

Časopis Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu



Medicinska istraživanja

Uređivački odbor - Editorial board

glavni i odgovorni urednik – editor-in-chief

Akademik Đorđe Radak, redovni član SANU

sekretar – secretary

Prof. dr Zvezdana Kojić

Članovi – Members:

Akademik Miodrag Ostojić
Akademik Vladimir Kostić
Akademik Vladimir Bumbaširević
Akademik Dragan Micić
Akademik Predrag Peško
Akademik Nebojša Lalić
Prof. dr Lazar Davidović
Prof. dr Gordana Basta-Jovanović
Prof. dr Vesna Bošnjak-Petrović
Prof. dr Tanja Jovanović
Prof. dr Dragan Delić
Prof. dr Laslo Puškaš
Prof. dr Sandra Šipetić-Grujičić
Prof. dr Nada Dimković
Prof. dr Ivanka Marković
Prof. dr Vladimir Trajković
Prof. dr Vojislav Parezanović
Doc. dr Petar Otašević

Članovi odbora iz inostranstva:

Members of the board from foreign countries:

Евгении Иванович Чазов – Rusija, Russia
Николај Романович Палеев – Rusija, Russia
Basil D. Thanopoulos – Grčka, Greece
Nicholas Kastilambros – Grčka, Greece
Александар Аметов – Rusija, Russia
Manuel Serrano – Rios – Španija, Spain
Felipe F. Casanueva – Španija, Spain
Maria Angelica Milgino – Brazil, Brazil
Ralf Ferdinand Basting – Nemačka, Germany
Albert Hofman – Holandija, Netherlands
Guido Macchiarelli – Italija, Italy

tehnički sekretar

Dr Viktorija Popović

SADRŽAJ

PRIMARY HYPOTHYROIDISM QUALITY OF LIFE ASSESSMENT BY APPLICATION OF DIFFERENT QUESTIONNAIRES AND ITS DIFFERENT PROCESSING	1
ISPITIVANJE KVALITETA ŽIVOTA OBOLELIH OD PRIMARNE HIPOTIREOZE PRIMENOM RAZLIČITIH UPITNIKA I METODA NJIHOVE OBRADU	1
Bojan Mitrović, Zoran Gluvić, Milan Obradović, Milena Lačković, Vladimir Samardžić, Jasmina Ćirić, Esma R. Isenović	
THE RELATIONSHIP BETWEEN SOCIO DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS, HEALTH BEHAVIORS, AND BIOCHEMICAL PARAMETERS AND NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE - A CROSS-SECTIONAL STUDY	7
VEZA IZMEĐU SOCIODEMOGRAFSKIH KARAKTERISTIKA, ZDRAVSTVENIH NAVIKA, BIOHEMIJSKIH PARAMETARA I UHRANJENOSTI KOD BOLESNIKA SA KORONARNOM BOLEŠĆU-STUDIJA PRESEKA	7
Tijana Dangubić, Jelena Marinković, Hristina Vlajinac, Petar Otašević, Jadranka Maksimović, Nađa Vasiljević, Marina Nikić, Đorđe Radak, Miloš Maksimović	
CHRONIC IDIOPATHIC PORTAL VEIN THROMBOSIS – A CASE STUDY	13
HRONIČNA IDIOPATSKA TROMBOZA PORTNE VENE – PRIKAZ SLUČAJA	13
Bojan Mitrović, Zoran Gluvić, Vladimir Samardžić, Milan Obradović, Milena Lačković, Zorica Cvetković, Aleksandar Pavlović, Esma R. Isenović	
SEX DIFFERENCES IN RISK FACTORS FOR ACUTE STROKE	18
RAZLIKE PO POLU U FAKTORIMA RIZIKA ZA NASTANAK AKUTNOG MOŽDANOG UDARA	18
Sara Milenković, Biljana Georgijevski Brkić, Miloš Maksimović, Đorđe Radak, Jadranka Maksimović	
VASCULAR DEMENTIA REVISED	23
VASKULARNA DEMENCIJA: REVIZIJA	23
Nenad Đukić, Mihailo Nešković, Milorad Ševković, Đorđe Radak	
HYPERCHOLESTEROLEMIAS: PATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGICAL IMPLICATIONS	30
HIPERHOLESTEROLEMIJE: MEHANIZMI NASTANKA I PATOFIZIOLOŠKE IMPLIKACIJE	30
Danijela Vučević, Drago Đorđević, Marija Stanojević, Bojan Jorgačević, Danka Đorović, Đorđe Radak, Tatjana Radosavljević	
NEUROTEOLOGY – THE LINK BETWEEN SCIENCE AND RELIGION	44
NEUROTEOLOGIJA - MOST IZMEDJU NAUKE I RELIGIJE	44
Aleksandar Damjanović, Viktorija Popović, Aleksandra Damjanović	
SEROTYPES AND ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF INVASIVE <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> ISOLATED IN SERBIA IN 2012-2013	49
SEROTIPOVI I ANTIMIKROBNA OSETLJIVOST INVAZIVNIH SOJEVA <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> IZOLOVANIH U SRBIJI OD 2012 DO 2013. GODINE	49
Ina Gajić, Miloš Marković, Dušan Kekić, Sunčica Popović, Vera Mijač, Lazar Ranin, Nataša Opavski	

PRIMARY HYPOTHYROIDISM QUALITY OF LIFE ASSESSMENT BY APPLICATION OF DIFFERENT QUESTIONNAIRES AND ITS DIFFERENT PROCESSING

ISPITIVANJE KVALITETA ŽIVOTA OBOLELIH OD PRIMARNE HIPOTIREOZE PRIMENOM RAZLIČITIH UPITNIKA I METODA NJIHOVE OBRADU

Bojan Mitrović¹, Zoran Gluvić^{1,2}, Milan Obradović³, Milena Lačković¹, Vladimir Samardžić¹, Jasmina Ćirić², Esma R. Isenović³

Summary

Primary hypothyroidism negatively affects patients' quality of life. Improving the quality of life is expected by establishing eutyroid state using levothyroxine therapy. The quality of life can be "assessed" by applying various questionnaires, such as the general health questionnaire (GHQ12) and thyroid symptom questionnaire (TSQ).

The aims of present study were to: sum standard and modified-ranked answers of both questionnaires, rank the scores, test differences in the absolute values of the scores between the groups, classify obtained scores in different clusters (no distress, a minor, and major distress), and test differences in the distribution of frequencies of the respondents among them.

Cross-sectional study was conducted in Zemun Clinical Hospital and it included 90 subjects. The subjects were divided into three equal groups (30 subjects per group): hypothyroid without treatment, euthyroid with levothyroxine, and control, euthyroid group without treatment. The subjects answered the questions in the questionnaire, and the answers were then transformed into the ranking of two models- standard and modified, and then summarized. Statistical analysis was performed using the SPSS for Windows 18.0.

The average level of thyroid stimulating hormone (TSH) in the study population was 1.3 ± 0.3 (1.1-2.2) mU/L. Average TSQm, TSQs, GHQm and GHQs scores were 14 ± 7 , 13 ± 6 , 11 ± 7 and 11 ± 6 and differed between groups. The lowest scores were registered in the group of levothyroxine-treated, regardless of the ranking models, with the level of TSH that indicates an adequate substitution levothyroxine. Average TSQs/TSQm and GHQs/GHQm scores show a statistical correlation with each other.

Scores and scores-defined clusters of both questionnaires are appropriate for clinical presentation shown by specific groups of the population. Considering that the average scores of the questionnaire differ from each other, and that both models rank-transformation of the same questionnaire give a similar score, it is sufficient to use one questionnaire from both categories of instruments for testing the quality of life. The ease of applying these questionnaires, independent of the transformation obtained in response ranges and their application when starting levothyroxine substitution, were used to assess the effectiveness of the therapy.

Keywords: hypothyroidism, levothyroxine, quality of life

Sažetak

Primarni hipotireoidizam negativno utiče na kvalitet života obolelih. Poboljšanje kvaliteta života očekuje se uspostavljanjem eutireoidnog stanja primenom levotiroksina. Kvalitet života se može "proceniti" primenom različitih upitnika, poput upitnika opšteg zdravlja (GHQ12; engl. General Health Questionnaire) i tireoidno specifičnog upitnika (TSQ; engl. Thyroid Symptom Questionnaire).

Ciljevi ovog rada su: sumiranje standardno i modifikovano rangiranih odgovora oba upitnika u skorove; ispitivanje postojanja razlika u apsolutnim vrednostima skorova među grupama ispitanika; svrstavanje dobijenih skorova u različite klasterne (bez poremećaja, manji poremećaj, veliki poremećaj), i ispitivanje postojanja razlika u distribuciji frekvencija ispitanika među njima.

Studija preseka je sprovedena u KBC Zemun i obuhvatila je 90 ispitanica, koje su bile podeljene u tri jednake grupe (30 po grupi): hipotireoidnu bez terapije, eutireoidnu sa levotiroksinom i kontrolnu, eutireoidnu grupu bez terapije. Ispitanice su zaokruživale svoj odgovor na postavljena pitanja upitnika, koji je potom rangovno transformisan pomoću dva modela- standardnog i modifikovanog, a potom zbirno sumiran. Za statističku analizu korišćen je softver SPSS for Windows 18.0.

Prosečan nivo tireostimulirajućeg hormona (TSH) u ispitivanoj populaciji je iznosio $1,3 \pm 0,3$ (1,1-2,2) mU/L. Prosečni TSQm, TSQs, GHQm and GHQs skorovi su bili 14 ± 7 , 13 ± 6 , 11 ± 7 , i 11 ± 6 i razlikovali su se među grupama. Najniži skorovi su registrovani u grupi levotiroksinom-tretiranih, nezavisno od modela rangiranja, pri čemu je nivo TSH ukazivao na adekvatnu supstituciju levotiroksinom. Prosečni TSQs/TSQm i GHQs/GHQm skorovi pokazuju međusobnu statističku korelaciju.

Skorovi i skorom-definisani klasteri oba primenjena upitnika odgovaraju kliničkoj prezentaciji prikazanoj kroz grupe ispitivane populacije. S obzirom da se prosečni skorovi upitnika međusobno razlikuju, a da oba modela rangovne transformacije istog upitnika daju sličan skor, zaključujemo da je dovoljno koristiti po jedan upitnik iz obe kategorije instrumenata za ispitivanje kvaliteta života. Jednostavnost primene ovih upitnika, nezavisno od modela transformacije dobijenih odgovora u rangove, omogućava njihovu primenu pri započinjanju supstitucije levotiroksinom, ali takođe i proceni efikasnosti primenjene terapije.

Cljučne reči: hipotireoidizam, levotiroksin, kvalitet života

Uvod

Hipotireoidizam je klinički sindrom koji se karakteriše usporenjem metaboličkih procesa, a uzrokovan je nedostatkom ili neadekvatnim dejstvom tireoidnih hormona i može se javiti u bilo kom životnom dobu (1). Na osnovu nivoa na kome se nalazi uzrok, hipotireoidizam može biti: primarni (tireoidni uzrok), sekundarni (hipofizni uzrok – deficit tireostimulišućeg hormona (TSH)), tercijarni (hipotalamusni uzrok - deficit TSH oslobađajućeg hormona -TRH) i kvaternerni (periferna rezistencija na aktivnost tireoidnih hormona) (1, 2).

Najčešći uzrok hipotireoidizma odraslih je hronični autoimunski Hashimoto tireoiditis (strumogeni i atrofični), u kome je štitasta žlezda oštećena imunološkim procesima, što pokazuju markeri humoralne imunosti – antitireoperoksidazna (ATPO At) i antitireoglobulinska antitela (ATg At). Smanjeno oslobađanje tireoidnih hormona vodi usporenju metaboličkih procesa u tkivima, smanjenju kalorogeneze, nakupljanja hidrofilnih mukopolisaharida (prevashodno hijaluronske kiseline), kao i retencije hidrofilnog jona natrijuma. Svi ovi procesi su uočljivi u intersticijskim prostorima kože i mišića, dajući kliničku sliku miksedema (3, 4).

Osnovni test za detekciju tireoidne disfunkcije je određivanje nivoa TSH i slobodne frakcije tiroksina (fT4) u krvi. Snižen nivo perifernih tireoidnih hormona (T4, fT4, fT3), uz povišen nivo TSH potvrđuje dijagnozu primarne hipotireoze, a zatim se evaluira etiologija bolesti. Na Hashimotov tireoiditis ukazuje pozitivan nalaz ATPO At i/ili ATg At. Ukoliko su nivoi fT4 u referentnom opsegu, a nivo TSH povišen, dijagnostiku se supklinička (latentna) hipotireoza, koja je često samo laboratorijska dijagnoza (4, 6-8).

Lečenje hipotireoze se sastoji u oralnoj primeni supstitucione terapije čistim hormonom-levotiroksinom, a doziranje levotiroksina je zavisno od telesne mase i dnevna doza iznosi 0,5–2,0 µg/kg, dok se kvalitet supstitucije prati određivanjem nivoa TSH u krvi (5-7, 9, 10).

