se od hipertrofije miokarda, posterolateralnih ožiljaka lijeve klijetke i abnormalnosti provođenja. Opsežni ožiljci i životno opasna ventrikularna aritmija kasna su prezentacija. Valvularne bolesti i bolest koronarnih arterija povremeno su klinički značajne. Moždani udar je najteža neurološka prezentacija, uzrokovana Fabryjevom vaskulopatijom i kardioemboličkim izvorima. Česti su i moždani udari kortikalnog velikog i subkortikalnog malog krvotoka. Moždani udar često može biti prva ozbiljna komplikacija Fabryjeve bolesti. Kardiovaskularna smrtnost je sada vodeći uzrok smrti u bolesnika s Fabryjevom bolešću. Bolest bubrega se manifestira proteinurijom i progresivnim gubitkom bubrežne funkcije s čestom potrebom za transplantacijom bubrega.

Zbog multisistemske prirode bolesti i potencijala liječenja, provedeni su programi probira u visokorizičnih bolesnika, uključujući hipertrofičnu kardiomiopatiju, bolesti provođenja, moždani udar i bolest bubrega.

Dostupna je specifična enzimaska nadomjesna terapija koja povoljno djeluje na napredovanje bolesti. Novi modaliteti liječenja, uključujući šaperone i gensku terapiju, pojavljuju se za odabrane bolesnike.

Poster

Šećerna bolest, pretilost i metabolički sindrom

Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest

Dislipidemije u odraslih i djece i njihovo liječenje

Hipertenzija

Šećerna bolest, pretilost i metabolički sindrom

27. Evaulacija gubitka na tjelesnoj masi šest mjeseci nakon uključivanja u program dnevne bolnice za liječenje pretilosti

Zrinka Šmuljić, Martina Matovinović, Maja Baretić, Eva Pavić, Sandra Bival, Valentina Uroić – Zagreb, Hrvatska

Uvod Zbog svojega negativnog utjecaja na strukturu i funkciju srčano- žilnog sustava i negativnog učinka na različite rizične faktore za obolijevanje od srčano-žilnih bolesti, pretilost se smatra jednim od glavnih uzročnika za razvoj srčano-žilnih bolesti. Prema posljednjim podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, 57,4% Hrvata ima prekomjernu tjelesnu masu, od čega je 18,7 % pretilo. Prema smjernicama ACC, AHA i TOS klinički značajno poboljšanje zdravstvenog stanja bilježi se kod gubitka tjelesne mase od 2-5%.

Cilj ovog rada je prikazati rezultate gubitka tjelesne mase tijekom prvih 6 mjeseci liječenja pretilosti u Endokrinološkoj dnevnoj bolnici Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Metode Program liječenja pretilosti kroz Dnevnu bolnicu traje 5 dana i uključuje grupu pretilih pacijenata sa razvijenim komorbiditetima poput poremećaja u radu srčano-žilnog sustava, reproduktivnog sustava, neurološkog sustava, poremećaja spavanja ili mokrenja. Uz edukaciju o pravilnoj prehrani s naglaskom na Mediteransko- redukcijski način prehrane, naglasak se stavlja se na tjelesnu aktivnost i bihevioralnu modifikaciju načina života. Kontinuirano praćenje pacijenata postiže se redovitim mjesečnim kontrolama tjelesne mase, sastava tijela, krvnog tlaka, fizičkih sposobnosti i rada srčano-žilnog sustava.

Rezultati Analizirano je 166 pretilih bolesnika, 44 muškarca i 122 žene koji su praćeni tijekom 6 mjeseci. Ukupna prosječna tjelesna masa bolesnika na početku bila je 135,6 kg, a indeks tjelesne mase (BMI) 45,15 kg/m². Prosječna tjelesna masa žena bila je 113,8 kg uz BMI 41,9 kg/m², a muškaraca 157,5 kg uz BMI 48,4 kg/m². Ukupna prosječna tjelesna masa nakon 6 mjeseci je 125,7 kg uz BMI 41,8 kg/m². Prosječna tjelesna masa žena je 108,1 kg uz BMI 39,4 kg/m², a muškaraca 143,4 kg uz BMI 44,3 kg/m². Ukupan gubitak tjelesne mase nakon 6 mjeseci bio je 7,29%; 5% kod žena i 8,9% kod muškaraca. Do danas je kroz program Dnevne bolnice prošlo 190 pacijenata koji čine 24 grupe, a svi skupa izgubili su 766 kg.

Zaključak Strukturirani program liječenja pretilosti kroz Dnevnu bolnicu daje očekivane rezultate, a pacijenti takav način rada ističu kao veliku prednost u liječenju pretilosti. Nastavit će se pratiti ustrajnost u gubitku, kao i održavanje postignute tjelesne mase, te benefiti za srčano-žilni sustav.