Kvalitet života (QoL; *engl. Quality of Life*) se po Svetskoj zdravstvenoj organizaciji definiše kao samosvojevna percepcija osobe o životu u kontekstu sistema vrednosti prihvaćenog od društva u kom živi, a u odnosu na njihove ciljeve, očekivanja, standarde i brige (11). Instrumenti kojima se meri QoL mogu biti opšti, bolest specifični i upitnici kojima se mere simptomi i znaci bolesti. Opšti ili generički instrumenti su namenjeni ocenjivanju brojnih aspekata zdravlja, te su stoga korisni za primenu u različitim grupama bolesnika, opštoj, ali takođe i na zdravoj populaciji. Bolest-specifični upitnici ukazuju na individualno opažanje ispitanika o specifičnoj bolesti ili zdravstvenom problemu. Za ispitivanje opštih testova koristi se upitnik opšteg zdravlja (GHQ12; *engl. General Health Questionnaire*), dok se za ispitivanje tj.

ocenjivanje simptoma i znakova hipotireoidizma koristi tireoidno specifični upitnik (TSQ; *engl. Thyroid Symptom Questionnaire*) (11-13).

U ovom radu su ocenjivani kvalitet supstitucije levotiroksinom obolelih od hipotireoidizma merenjem nivoa TSH, kao i primenom upitnika, kao pomoćne i jednostavne metode, kojom se ispituje zadovoljstvo lečenjem. Ciljevi ovog rada su bili da se: izmeri kvalitet života u ispitivanoj populaciji obolelih od hipotireoidizma upotrebom GHQ12 i TSQ upitnika: svrstaju skorovi dobijeni analizom upitnika po definisanim grupama (bez poremećaja, manji poremećaj i značajan poremećaj) kao i da se ispita da li postoji razlika u GHQ12 i TSQ skorovima među različitim grupama ispitanica (klinički hipotireoidni, eutireoidni na terapiji levotiroksinom, zdravi).

MATERIJAL I METODE

Studija preseka je sprovedena tokom 2013. godine u Službi za endokrinologiju, dijabetes i poremećaje metabolizma Kliničko-bolničkog centra (KBC) Zemun. Istraživanje je obuhvatalo 90 ispitanica, koje su dale pisanu saglasnost za učešće u studiji. Osnovni kriterijum za uključivanje ispitanica u studiju bio je određen nivo TSH nezavisno od toga da li je ispitanica lečena ili ne od tireoidne bolesti, dok su za kontrolnu grupu regrutovane ispitanice koji su radile rutinski skrining za otkrivanje tireoidne bolesti, a koji su laboratorijske analize, uključujući i određivanje nivoa TSH obavile u referentnoj laboratoriji (Laboratorijska služba KBC Zemun).

Nivoi TSH su se određivali komercijalnim testovima na automatskom analizatoru *Access-2 "Beckman Coulter"*, a referentne vrednosti su bile 0,3-3,4 mU/ml. Ispitanice (n=90) su podeljene u tri jednake grupe, (30 u svakoj grupi). Kriterijum za formiranje grupa bile su vrednosti nivoa TSH. Prvoj grupi su pripale ispitanice, kod kojih je nivo TSH >10mU/ml (inicijalni klinički hipotireoidizam), a koje su bez supstitucione terapije levotiroksinom. Druga grupa je obuhvatala ispitanice kod kojih je nivo TSH u eutireoidnom rangu, a koje su već na supstituciono-terapiji nezavisno od etiologije tireoidne bolesti. Treća (kontrolna) grupa je obuhvatala zdrave, laboratorijski eutireoidne ispitanice, koji nisu dobijale supstituciju levotiroksinom. Svim ispitanicima su potom dati na popunjavanje GHQ12 i TSQ upitnici, koji su nakon popunjavanja, vraćeni istraživaču. Istraživač je obavio skorovanje dobijenih odgovora po standardnom (Likertovom) i modifikovanom modelu, a nakon toga grupisao ispitanice u odgovarajuće skor-klastere. Struktura odgovora je identična u oba upitnika, pri čemu se zaokruživao jedan od četiri ponuđena odgovora. U obradi zaokruženih odgovora, odgovori su transformisani u rangove - numeričke vrednosti sa rastućom tendencijom, od najpovoljnijeg ka najnepovoljnijem ishodu. Standardni (Likertov) skor ima vrednosti 0, 1, 2 i 3 (12), a maksimalna vrednost zbira iz-

nosila je 36. Veći skor ukazuje na veći stepen izraženosti simptoma hipotireoidizma i narušenosti opšteg zdravstvenog stanja, tj. kod lečenih na nedovoljnu susptituciju terapiju. U modifikovanom skor u odgovori pod d su se vrednovali sa 4 boda (numerički rangovi odgovora su 0, 1, 2 i 4), što povećava maksimalni zbir skorovanja na 48 (13). Grupisanje kalkuliranih skorova za oba upitnika urađeno je na isti način po sledećem principu: ukoliko je skor imao vrednost 0-15 okarakterisan je kao bez poremećaja, 16-25 je umeren poremećaj, dok ukoliko je vrednost bila ≥ 25 to je bio ozbiljan poremećaj.

STATISTIČKA ANALIZA

U statističkoj obradi podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), kao i mere varijabiliteta (standardna devijacija i koeficijent varijacije). Za procenu značajnosti razlike i povezanosti korišćeni su Spearmanov test korelacije ranga, dok su se za procenu značajnosti razlike između dve grupe ispitanika korišćeni χ^2 test u slučajevima kategorijskih podataka, odnosno Mann-Whitney test u slučajevima intervalnih podataka, koji ne slede normalnu distribuciju. U slučajevima gde je ispitivana značajnost razlike između tri grupe ispitanika, koristila se jednofaktorska neparametarska analiza varijanse (Kruskal-Wallis). Nivo statističke značajnosti bio je 0,05. Za statističku obradu dobijenih rezultata korišćen je statistički paket *SPSS for Windows 18.0*.

REZULTATI

Prosečna životna dob ispitanica iznosila je oko 45 (19 – 88) godina. Uočena je značajna razlika u prosečnoj starosti među posmatranim grupama – zdrava kontrola, eutireoidni na terapiji levotiroksinom i hipotireoidni, (Tabela 1) ($\chi^2=6,301$, $p<0,01$). Prosečan nivo TSH za celu ispitivanu populaciju iznosio je 1,3 (1,0-35,5) mIU/ml i razlikovao se značajno među pomenutim grupama ($\chi^2=62,069$, $p<0,01$). Takođe je rezultati pokazuju da su

godine života statistički značajno uticale na nivo TSH ($\rho=0,338$, $p<0,01$). Prosečni TSQ skorovi su za standardni TSQ skor (TSQs) iznosili 14 ± 7 (Med 12, interval varijacije 1-38), dok su za modifikovani TSQ skor (TSQm) iznosili 13 ± 6 (Med 12, interval varijacije 1-31) (Tabela 2). Prosečni GHQ skorovi za standardni GHQ12 (GHQs) i modifikovani GHQ12 skor (GHQm) su iznosili 11 ± 7 (Med 9,5, interval varijacije 1-40) i 11 ± 6 (Med 9,5, interval varijacije 1-32) (Tabela 2). U Tabeli 3 prikazane su međugrupne razlike u pogledu pomenutih skorova. Uočeno je da su se skorovi statistički značajno razlikovali među grupama ispitanika ($\chi^2_{TSQs}=56,026$; $\chi^2_{TSQm}=55,998$; $\chi^2_{GHQs}=47,780$; $\chi^2_{GHQm}=47,769$; $df=2$; $p<0,01$).

Prosečne vrednosti TSQs i TSQm, kao i GHQs i GHQm su međusobno korelisale u ispitivanoj populaciji ($\rho_{TSQ_i GHQ}=0,99$; $p<0,01$). Uočena je statistički značajna razlika uporednom analizom distribucije frekvencija ispitanika po grupama ($\chi^2_{TSQs/GHQs}=39,627$, $\chi^2_{TSQm/GHQs}=37,968$, $\chi^2_{TSQs/GHQm}=39,627$, $\chi^2_{TSQm/GHQm}=37,968$; $df=4$; $p<0,01$). Na grafikonu 1 (a-d) prikazana je distribucije frekvencija ispitanika grupisanih po skorovima.

DISKUSIJA

Istraživanja čiji su rezultati prikazani u ovom radu, sprovedena su po tipu studije preseka, koja je obuhvatila 90 ispitanica, sa ciljem da se ispita kvalitet supstitucije levotiroksinom obolelih od hipotireoze, upotrebom TSQ i GHQ strukturisanih upitnika, kao i da se ispita uticaj različitih modela obrade dobijenih odgovora u upitnicima (standardni i modifikovani) na ukupan TSQ/GHQ skor i tako proceni kvalitet života ispitanica. Dobijeni rezultati pokazuju: da je kvalitet supstitucije levotiroksinom adekvatan u tretiranoj hipotireoidnoj grupi; da se apsolutni i grupno kategorisani TSQ i GHQ skorovi razlikuju u ispitivanoj populaciji, kao i da je uticaj modifikovanog modela rangiranja strukturisanog odgovora iz upitnika uočen samo u grupi jasno ispoljenog hipotireoidizma bez supstitucije levotiroksinom, i to $TSQm>TSQs$, tj.

Tabela 1. Prikaz praćenih parametara po grupama ispitanika

Parametar	Levotiroksin eutireoidna gr.	Ispoljen hipotireoidizam, bez levotiroksinske supst.	Zdrava eutireoidna gr., bez supstitucije levotiroksinom
Godine života [X \pm SD (min-max)]	41 \pm 12 (21-63)	51 \pm 15(27-88)	44 \pm 18 (19-81)
TSH (mIU/ml) [Med (min-max)]	1,3 \pm 0,3 (1,1-2,2)	14,5 \pm 5,3 (9,5-35,5)	1,2 \pm 0,1 (1,0-1,4)
TSQs [Med (min-max)]	8 (1-15)	18 (10-31)	12(6-15)
TSQm [Med (min-max)]	8 (1-15)	19 (10-38)	12 (6-15)
GHQs [Med (min-max)]	7 (1-31)	17 (8-40)	8 (3-13)
GHQm [Med (min-max)]	7 (1-38)	16 (8-32)	8 (3-13)

TSQs – standardni TSQ skor; TSQm – modifikovani TSQ skor; GHQs – standardni GHQ skor; GHQm – modifikovani GHQ skor

Tabela 2. Prikaz distribucije frekvencija ispitanika po grupisanim skorovima

Parametar	Levotiroksin eutireoidna grupa	Jasan hipotireoidizam, bez levotiroksinske supstitucija	Kontrolna eutireoidna grupa, bez levotiroksinske supstitucija
TSQs			
1. Bez poremećaja	1. 30 (100%)	1. 4 (13,3%)	1. 30 (100%)
2. Umeren poremećaj	2. 0	2. 21 (70%)	2. 0
3. Ozbiljan poremećaj	3. 0	3. 5 (16,7%)	3. 0
TSQm			
1. Bez poremećaja	1. 30 (100%)	1. 4 (13,3%)	1. 30 (100%)
2. Umeren poremećaj	2. 0	2. 18 (60%)	2. 0
3. Ozbiljan poremećaj	3. 0	3. 8 (26,7%)	3. 0
GHQs			
1. Bez poremećaja	1. 29 (96,7%)	1. 12 (40%)	1. 30 (100%)
2. Umeren poremećaj	2. 0	2. 16 (53,3%)	2. 0
3. Ozbiljan poremećaj	3. 1 (3,3%)	3. 2 (6,7%)	3. 0
GHQm			
1. Bez poremećaja	1. 29 (96,7%)	1. 12 (40%)	1. 30 (100%)
2. Umeren poremećaj	2. 0	2. 16 (53,3%)	2. 0
3. Ozbiljan poremećaj	3. 1 (3,3%)	3. 2 (6,7%)	3. 0

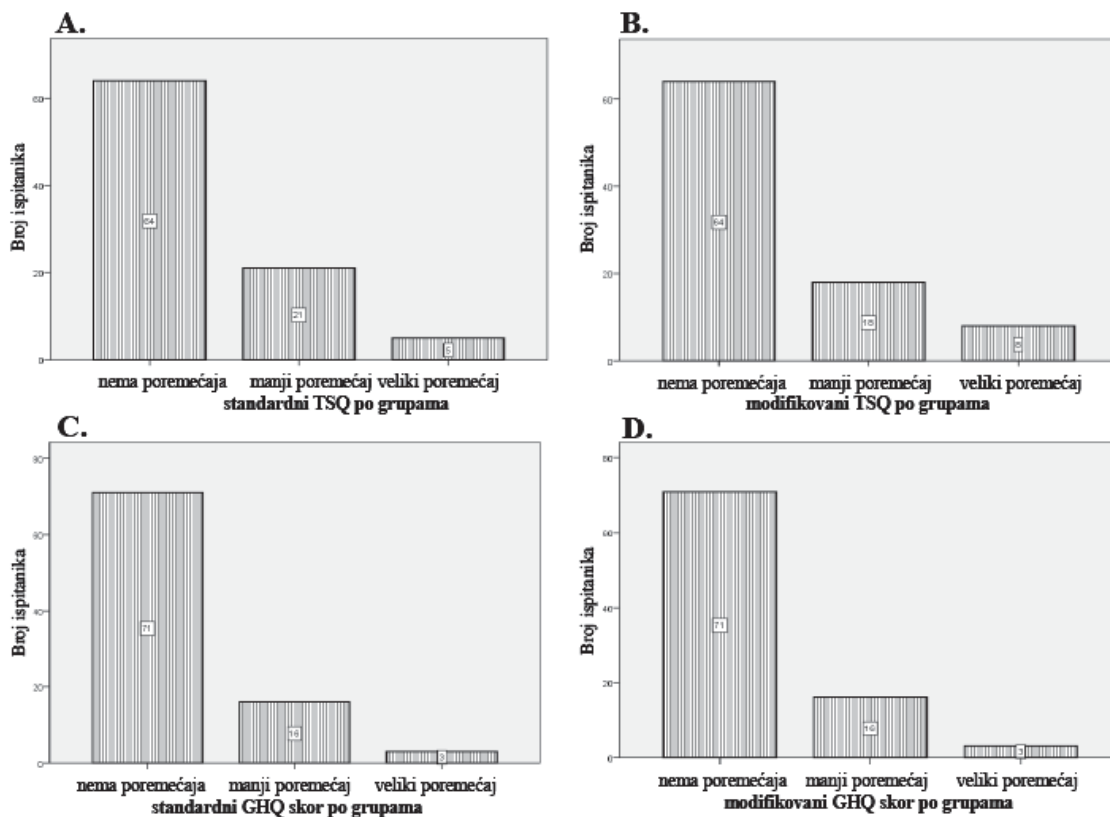
TSQs – standardni TSQ skor; TSQm – modifikovani TSQ skor; GHQs – standardni GHQ skor; GHQm – modifikovani GHQ skor

Tabela 3. Intergrupne razlike u skorovima

Skor	Eutireoidne pod levotiroksinom vs Klinički hipotireoidizam	Eutireoidne pod levotiroksinom vs Zdravi	Klinički hipotireoidizam vs Zdravi
TSQs	21,000 ^{xx}	246,000 ^{xx}	42,000 ^{xx}
TSQm	21,000 ^{xx}	244,000 ^{xx}	43,000 ^{xx}
GHQs	54,500 ^x	318,500 ^{xx}	54,500 ^{xx}
GHQm	54,500 ^x	318,500 ^{xx}	54,500 ^{xx}

^xp<0.05, ^{xx}p<0.01

TSQs – standardni TSQ skor; TSQm – modifikovani TSQ skor; GHQs – standardni GHQ skor; GHQm – modifikovani GHQ skor



Grafik 1. Distribucija frekvencija ispitanika po kategorijama za: (A) TSQs, (B) TSQm (C) GHQs i (D) GHQm

GHQs>GHQm, što ukazuje na veći uticaj modifikacije u „bolest-specifičnim“, nego „opštim“ upitnicima za ispitivanje kvaliteta života. Imajući u vidu mali broj ispitanica, ovaj zaključak ne treba generalizovati.

Etiologija hipotireoze među ispitivanim ispitanicima je bila autoimuna. I pored postojanja heterogenosti ispitivane populacije u pogledu godina života, uočena je očekivana pozitivna korelacija između nivoa TSH i godine života, što je u skladu sa smanjenim funkcionalnim kapacitetom štitaste žlezde, uzrokovanog delom životnom dobi, ali i progresijom autoimunskog procesa (15).

Prosečni apsolutni TSQ i GHQ skorovi su se razlikovali u ispitivanoj populaciji. Medijana svih apsolutnih skorova u ispitivanoj populaciji bila je <15, čime su ispitanici pripadali grupi bez poremećaja za oba upitnika. Nakon upoređivanja različitih modela rangiranja istog upitnika uočeno je da oni međusobno pozitivno korelišu, što dovodi u pitanje postojanje različitih modela skorovanja. Ukoliko se zna da je smisao modifikovanog rangiranja skora u pojačavanju kontrasta davanjem većeg broja bodova najnepoželjnijem odgovoru, onda se nameće zaključak da ono može biti od pomoći kliničaru za uvođenje supstitucije levotiroksinom. Takođe, ukoliko je obolela osoba na terapiji, kliničar može prilagoditi dozu levotiroksina, ukoliko je skor kvaliteta života nepovoljan (14, 15). Postojanje podatka o kvalitetu života bi trebalo da bude samo jedan od pomoćnih parametara, koji bi uticali na odluku kliničara, a nikako jedinstven. Od ostalih parametara, od pomoći mogu biti godine života, trudnoća, laktacija, dislipidemija, ispoljenost ateroskleroze, endotelna disfunkcija i brojni drugi (15, 16).

Analizom podataka po pojedinačnim grupama ispitanika, uočava se da su i standardni i modifikovani TSQ i GHQ skorovi >15 jedino u grupi hipotireoidnih ispitanika bez supstitucije levotiroksinom i tako ih svrstavaju u grupu umerenih poremećaja. Pored toga, vrednosti TSQ skorova su veće od vrednosti GHQ skorova u istoj grupi. Imajući u vidu da je naša studija, studija preseka, ne može se znati koliko zaista bolest traje. Međutim, kod osoba koje su hipotireoidne, prve izmene u kvalitetu života se mogu otkriti u domenu simptoma kojima se meri izraženost hipotireoidizma, a potom tireoidna bolest utiče i na opšte aspekte kvaliteta života (17).

U subpopulaciji eutireoidnih ispitanika, vrednosti TSQ i GHQ skorova su niže u grupi eutireoidnih ispitanika pod supstitucijom, nego kod kontrolne eutireoidne grupe. To svakako potvrđuje izuzetan efekat levotiroksina na oba aspekta kvaliteta života hipotireoidnih bolesnika. U našoj studiji, taj efekat je naglašeniji za sferu ispoljenosti tireoidnih simptoma, što se može objasniti postojanjem hipotireoidne bolesti u inicijalnoj fazi, ili je možda razlog rani odgovor na supstituciju levotiroksinom, dok se efekat na opšti kvalitet života može očekivati u dužoj primeni leka ili efekat nastupa kasni-

je. Interesantni su rezultati koji pokazuju da su nivoi TSH niži u kontrolnoj grupi ispitanika bez supstitucije levotiroksinom u odnosu na eutireoidne, levotiroksinom supstituisane. Prosečna vredost TSH u ovoj grupi je bila nešto veća od 1 mU/ml, koje brojni autori smatraju karakteristikom kvalitetne supstitucije (13, 17). Pojedini kliničari su, u cilju poboljšanja kvaliteta života laboratorijski eutireoidnih osoba, koji su se osećali hipotireoidno, dodavali u terapiju T3 (18), ili dodavali levotiroksin do nivoa subnormalnog opsega TSH (19), što je dovelo do stvaranja nepotrebnog rizika od atrijalne fibrilacije ili pogoršanja osteoporoze, kao neželjenih efekata supstitucije levotiroksinom (20-22). Međutim, u novije vreme sve više je prisutno mišljenje da se prag za TSH još više spusti, posebno kod mladih osoba, potencijalnih trudnica, čime bi se hiper/eutireoidno granica još više približila, što vodi ka stavu da je bolje i tretirati osobu, nego je „ostaviti“ hipotireoidnom. Šta će određivati kategoriju hipotireoidnih, zavisi i od drugih faktora, pomoćnih parametara i instrumenta, a među njima su i upitnici za procenu kvaliteta života. Kao i u svim drugim bolestima i stanjima, individualizacija tretmana hipotireoidno obolelog je osnova racionalnog lečenja (13, 17, 22, 23). Na osnovu rezultata dobijenih u okviru naše studije, može se uočiti da su doze koje indukuju laboratorijski eutireoidizam, dovoljne za poboljšanje obe sfere kvaliteta života populacije hipotireoidnih. I pored značaja u doprinosu davanja većeg skora upotrebom modifikovanog rangiranja na račun odgovora *d*, nije zabeleženo značajno pomeranje broja ispitanika iz kategorije bez distresa u kategoriju malog/velikog distresa u svim grupama za oba skora.

Racionalna farmakoterapija zahteva da se oboleli tretiraju, ali i da tretirani imaju adekvatan odgovor u smislu boljitka. Postizanje preporučenog nivoa TSH u serumu primenom levotiroksina ne korelira uvek sa poboljšanjem kvaliteta života prema dobijenim skorovima upitnika. Ukoliko se ispitanici ne osećaju bolje, oni mogu smatrati da je terapija neuspešna kao i da ne saraduju u lečenju, što dodatno produbljuje hipotireozu, koja pored bolesti *per se*, ima sada i reperkusije na ostale sisteme, prevashodno zbog akceleracije ateroskleroze i sledstvenog makroangiopatskog ozbiljnog komorbiditeta, kao i učinka na neurokogniciju (18, 22, 24). Upravo zbog toga je važno primeniti upitnik, kako bi se otkrili ispitanici koji imaju umerene ili ozbiljne poremećaje kao i da se isti dalje prate retestiranjem, čime se obezbeđuje individualni pristup pacijentu, otkrivaju se uzroci lošeg kvaliteta života i poboljšava komplijansa u lečenju. Poseban značaj upitnika može biti i u njihovoj primeni kod osoba sa supkliničkim hipotireoidizmom. Povećani skorovi na primenjenim testovima mogu biti dodatni, pomoćni razlog za započinjanje supstitucije levotiroksinom. Pored toga, registrovanjem umerenog poremećaja kategorije u upitnicima, mogu biti od pomoći za odabir onih latentno hipotireoidnih, koji će se češće pratiti. Kod tretiranih bolesnika, sprovođenje ovih upitnika može ukazati kliničaru na neadekvatnu dozu levotiroksina ili lošu komplijansu obolelog (20, 22).

Modifikacijom standardnog modela rangiranja dobijenih odgovora dobije se veći ukupni skor i naglašavaju nepoželjni i potencijalno „najhipotireoidniji“ odgovori. Na taj način bi kliničar mogao da se „ubedi“ da ranije započne supstituciju levotiroksinom svom pacijentu. Obično sam skor upitnika nije od dovoljne pomoći, ali ako je u sadejstvu sa drugim pomoćnim faktorima, može dati doprinos u tom pravcu (13, 14).

ZAKLJUČAK

U ovoj studiji skorovi istog upitnika sa različitim načinom rangovne transformacije dobijenog odgovora su se uporedno razlikovali samo u grupi jasnog hipotireoidizma bez levotiroksinske terapije. Obzirom da nije bilo značajnog učinka modifikacije u eutireoidnim grupa-

ma, koje su po veličini male, može se reći da je on stoga i očekivan, a rezultati delimično limitirani veličinom ispitivane populacije. Pokazan je povoljan uticaj terapije levotiroksinom na kvalitet života obolelih od hipotireoze, upotrebom opštih i bolest-specifičnih upitnika. Laki za izvođenje, razumljivi i jednostavni TSQ i GHQ upitnici se mogu preporučiti prevashodno kao pomoćni parametri za uvođenje supstitucije u hipotireoidnim stanjima, ali i u kontroli komplijanse i kvaliteta supstitucije tretiranih ispitanika.

ZAHVALNICA

Ovaj rad je jednim delom podržan projektom broj 173033 (E.R.I.) finansiranim od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja.

Literatura

1. Trbojević B. Tiroidna žlezda: patofiziološke osnove i klinički pristup. Beograd:ČIP Štampa; 1994.
2. Slijepčević D, Vujović S, Nestorović Z. Humana klinička endokrinologija. Beograd:Obeležja; 2002.p. 164-76.
3. Greenspan FS. The Thyroid Gland. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. Basic and Clinical Endocrinology. 7th ed. London: Lange Medical Books; 2004.p. 215-94.
4. Trbojević B, Marina Đ. Dijagnoza hipotireoze. In: Micić D, Popović-Brkić V, eds. Acta Clinica-Hipotireoza. 1st ed. Beograd: Klinički Centar Srbije; 2008.p. 39-53.
5. Petakov M, Beleslin B, Ćirić S. Oboljenja štitaste žlezde. In: Micić D, Damjanović S, eds. Acta Clinica-funkcionalna ispitivanja u endokrinologiji. 1st ed. Beograd: Klinički Centar Srbije; 2004.p. 32-44.
6. DeMoura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within normal range and adiposity. EJE 2011;165: 11-5.
7. Biondi B. Mechanismus in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. EJE 2012;167:609-18.
8. Moeller LC, Fuerer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. Endocr Relat Cancer 2013;20:R19-29.
9. Ross DS. Serum TSH measurement for assessment of thyroid function and disease. Endocrinol Metabol Clin North Am 2001;30:245-64.
10. Roberts CG, Landenson DW. Hypothyroidism. Lancet 2004;363:793-803.
11. Razvi S, McMillan CV, Weaver JU. Instruments used in measuring symptoms, health status and quality of life in hypothyroidism: a systematic qualitative review. Clinical Endocrinology 2005; 63: 617-24.
12. Goldberg DP, Hiller VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. Psychological Medicine 1979;9:139-45.
13. Saravanan P, Chau W-F, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on "adequate" doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. Clinical Endocrinology 2002;57:577-85.
14. Walsh JP. Dissatisfaction with thyroxine therapy- could the patients be right? Current Opinion in Pharmacology 2002;2:717-22.
15. Razvi S, McMillan CV, Weaver JU. Instruments used in measuring symptoms, health status and quality of life in hypothyroidism: a systematic qualitative review. Clinical Endocrinology 2005;63:617-24.
16. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JGP et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. EJE 2005;153:747-53.
17. Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, Carello P, Janowski JS. Health status, mood, and cognition in experimentally induced subclinical hypothyroidism. JCEM 2007;92:2545-51.
18. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zaliukevicius R, Prange AJ. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. NEJM 1999;340:424-9.
19. Carr D, McLeod DT, Parry G, Thornes HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. Clin Endocrinol (Oxf) 1988; 28: 325-333.
20. Walsh JP, Shiels L, Mun Lim EE, Bhagat CI, Ward LC, Stuckey BGA et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. JCEM 2003; 88: 4543-50.
21. Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of double-blind, randomized clinical trial. JCEM 2006; 91: 2624-30.
22. Bianchi GP, Zaccheroni V, Solaroli E, Vescini F, Cerutti R, Zoli M et al. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders. Qual of Life Res 2004; 13: 45-54.
23. Toft AD, Beckett GJ. Thyroid function tests and hypothyroidism. BMJ 2003; 326: 295-6.
24. Landenson PW. Psychological well-being in patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 57: 577-85.