Ključne riječi: Pretilost, Srčano-žilne bolesti, Mediteranska prehrana, Multidisciplinarni pristup
Kontinuirano praćenje

28. Strukturirani 5-dnevni programa liječenja pretilosti putem dnevne bolnice

Maja Baretić, Martina Matovinović, Litan Friedan, Nada Rabađija, Eva Pavić, Sandra Bival, Valentina Uroić, Nikolino Žura, Josip Draženović, Ivan Andrić, Bjanka Vuksan Ćusa, Nenad Jakšić – Zagreb, Hrvatska

Uvod Mnoge su koristi gubitka prekomjerne tjelesne mase; čak i skroman pad dovodi do velikog učinka na zdravlje pretilih osoba i manju pojavu komorbiditeta. **Ispitanici i metode** Analizirani su podatci 58 pretilih bolesnika (13 muškaraca, 45 žena), srednje dobi 45 godina (20-68). Bolesnici su pohađali strukturirani program liječenja pretilosti pri Centru za debljinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb koji je ujedno Referentni centar Ministarstva zdravlja za debljinu te Suradni centar Europskog društva za izučavanje debljine (EASO). 5-dnevni program uključuje svakodnevne konzultacije s članovima multidisciplinarnog tima. Tim vodi endokrinolog-dijabetolog te medicinska sestra-edukator s iskustvom u liječenju debljine. U timu su i nutricionisti, fizioterapeuti, psihijatri i psiholozi koji uz psihološku podršku olakšavaju usvajanje novih navika biheviorističkim pristupom. Po potrebi se uključuju i drugi subspecijalisti. Na početku i nakon 3 mjeseca učinjena su antropometrijska mjerenja (visina, težina, indeks tjelesne mase - ITM) te je evaluiran sastav tijela metodom bioelektrične impedancije (masa masti, mišićna masa). Bolesnicima je učinjeni i probir upitnicima osobina ličnosti, suočavanja sa stresom, percepcije zadovoljstva, depresije i tjeskobe.

Rezultati Srednja tjelesna masa bila je 125 kg (78-238), ITM 44,2 kg / m² (30-66), masa masti 59,4 kg (25,1-120,4), masa mišića 61,4 kg (43,8-117); nakon 3 mjeseca srednja tjelesna masa bila je 119 kg (72,8-197,3), ITM 42,1 kg / m² (27,9-64,4), masa masti 53,6 kg (23,6 - 103,7), masa mišića 62,3 kg (43,7-107,7). Nakon 3 mjeseca došlo je do statistički značajnog smanjenja tjelesne mase, ITT-a i mase masti ($p = 0,000$), no bez značajne razlike u masi mišića ($p = 0,969$). Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine; oni koji nisu gubili na tjelesnoj masi tj. oslabili su ≤ 1 kg, te oni koji jesu gubili na tjelesnoj masi. Trinaest bolesnika (22%) nisu gubili na tjelesnoj masi tijekom strukturiranog programa, a njih 45 (78%) jesu. Srednji gubitak tjelesne mase onih koji su gubili na masi bio je 6,2% (1-38).

Zaključak Prema smjernicama FDA-e za razvoj proizvoda za kontrolu tjelesne mase (Guidance for developing products for weight management), proizvod je učinkovit ako postoji statistički značajno smanjenje tjelesne mase $\geq 5\%$ više od placebo ili ako najmanje 35% bolesnika izgubi $\geq 5\%$ svoje tjelesne mase tijekom i 3 mjeseca. Rezultati našeg programa ispunjavaju kriterije FDA-e i bez farmakoterapije tijekom praćenja kroz 3 mjeseca. Postignut gubitak tjelesne mase odgovara gubitku mase masti s očuvanom mišićnom masom. Međutim, u bolesnika su prisutne i pozitivne promjene u samopoštovanju, doživljaju vlastitog tijela te kvaliteti života. Pridruživanje grupi nepoznatih pojedinaca može biti uznemirujuće, no grupna terapija pruža prednosti koje individualna terapija ne daje; grupa je sustav podrške u kojoj ostali članovi pomažu u iznalaženju specifičnih ideja za riješene teških situacija ili životnih izazova.