¹General Hospital Pančevo, Serbia

²Institute of Medical Statistics and Informatics, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

³Institute of Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

⁴Dr Aleksandar D. Popovic Cardiovascular Research Center, Dedinje Cardiovascular Institute

⁵Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

⁶Institute of Hygiene and Medical Ecology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

⁷Faculty of Sport and Physical Education, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

⁸Department of Vascular Surgery, Dedinje Cardiovascular Institute, Belgrade, Serbia

THE RELATIONSHIP BETWEEN SOCIO DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS, HEALTH BEHAVIORS, AND BIOCHEMICAL PARAMETERS AND NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE - A CROSS-SECTIONAL STUDY

VEZA IZMEĐU SOCIODEMOGRAFSKIH KARAKTERISTIKA, ZDRAVSTVENIH NAVIKA, BIOHEMIJSKIH PARAMETARA I UHRANJENOSTI KOD BOLESNIKA SA KORONARNOM BOLEŠĆU-STUDIJA PRESEKA

Tijana Dangubić¹, Jelena Marinković², Hristina Vlajinac³, Petar Otašević^{4,5}, Jadranka Maksimović³, Nađa Vasiljević⁶, Marina Nikić⁷, Đorđe Radak^{5,8}, Miloš Maksimović⁶

Summary

According to the World Health Organization (WHO), cardiovascular diseases are the major cause of death in the world.

The aim of the study was to investigate whether nutritional status, assessed by body mass index (BMI), is related to clinical manifestations of coronary heart disease (CHD) as well as to socio-demographic characteristics, health behaviors, and biochemical parameters of CHD patients.

This cross-sectional study included consecutive patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris treated at the General Hospital in Pancevo from December 2012 to May 2013. Patients' demographic, anthropometric and clinical data were collected.

The study group comprised 300 patients with CHD, 174 (56.800%) men and 126 (42.00%) women. Out of them 68 patients (22.7%) had normal weight, 133 (44.3%) were overweight and 99 (33.0%) were obese. Patients with stable angina pectoris and those with acute coronary syndrome did not significantly differ in their BMI. According to the multivariate logistic regression analyses in comparison with normal weight, overweight and obesity were significantly related to increased level of triglycerides, and obesity was also significantly related to diabetes mellitus type 2 and negatively to retirement.

The results obtained indicate association of increased BMI with other CHD risk factors and thus suggest the need of health education concerning lifestyle habits in order to prevent overweight and obesity.

Keywords: nutritional status, coronary heart disease, health habits

Sažetak

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) kardiovaskularne bolesti su glavni uzročnik umiranja u svetu.

Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita da li nutritivni status, procenjen putem Indeksa telesne mase (ITM) utiče na kliničku manifestaciju koronarne bolesti srca, kao i da se procene socio-demografske karakteristike, zdravstveno ponašanje i biohemijski parametri ispitivanih pacijenata.

Rađena je studija preseka kojom su obuhvaćeni pacijenti oboleli od akutnog koronarnog sindroma i stabilne angine pectoris lečenih u Opštoj bolnici Pančevo u periodu od decembra 2012. godine do maja meseca 2013. godine. Sakupljeni su demografski, antropometrijski i klinički podaci pacijenata.

Ispitivanu grupu činilo je 300 pacijenata sa koronarnom bolešću srca, od toga je bilo 174 (56,8%) muškaraca i 126 (42,00%) žena. Od ukupnog broja pacijenata njih 68 (22,7%) imalo je normalnu telesnu težinu, 133 (44,3%) bilo je predgojazno a 99 pacijenata (33,0%) bilo je gojazno. Pacijenti sa stabilnom anginom pectoris i oni sa akutnim koronarnim sindromom nisu se značajno razlikovali po vrednostima ITM. Prema multivarijantnoj logističkoj regresijonoj analizi u poredjenju sa pacijentima sa normalnom telesnom težinom, predgojazni i gojazni pacijenti imali su povecan nivo triglicerida a gojaznost je takodje bila znacajno povezana sa pojavom diabetes mellitusa tip 2, a naročito penzionera.

Dobijeni rezultati ukazuju na povezanost povecanog ITM sa ostalim kardiovaskularnim rizicima, a takodje sugerišu potrebu za zdravstvenim vaspitanjem i upoznavanjem pacijenata sa zdravim životnim navikama u cilju prevencije predgojaznosti i gojaznosti.

Cljučne reči: stanje uhranjenosti, koronarna bolest, zdravstvene navike

INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO), cardiovascular diseases are the major cause of death of 17.3 million people. Acute myocardial infarction is diagnosed in 6 million people, with more than 25% of cases leading

to death (1). Cardiovascular diseases were responsible for 53.7% of all causes of death (45.9% in men and 54.1% in women) in Serbia in 2013. In the total number of patients with heart disease, 55.7% of them had an ischemic heart disease (2,3). It is believed that formation of atherosclerotic plaque, which is the basis of coronary heart disease starts

with endothelial dysfunction (4) and that the main role is the retention of lipoprotein which increases the threshold for the development of endothelial stress (5).

Today it is also considered that the main developing factors of atherosclerosis are endothelial dysfunction, hemodynamic instability, inflammation and hypercholesterolemia. Chronic endothelial damage leads to endothelial dysfunction and increase of permeability, as well as the oxidation of LDL cholesterol and its accumulation in the intima (6). Risk factors of cardiovascular disease are divided into those that can be influenced, such as increased values of arterial blood pressure, elevated cholesterol levels, obesity, smoking, physical inactivity and diabetes mellitus as well as those on which we can't influence, such as gender, age, racial and ethnic affiliation and heredity (7).

OBJECTIVE

The aim of this study was to assess the nutritional status in patients with coronary artery disease and to determine whether there is a link between nutritional status and some clinical manifestations of coronary artery disease (stable angina vs. acute coronary syndrome) as well as socio-demographic characteristics, health behaviors, and biochemical parameters.

METHODS

The survey was conducted in a cross-sectional study in General Hospital in Pancevo for the period of 6 months (from December 2012 to May 2013). The study included 300 consecutive patients with diagnosed coronary heart disease. Clinical patients were divided into patients with stable angina pectoris and patients with acute coronary syndrome (patients with unstable angina pectoris and myocardial infarction). The diagnosis of stable angina pectoris was set up on the basis of history data on the existence of a typical angina pain at rest and/or electrocardiographic changes in terms of elevation/depression of ST segment ≥ 1 mm in at least two successive statements on the electrocardiogram and/or typical rise and fall of cardiac enzymes. The investigation did not include patients with malignant diseases. The examined patients were interviewed and the anthropometric measurements, laboratory analyses and clinical analyses were done.

Data on socioeconomic status and health habits (alcohol consumption, smoking, physical activity) were obtained using a specific questionnaire prepared for this study.

According to the degree of education, respondents were divided into three groups: less than 12 years of schooling; 12 years of education (secondary school), and over 12 years of school education.

As for smoking, patients were divided into three groups: smokers, former smokers and non-smokers. The current smoker is defined as a person who smokes at least one cigarette per day or who quit smoking within the previous year. Former smoker is a person who has not been smoking for more than a year and a non-smoker is a person who has never smoked.

Regarding alcohol consumption, patients were divided into three groups: those who consume alcohol now (people who drink ≥ 1 alcoholic drink per month), those who consumed alcohol earlier (people who drank during the life of at least 12 alcoholic beverages but now they do not drink) and those who are non-drinkers (those who in the course of their lives have drunk fewer than 12 alcoholic beverages) (8).

Physical activity stands for every kind of unprofessional physical activity lasting 30 min per day during the previous month. Persons who exercised more than once a week were considered physically active and others were considered physically inactive.

Body weight (BW) and body height (TV) were measured by standard procedures. Body mass index (BMI) was calculated as the ratio of body weight (kg) and height (m^2), and nutritional status was classified according to the World Health Organization (9).

Blood pressure was measured according to the recommendations by the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure (10).

After twelve hours of fasting, blood samples were taken by cubital vein puncture to determine: glycemic and lipid status (triglycerides, total cholesterol, HDL and LDL cholesterol). Lipid and glycemic disorders were classified by the ATP classification (11).

STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables were described as mean \pm standard deviation (SD), categorical variables as frequencies and percentages. In the analysis of data, χ^2 test, and univariate and multivariate logistic regression methods were used. All variables which were according to univariate logistic regression analysis significantly associated with nutritional state at a level of $p \leq 0.10$ were included in the models of multivariate logistic regression analyses. A two-tailed p value of <0.05 was considered significant. All data were analyzed using version 20 of statistical package SPSS.

The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty in Belgrade. All patients gave written consent for participation in the study.

RESULTS

The study group comprised 300 patients with coronary heart disease, 174 (56.800%) men and 126 (42.00%) women. Out of 300 patients with coronary heart disease, 68 (22.7%) had normal weight, 133 (44.3%) were overweight and 99 (33.0%) were obese.

Since patients with stable angina pectoris (128 patients) and those with acute coronary syndrome (172 patients) did not significantly differ in their BMI (Table 1), further analyses were performed on all participants taken together.

Normal weight patients and overweight patients did not significantly differ in age, sex, marital status, education,

occupation, smoking habit, alcohol consumption and physical activity (Table 2). In comparison with normal weight patients, obese patients were significantly younger ($p = 0.032$), more frequently women ($p = 0.006$), significantly more frequently blue collar workers ($p = 0.002$) and less frequently retired ($p = 0.001$).

Out of clinical and biochemical characteristics presented in Table 3, in overweight patients only increased triglycerides were significantly more frequent than in normal weight patients ($p = 0.005$). In comparison with normal weight patients obese patients had significantly more frequently increased triglycerides ($p = 0.003$), decreased level of HDL-cholesterol ($p = 0.022$), and diabetes type 2 in personal history ($p = 0.011$).

Table 1. Nutritional state according to body mass index in patients with various severity of coronary artery disease

Variable	Normal weight < 25 kg/m ² (n = 68)	Overweight 25.0-29.9 kg/m ² (n = 133)	Obesity ≥30 kg/m ² (n = 99)	P value*
	N (%)	N (%)	N (%)	
Stable angina pectoris	23 (18.0)	55 (43.0)	50 (39.1)	0.093
Acute coronary syndrome	45 (26.2)	78 (45.3)	49 (28.5)	

* According to χ^2 test.

Table 2. Demographic and some lifestyle characteristics of study participants by nutritional state according to body mass index

Characteristics	Nutritional state (No. of participants (%)/ mean \pm SD)			p ^a	p ^b
	Normal weight < 25 kg/m ² (n = 68)	Overweight 25.0-29.9 kg/m ² (n = 133)	Obesity ≥30 kg/m ² (n = 99)		
Age (X \pm SD)	67.7 \pm 10.8	66.5 \pm 11.1	64.2 \pm 9.7	0.489	0.032
Sex				0.530	0.006
Man	43 (63.2)	90 (67.7)	41 (41.4)		
Woman	25 (36.8)	43 (32.3)	58 (58.6)		
Marital status (married)	47 (69.1)	90 (68.2)	67 (69.1)	0.893	0.995
Occupation					
Blue collar worker	23 (33.8)	45 (33.8)	53 (53.5)	0.999 ^c	0.013 ^c
White collar worker	8 (11.8)	23 (17.3)	17 (17.2)	0.307 ^d	0.339 ^d
Retired	37 (54.4)	65 (48.9)	29 (29.3)	0.458 ^e	0.001 ^e
Education					
Elementary school	33 (48.5)	67 (50.4)	60 (60.6)		
Secondary school	27 (39.7)	54 (40.6)	29 (29.3)	0.642	0.202
High school and faculty	8 (11.8)	12 (9.0)	10 (10.1)		
Ever-smokers	47 (69.1)	82 (61.7)	59 (59.6)	0.297	0.210
Alcohol consumption (current and former)	27 (40.9)	57 (42.9)	35 (36.8)	0.793	0.602
Physical activity (per one month):				0.208	0.980
0-4	52 (76.5)	89 (67.9)	76 (76.8)		
5-8	5 (7.4)	12 (9.2)	6 (6.1)		
9-13	2 (2.9)	4 (3.1)	5 (5.1)		
≥14	9 (13.2)	26 (19.8)	12 (12.1)		

^a P value according to univariate logistic regression analysis for comparison between overweight and normal weight group.

^b P value according to univariate logistic regression analysis for comparison between obese and normal weight group.

^c P value according to univariate logistic regression analysis for comparison between blue collar worker/white collar worker and retired.

^d P value according to univariate logistic regression analysis for comparison between white collar worker/blue collar worker and retired.

^e P value according to univariate logistic regression analysis for comparison between retired/blue and white collar worker.

Table 3. Some clinical and biochemical characteristics in study participants by nutritional state according to body mass index

Characteristics	Nutritional state (No. of participants, %)			p ^a	p ^b
	Normal weight < 25 kg/m ² (n = 68)	Overweight 25.0-29.9 kg/m ² (n = 133)	Obesity ≥30 kg/m ² (n = 99)		
Hypertension (blood pressure ≥ 130/≥85 mm Hg)	57 (83.8)	118 (88.7)	93 (93.9)	0.591	0.115
Increased triglycerides (≥ 1.69 mmol/L)	39 (57.4)	101 (76.7)	78 (78.8)	0.005	0.003
Low HDL - cholesterol (<1.03mmol/L in men and < 1.29 mmol/L in women)	53 (77.9)	115 (86.5)	90 (90.9)	0.126	0.022
Increased LDL - cholesterol (≥ 3.40 mmol/L)	29 (42.6)	61 (45.9)	49 (49.5)	0.664	0.384
Total cholesterol ≥ 5.2 mmol/L	31 (45.5)	62 (46.6)	54 (54.5)	0.890	0.256
Diabetes Mellitus type2	17 (25.0)	51 (38.3)	44 (44.4)	0.060	0.011
CVI/TIA	11 (16.2)	11 (8.3)	9 (9.1)	0.095	0.171
Claudication	13 (19.1)	42 (31.6)	27 (27.3)	0.063	0.227
Myocardial infraction	33 (48.5)	54 (40.6)	46 (46.9)	0.284	0.840

HDL – high density lipoprotein; LDL – low density lipoprotein; CVI/TIA – cerebrovascular insult/ transient ischaemic attack

^aP value according to univariate logistic regression analysis for comparison between overweight and normal weight group.

^bP value according to to univariate logistic regression analysis for comparison between obese and normal weight group

Table 4. Variables significantly related to nutritional state according to body mass index - multivariate logistic regression analysis

Variable	Overweight vs normal weight		Obesity vs normal weight	
	OR (95% CI)	p ^a	OR (95% CI)	p ^b
Increased triglycerides (≥ 1.69 mmol/L)	2.45 (1.31-4.58)	0.005	2.88 (1.39-5.98)	0.005
Retired/blue and white collar worker			0.30 (0.15-0.59)	0.001
Diabetes mellitus type 2			2.43 (1.18-5.00)	0.016

^aIn the model of multivariate logistic regression analysis were included: diabetes mellitus type 2, CVI/TIA, claudication and increased tryglicerides.

^bIn the model of multivariate logistic regression analysis were included: age, sex, blue worker/white worker and retired, retired/blue and white worker, diabetes mellitus type 2, low HDL level and increased tryglicerides

According to multivariate logistic regression analyses, in comparison with normal weight, overweight was significantly related to the increased level of triglycerides, and obesity was significantly related to diabetes mellitus type 2 and increased level of triglycerides and negatively with retirement.

DISCUSSION

In this study, more than two-thirds of patients with CHD (77.3%) had increased BMI, 44.3% were overweight, and 33.0% were obese. According to multivariate analysis, diabetes mellitus type 2 and elevated levels of triglycerides were statistically significant and independently associated with obesity. Among the obese there were significantly fewer people in retirement compared to the active population, especially blue collar workers. Being overweight was significantly associated only with high levels of triglycerides.

For a long time it was thought that CHD was more common among male population, but there are more and more studies that have proved that females are more often affected (12). Due to the increasing presence of obesity, diabetes and related comorbidities, cardiovascular disease showed an increasing trend among younger population, particularly among women, although in females the disease occurs 7-10 years later than in men (13). In our study 42% of patients were women.

Many factors, including sex hormones play an important role in the development of cardiovascular disease as well as differences in the epidemiological characteristics, treatment and prognosis of cardiovascular disease in men and women (12).

One study which included 70 patients with stable angina admitted to the Clinic of Cardiology, Military Medical Academy, Belgrade showed that there was a statistically significant positive correlation between the Finish Diabetes Risk Score (FINDRISC) which included age, BMI, waist circumference, physical (in) activity, diet, arterial

hypertension, history of high glucose levels and diabetes mellitus in family history and the severity of CAD (14).

Hypertension, disorders of lipid status and diabetes are very important factors that explain this relationship (15).

In a prospective study of over 54000 persons, Jensen and colleagues proved that increasing of 1 unit of body mass index increases the risk of acute coronary syndrome in 5%-7% for both sexes (16). The incidence of obesity in patients with CHD in this study was similar to the prevalence in the study previously conducted on over 16.000 patients in 24 countries (17). Despite the fact that compared to the normal weight, obese patients are more likely to have not only CHD but also other atherosclerotic diseases, in the last decade there are more and more researchers who talk about obesity paradox which describes smaller incidence of mortality from CHD in obese patients. In a study that included more than 22000 patients, Uretski and associates (18) found that obese and overweight patients had a 30% lower mortality compared to normal weight and underweight people.

The connection between elevated triglyceride levels and cardiovascular disease was also found in several studies, although the significance of hypertriglyceridemia as a risk factor for cardiovascular disease is still considered controversial (19). In a study that compared 3582 patients with CHD and 6175 control subjects (20), a significant relationship between triglyceride levels and cardiovascular risk was demonstrated. According to the results of a meta-analysis, which included over 56000 respondents, hypertriglyceridemia was an important risk factor for atherosclerotic disease (21). The same analysis showed that an increase of the levels of triglycerides for a 1 mmol/L increased the risk for cardiovascular disease by 32% in men and by 76% in women. In addition, more researches have shown that there is an inverse correlation between the levels of triglycerides and HDL (22). It is known that triglyceride levels that exceed the value of 1.69mmol / L is a risk factor for CHD [11]. There is also an opinion that high triglyceride level is a stronger risk factor in association with other risk factors (23).

Hypertriglyceridemia in the obesity has been linked to insulin resistance and it is suggested that triglycerides in obese patients are increased as the result of dual metabolic defects, increased secretion and severely impaired clearance of triglyceride rich very-low-density lipoproteins (24).

It is considered that there is the relationship of obesity and hypertriglyceridemia especially in insulin resistance and that the increased flux of fatty tissue, primarily free fatty acids, leads to an increase of triglyceride synthesis and secretion of VLDL particles (19).

The independent association between obesity and type 2 diabetes in this study is consistent with results of other

studies that have shown that obesity, especially abdominal obesity, increases the risk of developing this type of diabetes even ten times, while the risk for hypertension and dyslipidemia is increased only twice (25). Vanamo and Saper (26) in their study pointed that the length of not only obesity but also of increased body weight, is an important factor in the development of diabetes type 2. In patients who were overweight or obese five years or more, it was found that the risk of getting type 2 diabetes is four times higher than in patients who have had an increased body weight for a shorter period of time, and 8 times greater when it comes to obesity.

Recognizing the importance of diabetes in the development of cardiovascular disease, ATP III panel in 2001 accepted diabetes as equivalent to cardiovascular disease. Further on it contributed to further guidance in prevention measures (11). The mechanism of development of diseases such as CHD in people with type 2 diabetes is multifactorial, starting from the disruption of endothelial function, changes in the walls of arteries, oxidative stress, inflammation and many others (7).

Lower number of pensioners in the group of obese compared to active people, especially blue collar workers, in the present study, may be associated with worse social and economic conditions of pensioners. There is also a possibility that for blue collar workers who are physically active at work, which has a protective effect on CHD, obesity is a more important risk factor than for those who were physically inactive.

LIMITATIONS OF STUDY

This study had some limitations, first of all, the design of study was cross-sectional study. Although, the study was done at the General hospital in Pancevo, with a large number of patients, this data can not be considered representative for the territory of Vojvodina and Serbia.

CONCLUSION

The results obtained indicate the importance of obesity as a major risk factor for hypertension and coronary disease, and suggest the need to introduce patients to healthy lifestyle habits in order to prevent obesity and comorbidity.

FOUNDING SOURCES

This work was supported by Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia, through contract no. III41002 (2011-2014).

References

1. www.who.in
2. Health Statistical Yearbook of Republic Serbia. Institute of Public Health of Serbia. 2014.
3. Incidence and mortality of acute coronary syndrome in Serbia. Register for acute coronary syndrome; 2011. (Serbian).
4. Cronenwett JL, Johnston KW, Liapis CD. Rutherford's vascular surgery (7th Edition): Role of risk factors. PA, USA: Elsevier Publishing, USA; 2010.8211p.
5. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15: 551–61.
6. Marx N, Grant PJ. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease--the lull before the storm. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4 (2):82–3.
7. <http://www.world-heart-federation.org>
8. Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasani RS, Ellison RC. Alcohol Consumption and the Prevalence of the Metabolic Syndrome in the U.S.A cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004; 27:2954–9.
9. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO;1998.
10. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–52.
11. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment panel III). Final report. *Circulation.* 2002; 106:3143–421
12. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the US from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50 (22):2128–32.
13. Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. *Heart J.* 2010; 18(12):598–603.
14. Djurić P, Mladenović Z, Grdinić A, Tavčiovski D, Spasić M, Davičević-Elez Z. Correlation between the Finnish Diabetes risk Score and the severity of coronary artery disease. *Vojnosanit. Pregl.* 2014; 71(5):474–80.
15. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006; 113:898–918.
16. Jensen MK, Chiuve SE, Rimm EB, Dethlefsen C, Tjønneland A, Jensen AM et al. Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events. *Circulation.* 2008; 117:3063–9.
17. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. on behalf of the EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 (in press).
18. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Zhou Q, et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med.* 2007; 120(10):863–70.
19. Eckel RH. The complex metabolic mechanisms relating obesity to hypertriglyceridemia. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31(9):1946–8.
20. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation.* 2007;115(4):450–8.
21. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996; 3:213–9.
22. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302:1993–2000.
23. Austin MA. Triglyceride, small, dense low-density lipoprotein, and the atherogenic lipoprotein phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2:200–7.
24. Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J, Söderlund S, Kahri J, Lundbom N, et al. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2144–50.
25. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al. Population-based incidence rates and risk factor for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes.* 2004;53:1782–9.
26. Wannamethee S, Shaper A. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of Type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999. 22(8):1266–72.
27. Yabin Wang, Qiuju Yu, Daiming Fan, and Feng Cao. Coronary heart disease in Type 2 diabetes: mechanisms and comprehensive prevention strategies. *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* 2012; (10):1051–60.

CHRONIC IDIOPATHIC PORTAL VEIN THROMBOSIS – A CASE STUDY

HRONIČNA IDIOPATSKA TROMBOZA PORTNE VENE – PRIKAZ SLUČAJA

Bojan Mitrović¹, Zoran Gluvić^{1,2}, Vladimir Samardžić¹, Milan Obradović³, Milena Lačković¹, Zorica Cvetković⁴, Aleksandar Pavlović⁵, Esma R. Isenović³

Summary

Portal vein thrombosis (PVT) is a rare disorder of splanchnic circulation, frequently caused by concomitant presence of local and/or systemic factors. When portal vein thrombosis complicates causative diseases, it will worsen their prognosis, and in such a case, the causative disease and PVT are treated concomitantly. Despite the fact that PVT frequently complicates liver cirrhosis, intraabdominal malignancies, and some hematological diseases, after all causes are excluded, one can define idiopathic portal vein thrombosis. In this study we have described the case of idiopathic chronic portal vein thrombosis.

Keywords: portal vein, thrombosis

Sažetak

Tromboza portne vene (TPV) je retko oboljenje splanhničke cirkulacije, koje najčešće nastaje sadejstvom više lokalnih i/ili sistemskih faktora. Ukoliko TPV komplikuje osnovnu bolest, ona pogoršava njenu prognozu, a konkomitantno se leče obe. Iako se najčešće javlja u sklopu ciroze jetre, malignih bolesti abdominalnih organa i nekih hemopatija, postoji i idiopatska TPV, koja se definiše ekskluzijom svih poznatih uzroka TPV. U ovom radu je prikazan slučaj hronične idiopatske TPV.