Ključne riječi debljina; gubitak tjelesne mase; strukturirani program

29. Komorbiditeti i njihovo liječenje u ekstremno adipoznih bolesnika uključenih u «Školu mršavljenja»

Rea Levicki, Martina Matovinović Dubravka Memić, Juraj Jug, Martina Lovrić Benčić – Zagreb, Hrvatska

U «Školi mršavljenja» Dnevne bolnice Zavoda za endokrinologiju analizirani su podaci od 52 polaznika s patološkom debljinom (BMI 39,38 raspon:29,3-62,6), 10 M i 42Ž. Prema dijagnozama nađeno je 15 dijabetičara (28,8%) i 6 (11,5%) s predijabetesom. Na peroralnoj antidijabetičkoj terapiji: 14 ispitanika, 12 (23%) na metforminu, 2 (3,8%) na inzulinu. Arterijsku hipertenziju(AH) imalo je 28 (53,8%) bol. ,prosječnog trajanja AH 3,2 g. 28 ispitanika dobivalo je terapiju: ACE inhibitore 10 (19,2%), ARB 11bol.(21,2%), Ca antagoniste 10(19,2%), beta blokatore 12 (23,1%), tiazidske diuretike 4 (7,7%), indapamid 4 (7,7%), fursemid 4 (7,7%), na MRA 3 (5,8%), na antagonistima imidazolinskih receptora 4 (7,7%). Na oralnoj antikoagulantnoj terapiji bila su 2(3,8%) pacijenta. Statine je uzimalo 5 (9,6%) pacijenata, fenofibrate 1 (1,9%) pacijent, fenofibrat/simvastatin 1 (1,9%) pacijent. Opstruktivnu sleep apneju(OSA) imala su 22 (42,3%) pacijenta. Prosječna vrijednost AHI indexa bila je 4,66/h (minimum 0, maksimum 36/h). 2 pacijenta (3,8%) su imala kućni CPAP uređaj. Prema rezultatima kontinuiranog mjerenja krvnog tlaka(KMAT) dobili smo rezultate: dijabetičari i hipertoničari imali su više vrijednosti svih vrijednosti KTa u KMATu od nedijabetičara i nehipertoničara. Žene su u obje skupine imale niže vrijednosti KTa. Opstruktivna sleep apneja bila je zastupljenija u skupini pacijenata s pridruženim komorbiditetima diabetesom i hipertenzijom; 6 (46,2%) ispitanika, a u skupini pacijenata bez komorbiditeta OSAu je imalo 8 (36,4%) ispitanika. Diabetičari i hipertoničari su bili deblji, imali veći prosječan BMI od nedijabetičara i nehipertoničara; prosječan BMI dijabetičara i hipertoničara je bio 43,98 (35,5 do 62,6), dok je prosječan BMI nedijabetičara i nehipertoničara bio je 36,68 (30,5, do 45). Zaključak: Pretili muškarci imaju više vrijednosti krvnog tlaka i veći BMI od pretelih žena. Diabetes i hipertenzija uzrokom su viših vrijednosti KTa. Pacijenti s većim BMI imali su češće pridružene komorbiditete; diabetes i arterijsku hipertenziju. OSA je bila zastupljenija u skupini pacijenata s većim BMI i pridruženim komorbiditetima.

Ključne riječi: debljina, dijabetes, arterijska hipertenzija, liječenje

30. Hipotireoza mijenja lipidogram i druge metaboličke parametre povezane s rizikom za kardiovaskularne bolesti

Alica Posavi-Antonović, Zagreb, Hrvatska

Subklinička hipotireoza (SH) kliničko je stanje obilježeno sa povišenom razinom tireotropina TSH (thyroid stimulating hormone) i normalnim razinama slobodnog tiroksina (FT4) i trijodtironina (FT3) u serumu. U općoj populaciji javlja se učestalije (4,3 -9%) u odnosu na tešku hipotireozu, poglavito u žena i starijoj populaciji. Promjene lipidnog profila koje se javljaju u SH uključuju povišenu razinu ukupnog kolesterola (TC-total cholesterol), LDL- kolesterola (LDL-C low density lipoprotein cholesterol), triglicerida (TGs-triglycerdes), apolipoproteina B(Apo B), te smanjenu razinu HDL- kolesterola (HDL-C high density lipoprotein cholesterol). Evidentira se povišena razina kolesterola čak i visokonormalnim rasponima tireotropina (TSH 2-4 mIU/L), sa pozitivnim antitireoidnim antitijelima (na tireoglobulin i tireoidnu peroksidazu). Većina studija ukazuje na povezanost SH i povišene razine lipoproteina Lp (a). U studiji -Frematle Diabetes Study (FDS) uočene su promjene lipidnog profila samo u ispitanika sa inzulinskom rezistencijom i povišenim TSH. Tireoidni hormoni utječu na lučenje brojnih metaboličkih supstance kao što su razina homocisteina , metabolizam adipocita i sekrecija adipokina. Hipotireoza je udružena sa smanjenom razinom adiponektina, dok hipertireoza povećava serumsku razinu adiponektina. Postoji pozitivna korelacija sa između razine TSH i indeksa tjelesne mase (BMI-body mass index) i opsega struka signifikantna samo u nepušača. Uz promjene lipidnog profila SH može utjecati na druge faktore kardiovaskularnog rizika kao što su poremećena funkcija lijeve klijetke, protokom uvjetovana vazodilatacija, stvaranje i dostupnost nitričnog oksida (NO-nitric oxide), te posljedična endotelna disfunkcija

Ključne riječi: hipotireoza, patološki lipidni profil, kvalitativne promjene frakcija lipida, te drugi faktori kardiovaskularnog rizika.

Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest

31. Genetički polimorfizam haptoglobina u bolesnika s aterosklerozom i moždanim udarom

Ana Merkler, Antonela Bazina Martinović, Tena Križ, Ivan Pećin, Jadranka Sertić, Željko Reiner, Zagreb, Hrvatska

Uvod: Haptoglobin (HP) je glikoprotein čija je glavna biokemijska funkcija vezanje slobodnog hemoglobina i zaštita od oksidativnog oštećenja izazvanog željezom, upalnog odgovora i cerebrovaskularnih bolesti. Gen HP je polimorfan s dva kodominantna alela HP1 i HP2 koji daju tri različita genotipa HP1-1, HP2-1 i HP2-2.

Cilj ovog istraživanja bio je istražiti genetičke varijante haptoglobina kod pacijenata s moždanim udarom.

Materijali i metode: Polimorfizam haptoglobina određivan je kod 121 pacijenta s moždanim udarom i 109 zdrava pojedinca koji su činili kontrolnu skupinu.

Rezultati: Od 121 pacijenta s moždanim udarom, 79 je imalo značajne stenoze i aterosklerotske promjene. Raspodjela genotipa haptoglobina kod pacijenata bila je: za HP1-1 17(14,0%); za HP2-1 51(42,2%); za HP2-2 53(43,8%). U kontrolnoj skupini raspodjela je bila: za HP1-1 17(15,6%); za HP2-1 54(49,5%); za HP2-2 38(34,9%). Statističkom analizom utvrđeno je da je učestalost genotipa HP2-2 bila veća kod pacijenata sa moždanim udarom nego u kontrolnoj skupini uzimajući u obzir godine, spol, ukupni kolesterol, LDL i HDL kolesterol, trigliceride te vanjske čimbenike (npr. pušenje).

Zaključak: Ovim istraživanjem utvrđena je povezanost genotipa HP2-2 i moždanog udara, što upućuje na to da genotip HP2-2 može biti genetički biljeg za nestabilnost aterosklerotskih promjena kao i upalni prognostički biomarker kod kardiovaskularnih bolesti.

Ključne riječi: haptoglobin, aterosklerozi, moždani udar, polimorfizam

Dislipidemije u odraslih i djece i njihovo liječenje

32. Uloga farmakogenetike u analizi nuspojava i interakcija statina

Iveta Merćep, Livija Šimičević, Tamara Božina, Lana Ganoci, Nada Božina, Zagreb Hrvatska

UVOD I CILJ RADA: Statini su zbog svoje učinkovitosti u snižavanju LDL-a i ukupnog kolesterola među najpropisivanijim lijekovima u svijetu. Najčešće nuspojave statina su miopatija i hepatotoksičnost, a njihova učestalost izravno ovisi o primijenjenoj dozi statina i rizičnim čimbenicima kao što su dob, prehrana i farmakokinetičke interakcije u konkomitantnoj terapiji. Statini se u svom metaboličkom putu međusobno razlikuju prema uključenim enzimima superporodice citokroma P450 (CYP) kao i transportnim proteinima MDR1/ABCB1, MRP2/ABCC2, ABCG2 i OATP1B1/SLCO1B1 koji pokazuju značajnu genetičku varijabilnost. Cilj rada je prikazati ulogu farmakogenomike u analizi nuspojava statina u bolesnika na mono ili politerapiji i u onih s drugim rizičnim čimbenicima. **MATERIJALI I METODE:** Opisani su i analizirani slučajevi rabdomiolize i hepatotoksičnosti iz kliničke prakse povezani s primjenom statina (atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, fluvastatin) s ili bez konkomitantne terapije. Prikupljeni su podaci o vrsti i dnevnoj dozi statina, trajanju terapije i konkomitantnoj terapiji, dobi ispitanika, kliničkim i laboratorijskim podacima, te farmakogenetičkoj analizi.

REZULTATI: Prikazani su rezultati analize jedanaest bolesnika na terapiji statinima u kojih se javila hepatotoksičnost ili rabdomioliza. Provedena je korelacija kliničkih i laboratorijskih podataka s farmakogenetičkim nalazom. Nađen je polimorfizam gena te povezanost nekih alela sa smanjenom aktivnošću metaboličkih enzima CYP3A4 *22, CYP2C9 *2,*3 i CYP2C19 *2 i transportnih proteina SLCO1B1 521 T>C, ABCB1 1236 C>T, 3435 C>T i ABCG2 421 C>A. Razvoju nuspojava doprinijela je i konkomitantna terapija s lijekovima koji dijele iste biotransformacijske mehanizme te imaju inhibitorni potencijal.