Cljučne reči: portna vena, tromboza

UVOD

Tromboza portne vene (TPV) je retko oboljenje splanhničke cirkulacije, koje najčešće nastaje kao rezultat sadejstva više precipitirajućih faktora, bilo lokalnih (abdominalnih), bilo sistemskih (protrombogenih). Najčešće uzročne bolesti su ciroza jetre, abdominalni maligniteti i mijeloproliferativne bolesti (policitemija rubra vera, esencijalna trombocitemija i mijelofibroza). U prošlosti definisane kao idiopatske, napredovanjem dijagnostičkih procedura, ipak je pokazano da su ove TPV veoma često povezane sa brojnim sistemskim stanjima ili oboljenjima sa naglašenim protrombogenim karakteristikama. Po svom trajanju, TPV može biti akutna (trajanja <60 dana) i hronična (trajanja >60 dana) (1). S obzirom da se podaci o trajanju bolesti često teško definišu, jedan od načina identifikacije akutne ili hronične TPV je detekcija parametara, koji govore u prilog hroničnoj TPV: portne kolaterale, splenomegalija i variksi jednjaka/želuca (2). Klinička prezentacija TPV je veoma raznolika, počevši od asimptomatske (kod oko 43% slučajeva) do one manifestovane simptomima i znacima TPV (abdominalni simptomi, manifestacije portne hipertenzije i njenih komplikacija), ali i osnovne bolesti ispoljene u različitim stadijumima (kod oko 57% slučajeva) (3, 4). Za dijagnozu TPV koristi se Doppler ultrazvuk (UZ) abdomena, kompjuterizovana tomografija (CT; *engl. Computed Tomography*) i magnetni angiogram

(MRIA; *engl. Magnetic Resonance Imaging Angiogram*) (5). Početna terapija izbora za lečenje akutne TPV je primena parenteralne antikoagulantne terapije u trajanju 2-3 nedelje, bilo primenom intravenskog ili niskomolekularnog supkutanog heparina, pri čemu je efikasnost u lečenju gotovo identična. Potom se nastavlja sa oralnom antikoagulantnom terapijom, s ciljem da međunarodni normalizovani odnos protrombinskih vremena (INR; *engl. International Normalized Ratio*) bude 2-3. Najbolji rezultati terapije se postižu što je moguće ranijim započinjanjem parenteralne terapije (unutar 30 dana od pojave simptoma), kada se kod oko trećine bolesnika TPV rekanališe (6). Preporuka je da terapija traje najmanje 3-6 meseci, pošto se rekanalizacija najčešće dešava nakon 4-6 meseci primenjene antikoagulantne terapije (7), a u slučajevima trombofilija sa ponavljanim TPV i porodičnog opterećenja, terapija se savetuje doživotno (3, 6). Trombolitička terapija, primenom uro- ili streptokinaze transhepatičnim ili transjugularnim pristupom, primenjuje se u slučajevima veoma svežih i teških TPV u visokospecijalizovanim centrima, sa parcijalnom ili potpunom trombolizom kod oko 3/4 tretiranih, ali i visokim procentom ispoljenih komplikacija primenjene terapije, prevashodno krvarenja (kod oko 60% tretiranih) (8). Hirurška trombektomija se sprovodi veoma retko i povezana je sa visokim hirurškim mortalitetom, kao i čestom ponovnom pojavom TPV (2). U tretmanu hronične TPV postoje podeljena mišljenja o primeni

antikoagulantne terapije, stoga osnovu lečenja čini medikamentni i endoskopski tretman komplikacija hronične portne hipertenzije (varikoziteti jednjaka i/ili želuca). Ukoliko se kliničar odluči za primenu antikoagulantne terapije u lečenju hronične TPV, prevashodno necirotične etiologije, onda je preporuka da bi prvo trebalo endoskopski tretirati potencijalno krvareće varikse, a potom započeti terapiju antikoagulantima (9). Takođe, postoje mišljenja da je primena neselektivnih betablokatora nepoželjna, jer dalja redukcija splahnhičkog protoka može doprineti progresiji TPV (10), dok se po mišljenju drugih autora, primena ovih lekova se savetuje prevashodno uz endoskopske procedure (11). Krvareći varikoziteti jednjaka i/ili želuca u sklopu hronične TPV se leče identično krvarećim varikozitetima kod cirotičnih bolesnika. Preporuka je da se ne primenjuju vazokonstriktori (vazopresina, terlipresina) kod akutno krvarećih varikoziteta TPV iz istog razloga navedenog kod neselektivnih betablokatora (10). Hirurško lečenje TPV je rezervisano u slučajevima neuspešnog konzervativnog i endoskopskog tretmana (dekompresivni hirurški i transjugularni šantovi, ezofagealna resekcija sa/bez splenektomije) (3), kao i kod transplantacije jetre kod najtežih bolesnika koji su bez odgovora na bilo koji pomenuti tretman (12). Prognoza bolesti je dobra u slučajevima adekvatnog tretmana akutne/hronične TPV, i značajno zavisi od osnovne

bolesti (3). Sa ranom dijagnozom TPV i ranom primenom antikoagulantne terapije, petogodišnje preživljavanje kod akutne TPV je čak do 85% (13). Mortalitet je najveći u prvoj godini od nastanka TPV kod obolelih sa cirozom jetre ili malignitetom (14). Mortalitet uzrokovano krvarenjem iz varikoziteta kod necirotičnih osoba sa TPV je mnogo manji nego kod obolelih od ciroze, s obzirom da je funkcija jetre najčešće očuvana, a varikoziteti manje naglašeni (15).

U okviru ovog rada prikazan je slučaj hronične idiopatske (necirotične i malignitetom neuzrokovane) TPV, inicijalno prezentovane kao sindrom hepatične encefalopatije (HE).

MATERIJAL I METODE

PACIJENT

Ispitanica stara 65 godina, hospitalizovana je u cilju nastavka evaluacije abdominalnih smetnji (oticanje trbuha, difuzni tupi bolovi), bicitopenije (anemija i trombocitopenija) i poremećaja bubrežne funkcije, koji su trajanja oko 2 meseca. Anamnestički se saznaje da je lečena od umerene trombocitopenije pre desetak godina,

Tabela 1. Laboratorijski parametri tokom hospitalizacije

Laboratorijske vrednost	Datum				Referentne vrednosti
	15.12.15. (1 dan)	21.12.15. (7 dan)	28.12.15. (14 dan)	04.01.16. (21 dan)	
Leukociti (10 ⁹ /l)	3,7	5,9	4,7	6,2	4,4-11,5
Eritrociti (10 ¹² /l)	2,66	3,21	2,61	2,63	4,50-6,30
Hgb (g/l)	88	101	87	88	140-175
Hct (%)	0,267	0,308	0,258	0,253	0,400-0,520
Trombociti(10 ⁹ /l)	48	23	18	26	150-400
AST (U/l)	681	119	23	58	<37
ALT (U/l)	559	208	40	71	<43
GGT (U/l)	332	197	120	109	<50
Proteini Uk.(g/l)	53,0	52,0	54,0	56,0	62,0-81,0
Albumini (g/l)	28,0	31,0	30,0	31,0	35,0-55,0
Ac.urik.(μmol/l)	699	547		354	208-428
CRP (mg/l)	84,6	76,5	49,6	44,8	<7
Bil. tot. (μmol/l)	34,2	38,5	29,4	58,9	4,96-23,36
Bil. dir. (μmol/l)	22,3	25,6	15,8	30	<4,96
LDH (U/l)	1250	697	659	665	220-460
K ⁺ (mmol/l)	5,0	3,4	3,2	3,8	4-5
Na ⁺ (mmol/l)	132	135	136	139	138-149
Cl ⁻ (mmol/l)	101	102	99	92	98-107
Urea (mmol/l)	32,5	29,2	16,8	17,4	4,0
Kreatinin(μmol/l)	631	547	363	385	44-133
D dimer (ng/ml)	7600	>10000	1164	974	<230
INR	2,14	1,35	1,36	1,42	2-3.5 (th opseg)
FK VIII (%)	219	54	164		50-150
Fibrinogen (g/l)	1,7	1,8	2,7	1,9	2-5

prvobitno kortikosteroidom nekoliko meseci, a zatim, zbog refraktarnosti, danazolom kraće od 1 mesec, nakon čega je samoinicijativno obustavila tretman i dalje kontrole. Nakon toga ispitanica je bila bez hemoragijskog sindroma. Hipertoničar je oko 10 godina, i preležala je cerebrovaskularni inzulit i reinzulit 12 i 6 meseci pre hospitalizacije, sa zadovoljavajućim oporavkom. Aktuelno, bez antitrombotične i antikoagulantne terapije. Rađala je, nije imala spontane pobačaje.

U fizikalnom nalazu pri prijemu svesna, konfuzna, dezorijentisana u prostoru i vremenu, bleđa, bez hemoragijskog sindroma, urednih vitalnih znakova, sa ascitesom i osrednjim pretibijalnim edemima.

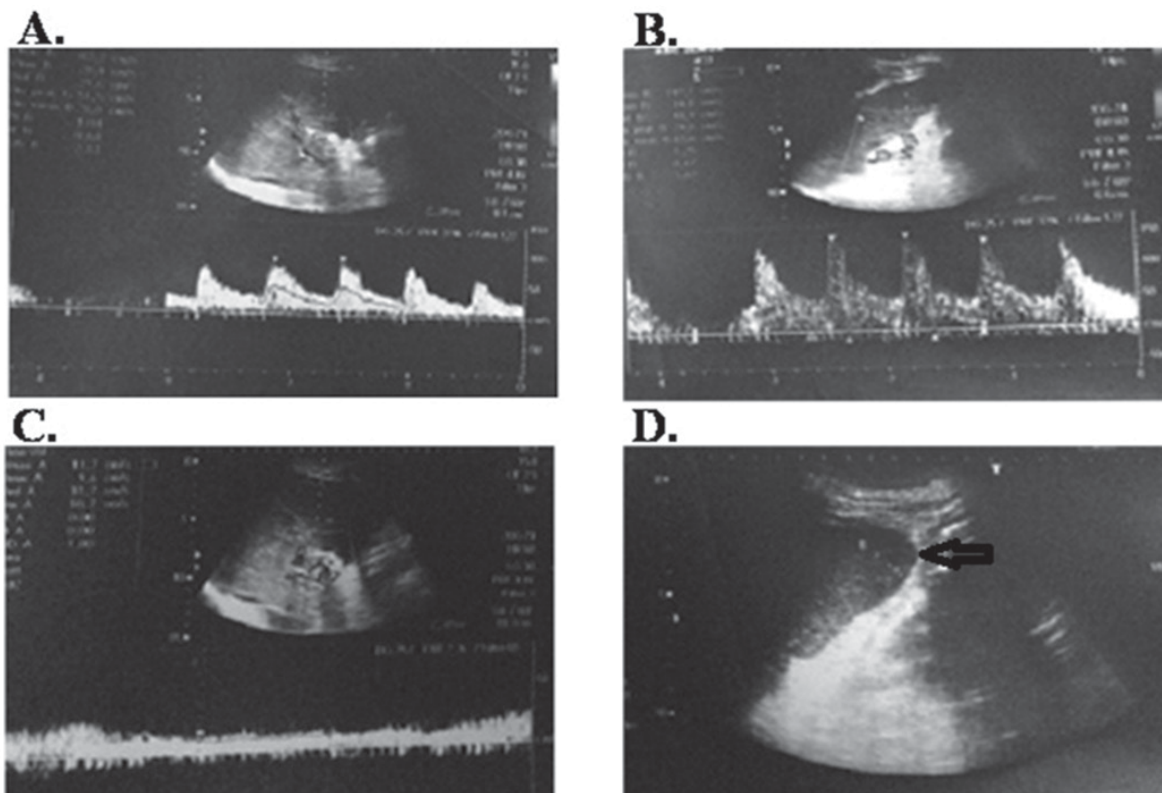
DIJAGNOSTIČKE METODE I APARATURA

Hematološke i biohemijske analize rađene su na automatskom analizatoru *Access-2 i DxC 800 "Beckman Coulter"*. UZ abdomena i Doppler parametri rađeni su aparatu *Toshiba Xario, Japan*, dok je CT abdomena odrađen na aparatu *Toshiba Aquilion CXL128 slice, Japan*. Ezofagogastroduodenoskopija (EGDS) je urađena pomoću ezofagogastroduodenoskopa *Olympus Evis Exera II, Japan*.

REZULTATI

Rezultati početne evaluacije u pravcu cirotične hepatične bolesti zbog prisutnog sindroma HE, i s obzirom na fizikalni i UZ nalaz ascitesa, kao i enzimske hepatične

nekroze u biohemijskim analizama prikazani su u Tabeli 1. Serijskim imidžing metodama, isključena je dijagnoza ciroze jetre, što je naknadno potvrđeno i autopsijski. Istovremeno, evaluirano je i prisustvo eventualne maligne bolesti (citodijagnostika ascitesa, biohumoralni tumorski markeri i imidžing metode), sistemskih bolesti sa protrombogenim karakteristikama (testiranja uzroka urođenih i stečenih trombofilija, biopsija kosne srži), kao i lokalnih inflamatornih bolesti (biohumoralni inflamatorni markeri i imidžing metode). Ponavljanim UZ i CT pregledima trbuha detektovan je trombus u portnoj veni, sa registrovanjem rubnog linearnog paratrombotičnog protoka, potom homogena slezina granične veličine sa trouglastom promenom u donjem polu, umanjnjen levi bubreg redukovanog parenhima (Slika 1, Tabela 2), kao i ascites, koji je evakuisan u manjim količinama u više navrata, a po karakteristikama mikrobiološki sterilan transudat, citološki bez inflamatornih i malignih ćelija. Takođe, detektovani su znaci portne hipertenzije - mezenterijalne i splenorenalne kolaterale UZ i CT pregledima trbuha, tj. EGDS-om varikoziteti distalnog dela jednjaka prvog stepena (Slika 2). Biohumoralni skrining za abdominalne tumore pokazao je lako povećan nivo CA 125 (254.10 IU/ml; ref.opseg <35.0 IU/ml), ali je dodatnom CT i transvaginalnom UZ dijagnostikom, kao i izostankom detekcije malignih ćelija u ascitesu sa velikom verovatnoćom isključena maligna bolest jajnika. Hematološkom dijagnostikom i biopsijom kosne srži isključeno je postojanje urođenih (mutacije gena za metilen tetrahidrofolatnu reduktazu- MTHFR, inhibitora plazminogenog aktivatora 1- PAI-1, faktora II i V, potom deficijencije proteina C, S i antitrombina) i stečenih trombofilija (mijeloprolife-