ZAKLJUČAK: Farmakogenetička analiza enzima i transportnih proteina omogućuje uvid u genetičku predispoziciju za razvoj ozbiljnih nuspojava povezanih s primjenom statina kao i procjenu dometa interakcija lijekova. Primjena farmakogenetike pridonosi minimalizaciji rizika razvoja nuspojava hipolipemika u monoterapiji, s naglaskom na njegovu vrijednost u politerapiji. Dodatno će biti prezentirane upute i smjernice objavljene od strane međunarodnog tijela za kliničku implementaciju farmakogenomike - Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC).

Ključne riječi: statini, nuspojave, farmakogenetika, farmakogenomika, polimorfizam

33. Povezanost dislipidemije i poremećaja mokrenja donjeg urinarnog trakta u pretilih bolesnika

Filip Mustać, Martina Matovinović, Katarina Ivana Tudor, Andrej Kovačević, Ervina Bilić, Zagreb, Hrvatska

Istraživali smo pretilo bolesnike koji su prošli program liječenja pretilosti kroz dnevnu bolnicu u Referalnom Centru za debljinu Zavoda za endokrinologiju u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. S obzirom da je pretilost multifaktorijalna bolesti i pristup je multidisciplinarnan. Tijekom 5-dnevnog programa uključeni su brojni subspecijalisti kako bi se provela edukacija i utvrdilo postojeće stanje pretilih bolesnika, tako su uključeni i neurolozi koji se bave poremećajem mokrenja. Proučavati ćemo posebno povezanosti poremećaja mokrenja u pretilih bolesnika s komorbiditetom dislipidemijom. Istraživali smo 111 bolesnika s debljinom (30 muškaraca, 81 žena, srednja dob 48.4 ± 12.03 godina). Uvjet ulaska u studiju bio je $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$, a korišteni su međunarodni upitnici za procjenu smetnji mokrenja: ICIQ-OAB I ICIQ-UI te su tražene statistički značajne korelacije pomoću Pearsonovog koeficijenta korelacije. Uočeno je da postoji povezanost dislipidemije i smetnji mokrenja u pretilih bolesnika. Upitnik je trenutno u tijeku validacije za hrvatski jezik (ICIQ-OAB je u tijeku validacije, ICIQ-UI je validiran). Pokazano je da dislipidemija značajno korelira s povećanom frekvencijom mokrenja $r=0.33$ ($p=0.001$), urgencijom $r=0.23$ ($p=0.02$), posebno pitanja vezana uz curenje urina prije nego se stigne na zahod $r=0.25$ ($p=0.04$), prilikom kihanja i kašljanja $r=0.26$ ($p=0.03$), prilikom tjele vježbe $r=0.28$ ($p=0.02$). S obzirom da pretili bolesnici imaju metabolički sindrom, a da je dislipidemija jedna od odrednica, biti će zanimljivo proučavati iste parametre u ispitanika koji će postići gubitak na tjelesnoj masi barem 2-5% što se pokazalo kardiovaskularno protektivno.

Ključne riječi: pretilost, smetnje mokrenja dislipidemija urgencija

34. Fenotipovi lipoproteina (a) i apolipoproteina (a) kod zdrave makedonske djece

Katerina Toseska-Trajkovska, Sonja Topuzovska, Irena Kostovska, Danica Labudović,
Skopje, Makedonija

Uvod: Visoka razina lipoproteina (a) [Lp (a)] predviđa rizik od rane ateroskleroze neovisno o drugim faktorima kardiovaskularnog rizika. Razine Lp (a) u plazmi su u velikoj mjeri određene genetičkom varijacijom u genu koji kodira apolipoprotein (a) [apo (a)], jedinstvenu proteinsku komponentu Lp (a). Visoke razine Lp (a) u plazmi povećavaju rizik od prijevremene ateroskleroze.

Materijal i metode: Sto zdrave djece (51 dječak, 49 djevojčica), u dobi od 10 do 17 godina, uključeno je u ovo presječno istraživanje (cross-sectional study). Izoforme Lp (a) i apo (a) određene su u naizgled zdravoj djeci odabranoj iz obitelji s poviješću preuranjene kardiovaskularne bolesti. Koristili smo 3-15% gradijent SDS-PAGE za odvajanje apo (a) izoformi. Prema razdvajanjem pomoću elektroforeze, apo (a) je klasificiran u pet pojedinačnih traka i jedan fenotip s dvostrukom trakom. Za određivanje koncentracije Lp (a) korištena je nefelometrijska tehnika.

Rezultati: Svaki pojedinac je izrazio jednu (homozigotnu), dvostruku (heterozigotnu) ili nikakvu traku (nulti fenotip). Frekvencije apo (a) fenotipa otkrile su da je učestalost ekspresije fenotipa s jednom trakom (64%) veća od učestalosti dvostrukih traka (32%) i da je frekvencija fenotipova reprezentativnih za nisku molekularnu masu (LMW) vrlo niska (4%). Najčešći fenotip bio je S4, reprezentativan za izoforme visoke molekularne težine (HMW) (42,65%). Raspodjela razina Lp (a) u plazmi bila je iskrivljena, s najvišim frekvencijama na niskim razinama. Srednja koncentracija Lp (a) bila je 11,95 (SD od 5,98 i medijan od 9,62 mg / dL). Nađena je snažna inverzna povezanost između prividne molekularne težine apo (a) fenotipa i koncentracije Lp (a) u plazmi ($r = -0,4257$).

Zaključak: Razine lipoproteina (a) trebale bi se razmotriti osobito kod djece s obiteljskom anamnezom ranih srčanih bolesti ili visokom razinom kolesterola u krvi. Određivanje razine Lp (a) i apo (a) fenotipa u djece može pomoći u prevenciji i smanjenju rizika od razvoja ateroskleroze.

Ključne riječi: Lipoprotein (a), apolipoprotein (a), djeca, ateroskleroza, koronarna bolest

35. Protein za prijenos kolesteril estera (CETP) i veličina čestica LDL u bolesnika s koronarnom bolešću

Katerina Tosheska-Trajkovska, Irena Kostovska, Danica Labudović, Jasna Bogdanska, Sonja Topuzovska, Skopje, Makedonija

Pozadina: Ključ za djelotvorno liječenje kardiovaskularnih bolesti je razumijevanje složenog transportnog sustava lipoproteina u tijelu. Povratni transport kolesterola (RCT) je proces kretanja kolesterola iz ekstrahepatičnog tkiva natrag u jetru. Lipoproteini koji sadrže apo A-I [lipoprotein visoke gustoće (HDL)] ključni su medijatori u RCT, dok lipoproteini koji nisu visoke gustoće (ne-HDL, lipoproteini koji sadrže apoB) su uključeni u put isporuke lipida. Protein za prijenos kolesterilnog estera (CETP) igra ključnu ulogu u povratnom transportu kolesterola. Dominacija malih, gustih LDL čestica povezana je s povećanim rizikom od ateroskleroze i koronarne bolesti srca.

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je utvrditi potencijalnu povezanost između koncentracije CETP i veličine čestica lipoproteina niske gustoće (LDL). Materijal i metode: Lipidni parametri, koncentracija CETP-a i veličina čestica LDL-a određeni su u 100 zdravih ispitanika (kontrolna skupina) i u 100 bolesnika s KBS-om, u dobi od 43 do 77 godina. Koncentracije CETP u plazmi mjerene su enzimski vezanim imuno-sorbentnim testom (ELISA) s dva različita monoklonska antitijela. Podskupine LDL-a odvojene su ne-denaturirajućom poliakrilamidnom 3-31% gradijentnom gel elektroforezom.

Rezultati: Koncentracija CETP bila je veća u bolesnika u usporedbi s kontrolama ($3,06 \pm 0,75$ mg / ml u odnosu na $1,74 \pm 0,63$ mg / ml, $p < 0,01$). Srednja veličina LDL čestica (nm) bila je značajno manja u bolesnika nego u kontrolnoj skupini ($24,5 \pm 1,1$ prema $26,1 \pm 0,9$; $p < 0,001$). Nije bilo povezanosti između veličine čestica LDL i koncentracije CETP-a ($r = -0.1807$, $p = 0.072$).

Zaključak: CETP neovisno ne utječe na veličine LDL čestica. CETP može igrati ulogu u određivanju distribucije lipoproteina, ali čini se da nije jedini faktor u stvaranju malih LDL čestica.

Ključne riječi: CETP, LDL, CHD, povratni transport kolesterola

36. Porodična hiperkolesterolemija i akutni koronarni sindrom – pilot 2018.

Dražen Perica, Ivan Pećin, Eduard Margetić, Fran Borovečki, Željko Reiner, Zagreb, Hrvatska

Uvod: Porodična hiperkolesterolemija (FH) je važan uzrok prerane ateroskleroze i važan čimbenik za rani nastanak koronarne bolesti srca. Podaci iz ovog sažetka donose analizu prevalencije bolesnika sa FH među bolesnicima koji su imali akutni koronarni sindrom (AKS) pritom ukazujući na još uvijek postojeće probleme u dijagnostičkom i terapijskom pristupu.

Metode: U ovo istraživanje uključeno je 115 ispitanika (12 žena i 103 muškarca) mlađih od 60 godina koji su imali AKS i kojima je učinjena koronarografija pri Klinici za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb. Korištenjem dijagnostičkih kriterija za FH (DLCN – Dutch lipid clinic network) identificirani su bolesnici s heterozigotnim oblikom porodične hiperkolesterolemije HeFH.