Slika 1. UZ abdomena i Doppler parametri komponenta splanhničke cirkulacije

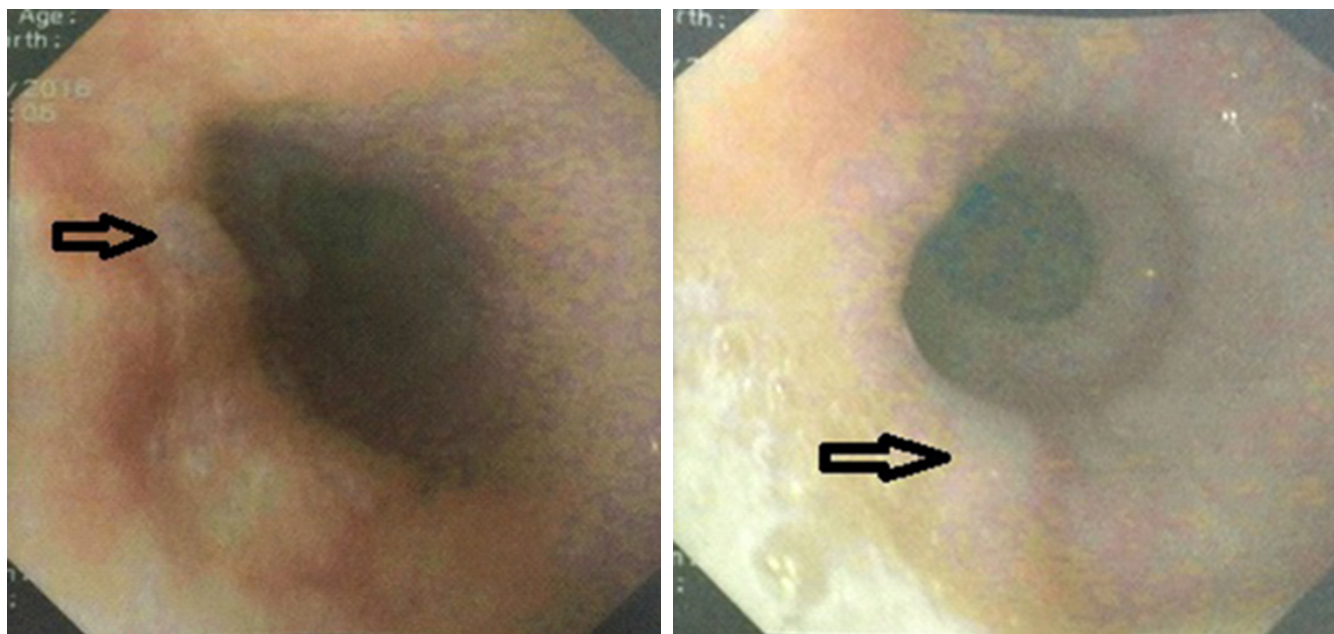
Prikaz Doppler krivulja nad *a. hepaticom* (A), *a. lienalis* (B), *v. portae* (C), kao i nalaz trouglaste promene u donjem polu slezine 13mm (strelica) (D).

Numeričke vrednosti Dopplerskih parametara date su Tabeli 2.

Tabela 2. Dopplerski parametri splanhničke cirkulacije

Krvni sud	Promer (mm)	V _{max} (cm/sec) za vene	Ostalo
		PSV (cm/sec) za arterije	
V. portae	20	30	- rubni protok - hepatopetalni smer - odsustvo respiratorne fazičnosti
V. lienalis	6	32	- hepatopetalni smer - odsustvo respiratorne fazičnosti
A. hepatica	5	83	RI= 0,64
A. lienalis	8	147	RI= 0,67

V_{max} - maksimalna brzina, PSV- vršna sistolna brzina, RI- otpor



Slika 2. EGDS znaci portne hipertenzije - nekrvareći varikoziteti distalnog dela jednjaka I stepena (strelica)

rativne bolesti, antifosfolipidni sindrom, indirektno paroksizmalna noćna hemoglobinurija, trudnoća/puerperijum i upotreba oralnih kontraceptiva) (3, 6). Određivanje nivoa homocisteina, metode za bržu dijagnostiku mijeloproliferativnih bolesti (identifikacija *Janus 2* kinazne genske mutacije) (16), drugih retkih stečenih trombofilija (mutacija na genu za inhibitor trombin aktivirajuće fibrinolize, TAFI; engl. *Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor*)(17), kao i paroksizmalne noćne hemogloburije (protočna citometrija za CD55 i CD59 na leukocitima i eritrocitima)(18) nisu bile dostupne, ali su one indirektno isključene biopsijom kosne srži i izostankom hemolize.

I pored tretmana niskomolekularnim heparinom, potpornom terapijom, kao i konzervativnom tretmanu HE i komplikacija hronične portne hipertenzije (neselektivni betablokatori i repetitivne evakuacije ascitesa), smrtni ishod je nastupio 35. dan hospitalizacije. Autopsijski nalaz je potvrdio TPV sa komplikacijama portne hipertenzije uz prisutnu nekrozu jetre, ali isključujući cirozu jetre i malignu bolest.

DISKUSIJA

U ovom radu je prikazan slučaj TPV sa indikatorima hroniciteta: portalni rubni protok hepatopetalnog smera sa mezenterijalnim i splenorenalnim kolateralama, čime se objašnjava i klinički sindrom HE. Tačnije, splanhnička krv je najvećim delom zaobilazila jetru, a krv koja je, prošla zbog postojanja tranzitorne nekroze hepatocita (verovatno ishemijske ili toksične etiologije), nije bila adekvatno metabolički detoksikovana. Stoga su metaboliti proteina, prevashodno amonijak u višku, doprineli patogenezi HE, delujući toksično na endotel moždanih krvnih sudova i astrocita, potom modifikovali transport kroz hemato-encefalnu barijeru i uticali kako na promene u energetskom metabolizmu ćelija, tako i na redukovanu sintezu ekscitatornog glutamata i ekspresiju njegovih receptora, uslovljavajući prevagu inhibitorne GABA-ergičke neurotransmisije (19).

Idiopatska TPV čini oko 13% svih uzroka TPV (11). Dijagnozu idiopatske TPV moguće je postaviti eliminacijom svih trenutno poznatih uzroka TPV. Nakon što se detektuje imidžing metodom (najčešće Doppler UZ abdomena), neophodno je definisati tok TPV (akutna ili

hronična), kao i da li TPV samostalno prolazna (engl. *self-limiting*), odnosno da li se u sklopu tretmana osnovne bolesti sanira i TPV (npr. inflamatorne bolesti u abdomenu). Spontana rekanalizacija je do sada zabeležena samo u slučajevima akutnog pankreatitisa ili intraabdominalne infekcije (2). Najčešći uzroci TPV su ciroza jetre (posebno udružena sa hepatocelularnim karcinomom), kao i maligne (neoplazije abdominalnih organa, male karlice, peritoneuma) i lokalne inflamatorne bolesti (pankreatitis, holecistitis, apendicitis, divertikulitis, inflamatorne bolesti creva, omfalitis u novorođenčadi). Od velikog značaja su podaci o abdominalnim operacijama, trudnoći, porođaju, upotrebi oralnih kontraceptiva, kao i urođenim trombofilijama (3, 6). Istovremeno, treba tragati za urođenim ili stečenim protrombogenim sistemskim faktorima. Važno je dijagnostiku sprovoditi u oba pravca- evaluacijom i lokalnih i sistemskih faktora, jer često učestvuju udruženo u nastanku TPV, pa se sledstveno tome zajedno i leče. Pored lečenja akutne odnosno hronične TPV, ukoliko je to moguće, leči se i osnovna bolest.

Konačno, kod svih obolelih kod kojih se detektuje TPV, neophodno je uraditi EGDS, radi detekcije varikoziteta

jednjaka i/ili želuca (5), pošto se krvarenje iz varikoziteta jednjaka javlja kod oko 30% bolesnika koji nemaju dijagnozu TPV u sklopu ciroze jetre (10). Danas je prognoza TPV primenom savremene terapije dobra, ukoliko nije uzrokovana cirozom ili malignitetom, kada te bolesti određuju prognozu (5, 6).

ZAKLJUČAK

TPV, bez obzira da li je po toku akutna ili hronična, zahteva značajan dijagnostičko-terapijski angažman. Iako su mogući i slučajevi *self-limiting* TPV, ona značajno, najčešće nepovoljno, određuje tok i prognozu osnovne bolesti. Idiopatske forme bolesti treba svakako re-evaluirati.

ZAHVALNICA

Ovaj rad je jednim delom podržan projektom broj 173033 (E.R.I.) finansiranim od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja.

Literatura

- Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, Szczerban J, Wroblewski T, Lewowska E et al. Thrombolytic treatment of portal thrombosis. *Hepato-gastroenterology* 2003; 50: 2098–100.
- Chawla Y, Duseja A, Dhiman RK. Review article: the modern management of portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 881–94.
- Hoekstra J, Janssen HL. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth J Med* 2009; 67: 46–53.
- Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 736–41.
- Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 366–74.
- Manzano-Robleda MC, Barranco-Fragoso B, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Portal vein thrombosis: What is new? *Ann Hepatol* 2015; 14: 20–7.
- Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, Amarapurkar D, Hamid S, Hashizume M et al. Members of the APASL Working Party on Portal Hypertension. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver Int* 2006; 26: 512–9.
- Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, Weeks SM, Dixon RG, Jaques PF. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 651–61.
- Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, van Uum SH, van Nieuwkerk CM, Adang RP et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001; 49: 720–4.
- Webster GJ, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis - new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1–9.
- Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 34.
- Superina R, Shneider B, Emre S, Sarin S, de Ville de Goyet J et al. Surgical guidelines for the management of extra-hepatic portal vein obstruction. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 908–13.
- Baril N, Wren S, Radin R, Ralls P, Stain S. The role of anticoagulation in pylephlebitis. *Am J Surg* 1996; 172: 449–52.
- Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120: 490–7.
- Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Sacerdoti D, Bianco S, Amodio P et al. Long term follow up study of adult patients with noncirrhotic obstruction of the portal system comparison with cirrhotic patients. *J Hepatol* 1992; 15: 299–303.
- Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevretet S et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008; 111: 4922–9.
- Martinelli I, Primignani M, Aghemo A, Bucciarelli P, Fabris F, Battaglioli T et al. High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction. *J Hepatol* 2009; 50: 916–22.
- Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers* 2015; 635670.
- Ciećko-Michalska I, Szczepanek M, Slowik A, Mach T. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 642108.

SEX DIFFERENCES IN RISK FACTORS FOR ACUTE STROKE

RAZLIKE PO POLU U FAKTORIMA RIZIKA ZA NASTANAK AKUTNOG MOŽDANOG UDARA

Sara Milenković¹, Biljana Georgijevski Brkić², Miloš Maksimović³, Đorđe Radak^{4,5}, Jadranka Maksimović¹

Summary

Stroke is one of the leading causes of morbidity and mortality in both developed countries and developing countries.

The aim of this study is to examine whether there are differences in demographic characteristics, life habits (e.g. smoking and consumption of alcohol) and medical anamnesis of men and women diseased by acute stroke.

Using cross-sectional study, the patients that were diagnosed with acute stroke and hospitalized in the period from November 1st to November 30th 2014. In Special Hospital for Cerebrovascular Diseases Sveti Sava in Belgrade were taken into account. Discharge lists from these patients were read through and analyzed giving data about general demographic characteristics, life habits (e.g. smoking and alcohol consumption) and medical anamnesis (arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiac disorders (arrhythmia, the heart failure, coronary artery disease), atherosclerosis). For statistical analysis we used the χ^2 and t-test.

The total number of hospitalized patients with the diagnosis of acute stroke in the given period was 113, of which 57 were males (50.4 %) and 56 females (49.6 %). The average age of patients with stroke was significantly higher in women than in men ($t = 2.62$; $DF = 111$; $p = 0.010$). Men were significantly more likely to consume alcohol than women ($\chi^2 = 7.35$; $p = 0.007$), while in the other examined risk factors for acute stroke, there was no statistically significant difference between men and women.

The results point that men and women with acute stroke statistically significantly differ in relation to age and alcohol consumption.

Keywords: acute stroke, sex, health habits, personal history

Sažetak

Akutni moždani udar je jedan od vodećih uzroka obolevanja i umiranja kako u razvijenim zemljama sveta tako i u zemljama u razvoju.

Cilj ove studije je ispitati da li postoje razlike u demografskim karakteristikama, životnim navikama (pušenje cigareta, konzumiranje alkohola) i ličnoj anamnezi između muškaraca i žena obolelih od akutnog moždanog udara.

Studijom preseka, obuhvaćeni su pacijenti sa dijagnozom akutnog moždanog udara koji su hospitalizovani u period 1-31. novembra 2014. godine u Specijalnoj bolnici za cerebrovaskularna oboljenja Sveti Sava u Beogradu. Detaljnim pregledom otpusnih lista svih pacijenata, prikupljeni su podaci o osnovnim demografskim karakteristikama, životnim navikama (pušenje cigareta i konzumiranje alkohola) i ličnoj anamnezi (arterijska hipertenzija, dijabetes, dislipidemija, kardiološki poremećaji (aritmija, srčana dekompenzacija, koronarna bolest), ateroskleroza). U statističkoj obradi podataka korišćeni su χ^2 i t-test.