Rezultati: 43 bolesnika od 115 (37%) imalo je elemenata za postaviti kliničku dijagnozu FH. U toj skupini 1 bolesnik (2.32%) je imao sigurnu dijagnozu HeFH, 6 (13,95%) bolesnika imalo je vjerojatnu dijagnozu FH, a 36 bolesnika (83,72%) imalo je moguću dijagnozu FH. Treba naglasiti da 23% pacijenata nije imalo podatke o razini lipida, a velika većina nije imala podatke o obiteljskoj anamnezi te podatke u statusu o ksantomima i ksantelazmama što su stigme bolesti. Nadalje, samo 20% bolesnika s AKS-om uzimalo je hipolipemike pri prijemu u bolnicu. Treba napomenuti da je od tih bolesnika njih 19% već prije imalo AKS! Po otpustu iz bolnice 86% bolesnika propisana je terapija visokim dozama potentih statina. Ezetimib kao komplementaran lijek statinu propisano je samo u 1% bolesnika. Vrlo malen broj ispitanika sa FH koji su preboljeli AKS postiže ciljne vrijednosti LDL-k (<1.8mmol/l).

Zaključak: Naše istraživanje drugu godinu za redom nije pokazalo značajnog poboljšanja u dijagnosticiranju bolesnika sa FH među bolesnicima koji su u ranoj životnoj dobi preboljeli AKS. Nažalost FH i dalje biva neprepoznat entitet. Također se i dalje prati nedostatan terapijski pristup pogotovo u primjeni ezetimiba. Slijedom svega navedenoga bolesnici sa FH i dalje su pod povišenim rizikom za novi kardiovaskularni događaj!

Ključne riječi: Porodična hiperkolesterolemija, akutni koronarni sindrom, ateroskleroza

Hipertenzija

37. Hipertenzivna kriza – ima li razlike između spolova?

Juraj Jug, Ingrid Prkačin, Iva Kurjaković, Martina Lovrić Benčić, Zagreb, Hrvatska

U hitnoj internističkoj ambulatni KB Merkur od siječnja do veljače 2019. godine analizirano je 32 bolesnika s hipertenzivnom krizom koja je definirana kao nagli porast sistoličkog arterijskog tlaka iznad 180 mmHg (Raspon 182-212mmHg). Unutar tog entiteta razlikujemo hipertenzivnu emergenciju koja obuhvaća pacijente s akutnim oštećenjem ciljnog organa te hipertenzivnu urgenciju kod koje to ne nalazimo. U našem istraživanju urgenciju je imalo 24 pacijenata (75%), a emergenciju 8 (25%). Uspoređivanjem ove dvije skupine pacijenata pronađeno je da su pacijenti s urgencijom bili statistički značajno stariji (70,87 vs. 59,91 godina, $p < 0,05$) te su imali povišene vrijednosti glukoze (12,01 vs. 6,82mmol/L, $p < 0,01$), kreatinina (147,25 vs. 87,71 μ mol/L, $p < 0,05$), a kao najznačajniji rizični faktor se pokazala frekvencija srca (medijan 104,5 vs. 75,95/min, $p < 0,01$). Indeks tjelesne mase bolesnika nije se pokazao značajnim u nastanku hipertenzivne krize (medijan 30,78 vs. 31,43kg/m²). Unutar ovih skupina analizirane su i vrijednosti arterijskog tlaka kod osoba bez stalne antihipertenzivne terapije. Takvih bolesnika bilo je ukupno 6 (18,75%), dok je osoba na antihipertenzivnoj terapiji bilo 26 (81,25%). Osobe bez stalne hipertenzivne terapije imale su značajno više vrijednosti sistoličkog tlaka (medijan 199,16 vs. 183,23mmHg, $p < 0,05$), dijastoličkog tlaka (118,00 vs. 100,76mmHg, $p < 0,01$) dok u vrijednostima frekvencije srca nije bilo razlike (82 vs. 85/min). Razlika u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka, kao niti pulsa između muških i ženskih pacijenata nije bilo. Također, provjerena je razlika između skupina lijekova koje pacijenti uzimaju i učestalosti pojave hipertenzivnih kriza te razlika nije bilo. Zaključak: životna dob, povišene vrijednosti GUK-a te kreatinina uz povišenu frekvenciju srca neovisno o spolu i BMI-u glavni su faktori koji se povezuju uz nastanak hipertenzivne urgencije. Potrebne su studije na većem broju bolesnika

Ključne riječi: hipertenzivna emergencija, hipertenzivna urgencija, razlike u spolu, BMI i hipertenzija

38. Uloga podokaliksina u ranom otkrivanju hipertenzivne nefropatije

Irena Kostovska, Svetlana Cekovska, Danica Labudović, Goce Spasovski, Ognjen Kostovski, Katerina Toseska Trajkovska, Skopje, Makedonija

Uvod: Hipertenzivna nefropatija (HN) je medicinsko stanje koje se odnosi na oštećenje bubrega zbog kronične hipertenzije i drugi je uzrok posljednjeg stadija kronične bubrežne bolesti. Podocitopatije imaju ulogu u patogenezi HN, zbog toga podocitni proteini mogu imati značaj u ranom otkrivanju HN. Ateroskleroza pogoršava kronična bolest bubrega (KBB). Rano otkrivanje HN-a i pravodobno liječenje mogu usporiti progresiju do krajnjeg stadija kronične bolesti bubrega, napredovanje ateroskleroze i također mogu spriječiti aterosklerotske komplikacije u bolesnika s kroničnom hipertenzijom i HN. Svrha ove studije je ispitati značajnost podokaliksina kao markera za rano otkrivanje HN.

Materijal i metode: U ovo istraživanje uključeno je 84 ispitanika s kroničnom hipertenzijom (KH) (30 s nefropatijom i 54 bez nefropatije) i 30 zdravih ispitanika kao kontrolna skupina. Svi ispitanici podijeljeni su u tri skupine prema omjeru mikroalbumina / kreatinina u mokraći (UM / CR): ispitanici s normoalbuminurijom, mikroalbuminurijom i makroalbuminurijom. Kao materijal koristili smo svježu mokraću i vensku krv. Mjerali smo u mokraći: podokaliksin metodom ELISA, kreatinin-fotometrijski i mikroalbumin-turbidimetrijski. Brzinu glomerularne filtracije (eGFR) procijenili smo Cockcroftovom i Gaultovom formulom. U krvnim serumima izmjerili smo nekoliko standardnih biokemijskih parametara.

Rezultati: Podokaliksin je bio značajno povišen kod svih ispitanika s HN u usporedbi s kontrolnom skupinom ($p < 0,05$). Podokaliksin je bio značajno povišen u skupini ispitanika s normoalbuminurijom u usporedbi s kontrolnom skupinom ($p < 0,05$). U 25% normoalbuminurnih ispitanika s KH nađeno je povišeno podokaliksina u mokraći. Utvrdili smo statistički negativnu korelaciju između podokaliksina u mokraći ($r = -0,242$, $p < 0,05$) i eGFR. ROC analize (binarnom logističkom regresijom) pokazale su da podokaliksin ima visoku značajnost između zdravih ispitanika i ispitanika s HN.

Zaključci: Podokaliksin može igrati važnu ulogu u ranom i neinvazivnom načinu detekcije HN. Pravovremeno liječenje HN može spriječiti aterosklerotske komplikacije

Ključne riječi: podocalyxin, kronična hipertenzija, mikroalbumin, hipertenzivna nefropatija

KAZALO AUTORA - AUTHOR INDEX

(broj uz ime odnosi se na broj sažetka)

(number used in this index refer to the abstract numbers)

Andrić I. 28	Margetić E. 36
Banach M. 6	Matovinović M. 27,28,29,33
Baretić M. 13,27, 28	Memić D. 29
Bazina Martinović A. 31	Merćep I. 14,32
Bergovac M. 15	Merkler A. 31
Bilić E. 33	Miličić D. 12
Bogdanska J. 35	Muačević- Katanec D. 10
Borovečki F. 8,36	Mustać F. 33
Božina N. 32	Pavić E. 24,27,28
Božina T. 32	Pećin I. 9, 31, 36
Cekovska S. 38	Perica D. 9,36
Češka R. 4	Posavi-Antonović A. 30
Demarin V. 25	Prkačin I. 37
Draženović J. 28	Rabađija N. 28
Ezhow M. 19	Reiner Ž. 3, 31,36
Fras Z. 22	Sertić J. 7, 31
Friedan L. 28	Spasovski G. 38
Ganoci L. 32	Stevanović R. 17
Graham I. 18	Šimičević L. 32
Jakšić N. 28	Šmuljić Z. 27
Jelaković B. 16	Šućur N. 11
Jug J. 29, 37	Tokgozoglu L. 21
Kostovska I. 34,35,38	Topuzovska S. 34,35
Kostovski O. 38	Tosheska-Trajkovska K. 34, 35,38
Kotseva K. 1	Tselepis A. 20
Kovačević A. 33	Tudor K.I. 33
Križ T. 31	Uroić V. 27, 28
Kurjaković I. 37	Vrablik M. 5
Labudović D. 34, 35, 38	Vuksan- Ćusa B. 28
Levicki R. 29	Zambon A. 2
Lovrić Benčić M. 29,37	Zaputović L. 23
Marek J. 26	Žura N. 28

Bilješke