Ukupan broj hospitalizovanih pacijenata sa dijagnozom akutnog moždanog udara u datom periodu bio je 113, od toga 57 muškaraca (50,4%) i 56 žena (49,6%). Prosečan uzrast pacijenata sa moždanim udarom bio je značajno veći kod žena nego kod muškaraca ($t=2,62$; $DF=111$; $p=0,010$). Muškarci su značajno češće konzumirali alkohol u odnosu na žene ($\chi^2=7,35$; $p=0,007$), dok u ostalim ispitivanim faktorima rizika za nastanak akutnog moždanog udara nije bilo statistički značajnih razlika između muškaraca i žena.

Dobijeni rezultati ukazuju da su se muškarci i žene sa akutnim moždanim udarom statistički značajno razlikovali u odnosu na uzrast i konzumiranje alkohola.

Ključne reči: akutni moždani udar, pol, zdravstvene navike, lična anamneza

Uvod

Akutni moždani udar (AMU) se definiše kao fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije, koji naglo nastaje, traje duže od 60 minuta, a posledica je poremećaja moždane cirkulacije ili stanja u kome protok krvi nije dovoljan za metaboličke potrebe neurona za kiseonikom i glukozom (1).

Moždani udar (MU) je jedan od vodećih uzroka morbiditeta u svetu. MU je takođe drugi najčešći uzrok de-

mencije, najčešći uzrok epilepsije kod starijih i jako čest uzrok depresije (1).

Podaci o prevalenciji moždanog udara su verovatno najbolji pokazatelji o širenju ovog oboljenja u populaciji kao i pravljenju strategije zdravstvene zaštite u određenoj oblasti.

Prevalencija u svetu se kreće oko 5 %, a ta cifra varira u različitim područjima. Tako u Italiji ona iznosi 1,47 %, UK 1,7 %, a u SAD 2,6 % (2).

MU je treći uzrok smrti u razvijenim zemljama, posle kardiovaskularnih i malignih bolesti, a drugi uzrok smrti u celom svetu. Prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije, stopa mortaliteta od MU je 103 na 100.000 za muškarce, a 130 na 100.000 za žene, mada postoje varijacije (veća je u nerazvijenim državama) (3).

Smatra se da je oko 4,6 miliona smrtnih slučajeva uzrokovanih moždanim udarom godišnje, od toga je tri četvrtine ovih slučajeva u razvijenim zemljama (4).

Prema podacima o stopama mortaliteta uzrokovane moždanim udarom u Evropi, dokazne su značajne razlike između istočnih i zapadnih zemalja ovog kontinenta, u istočnim mortalitet moždanog udara veći je nego u zapadnim zemljama (5).

U Evropi, najniža stopa mortaliteta od moždanog udara je u Švajcarskoj 27/100.000, a najviša u Bugarskoj 249/100.000 (2).

Internacionalna epidemiološka istraživanja pokazuju da javljanje moždanog udara eksponencijalno raste sa uzrastom (6). Što se Evropskog regiona tiče, procenat populacije osoba starijih od 65 godina, kod kojih se moždani udar najviše pojavljuje, porašće sa 20% u 2000. godini na 35% u 2050. godini. Incidencije kod muškaraca najniža je u Francuskoj i Švajcarskoj, a najviša u Letoniji. Kod žena, najniža stopa incidenicije je u Francuskoj, Švajcarskoj i Slovačkoj, a najviša u Letoniji i Grčkoj (7). Prema registru južnog Londona, od MU češće obolevaju muškarci nego žene (8).

U Srbiji, moždani udar je vodeći uzrok smrti u ženskoj populaciji (20,8% svih smrtnih ishoda) i drugi po učestalosti u muškaraca (15,5%) (9).

Na osnovu rezultata studije sprovedene u Beogradu, sirova stopa incidencije iznosila je 288,7/100.000, i to za muškarce 307,8/100.000 a za žene 270,6/100.000 (10). U Beogradu, prosečna standardizovana stopa mortaliteta za period 1989-2003. godine iznosila je 90,8 na 100.000 stanovnika, i to 98,0 na 100.000 za muškarce i 82,4 na 100.000 za žene, sa najvišim vrednostima u periodu 1994-1998. godine (11).

Osim što se radi o bolesti sa veoma visokim stepenom mortaliteta, podjednako je ozbiljna činjenica da je ovo neurološka bolest sa najvećim stepenom invaliditeta. Oko 4 miliona ljudi boluje od posledica moždanog udara. Od toga oko 570000 slučajeva potiče iz Evrope, a oko 500000 iz Sjedinjenih Američkih Država (2).

Faktori rizika za akutni ishemijski moždani udar (AIMU) su isti kao i za aterosklerozu, pa se zajedničkim imenom zovu vaskularni faktori rizika. Standardna podela je na one na koje se ne može uticati (uzrast, pol, rasa, etnička pripadnost, hereditet) i na faktore na koje

se može uticati (arterijska hipertenzija, dijabetes melitus i poremećaji glikoregulacije u vidu hiperinsulinemije i insulin rezistencije, pušenje cigareta, zloupotreba alkohola, dislipidemija, kardiološki poremećaji, itd.) (1).

Cilj rada je bio da se ispita da li postoje razlike po polu u potencijalnim faktorima rizika za nastanak akutnog moždanog udara.

Materijal i metode

Studijom preseka, obuhvaćeni su pacijenti sa dijagnozom akutnog moždanog udara koji su hospitalizovani u period 1-31. novembra 2014. godine u Specijalnoj bolnici za cerebrovaskularna oboljenja Sveti Sava u Beogradu. Ukupan broj hospitalizovanih pacijenata sa dijagnozom akutnog moždanog udara u datom periodu bio je 113, od toga 57 muškaraca (50,4%) i 56 žena (49,6%).

Detaljnim pregledom otpusnih lista ovih pacijenata, prikupljeni su podaci o potencijalnim faktorima rizika, koji bi mogli uticati na nastanak AMU. Pored podataka o osnovnim demografskim karakteristikama pacijenata, kao što su pol, uzrast i mesto stanovanja, prikupljeni su i podaci o njihovim životnim navikama (pušenje cigareta, konzumiranje alkohola) i ličnoj anamnezi (arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, dislipidemija, kardiološki poremećaji (aritmija, srčana dekompekcija, koronarna bolest), ateroskleroza).

U cilju ispitivanja razlika u pojedinim demografskim karakteristikama, zdravstvenim navikama i ličnoj anamnezi između muškaraca i žena sa akutnim moždanim udarom, u statističkoj obradi podataka korišćene su metode deskriptivne statistike, χ^2 i t test. Kompjuterska obrada podataka izvršena je primenom softverskog paketa "SPSS 20.0 for Windows".

REZULTATI

U periodu 1-30. novembra 2014. godine, 113 pacijenata sa dijagnozom akutnog moždanog udara bilo je hospitalizovano u Specijalnoj bolnici za cerebrovaskularna oboljenja Sveti Sava u Beogradu. U toku istraživanja bio je hospitalizovan približno isti broj muškaraca (57/113; 50,4%) i žena (56/113; 49,6%). Prosečna starost izražena u godinama (\pm standardna devijacija) bila je 69,39 (9,68) za muškarce i 74,52 (11,4) za žene. Procenat pacijenata starijih od 65 godina iznosio je 71,9% za muškarce i 78,6% za žene. Većina obolelih pacijenata živela je u gradu (73,7% muškaraca i 73,2% žena).

Distribucija pacijenata sa akutnim moždanim udarom po polu, uzrastu i mestu stanovanja data je u Tabeli 1.

Tabela 1. Distribucija pacijenata sa akutnim moždanim udarom po polu, uzrastu i mestu stanovanja

Karakteristike	POL		Ukupno
	Muškarci (n=57)	Žene (n=56)	
Uzrast (godine): X±SD	69,39 ±9,68	74,52 ±11,4	71,93±10,70
Uzrast (godine): broj (%)			
≤65	16 (28,1)	112 (21,4)	28 (24,8)
>65	41 (71,9)	444 (78,6)	85 (75,2)
Mesto stanovanja: broj (%)			
grad	42 (73,7)	441 (73,2)	83 (73,5)
selo	15 (26,3)	115 (26,8)	30 (26,5)

Tabela 2. Distribucija muškaraca i žena sa akutnim moždanim udarom prema sadašnjem pušačkom statusu i konzumiranju alkohola

Karakteristike	POL		p vrednost*
	Muškarci (n=57) Broj (%)	Žene (n=56) Broj (%)	
Sadašnji pušači:			
Da	27 (47,4)	21 (37,5)	0,289
Ne	30 (52,6)	35 (62,5)	
Konzumiranje alkohola:			
Da	18 (31,6)	6 (10,7)	0,007
Ne	39 (68,4)	50 (89,3)	

*Prema χ^2 testu**Tabela 3.** Druga oboljenja u ličnoj anamnezimuškaraca i žena sa akutnim moždanim udarom

Lična anamneza	POL		p vrednost*
	Muškarci (n=57) Broj (%)	Žene (n=56) Broj (%)	
Hipertenzija:			
Da	55 (96,5)	53 (94,6)	0,633
Ne	2 (3,5)	3 (5,4)	
Dijabetes:			
Da	29 (50,9)	23 (41,1)	0,296
Ne	28 (49,1)	33 (58,9)	
Ateroskleroza:			
Da	44 (77,2)	43 (76,8)	0,959
Ne	13 (22,8)	13 (23,2)	
Dislipidemija:			
Da	14 (24,6)	17 (30,4)	0,490
Ne	43 (75,4)	39 (69,6)	

*Prema χ^2 testu

Prema rezultatima t testa, prosečna starost muškaraca (69,39±9,68 godina) je bila manja nego kod žena (74,52±11,4) i ta razlika je bila statistički značajna (t=2,62; DF=111; p=0,010). Međutim, nije bilo statistički značajne razlike po polu kada su posmatrane samo starije osobe (preko 65 godina) ($\chi^2=0,67$; p=0,414) i prema mestu stanovanja ($\chi^2=0,01$; p=0,955).

U Tabeli 2 prikazana je distribucija muškaraca i žena prema pušačkom statusu i konzumiranju alkohola.

Iako je veći procenat pušača bio je među muškarcima (47,4%) u odnosu na žene (37,5%), ispitivane grupe nisu se značajno razlikovale u odnosu na pušački status ($\chi^2=1,13$; p=0,289).

Muškarci su značajno češće, u odnosu na žene konzumirali alkohol i ta razlika je bila statistički značajna ($\chi^2=7,35$; p=0,007).

Druga oboljenja u ličnoj anamnezi muškaraca i žena sa akutnim moždanim udarom prikazana su u Tabeli 3.

Muškarci i žene nisu se razlikovali u odnosu na prisustvo drugih bolesti u ličnoj anamnezi kao što su hipertenzija ($\chi^2=0,23$; p=0,633), dijabetes ($\chi^2=1,09$; p=0,296), ateroskleroza ($\chi^2=0,01$; p=0,959) i dislipidemija ($\chi^2=0,47$; p=0,490).

U tabeli 4 prikazani su kardiološki poremećaji muškaraca i žena sa akutnim moždanim udarom.

Tabela 4. Kardiovaskularni poremećaji muškaraca i žena sa akutnim moždanim udarom

Kardiovaskularni poremećaji	POL		p vrednost*
	Muškarci (n=33) Broj (%)	Žene (n=40) Broj (%)	
Aritmija:			
Da	13 (39,4)	13 (32,5)	0,540
Ne	20 (60,6)	27 (67,5)	
Srčana dekompekcija:			
Da	5 (15,2)	9 (22,5)	0,427
Ne	28 (84,8)	31 (77,5)	
Koronarna bolest:			
Da	16 (48,5)	16 (40,0)	0,467
Ne	17 (51,5)	24 (60,0)	
Ostali kardiovaskularni poremećaji:			
Da	18 (54,5)	14 (35,0)	0,094
Ne	15 (45,5)	26 (65,0)	

*Prema χ^2 testu

Rezultati našeg istraživanja pokazuju, da su žene (40/56; 71,4%) češće imale neki od kardiovaskularnih poremećaja u ličnoj anamnezi nego muškarci (33/57; 57,9%), ali nije postojala statistički značajna razlika među ispitivanim grupama ($\chi^2=2,26$; $p=0,133$). Muškarci su češće (13/33; 39,4%) u odnosu na žene (9/40; 22,5%) imali više od jednog kardiovaskularnog poremećaja ali i ta razlika nije bila statistički značajna ($\chi^2=2,45$; $p=0,117$). Takođe, nije bilo statistički značajne razlike između muškaraca i žena u odnosu na prisustvo pojedinih kardiovaskularnih bolesti kao što su aritmija ($\chi^2=0,38$; $p=0,540$), srčana dekompekcija ($\chi^2=0,73$; $p=0,427$), koronarna bolest ($\chi^2=0,37$; $p=0,467$) i ostale kardiovaskularne bolesti ($\chi^2=2,41$; $p=0,094$).

DISKUSIJA

U studiji u kojoj je učestvovalo 113 pacijenata hospitalizovanih u specijalnoj bolnici Sveti Sava u Beogradu, bio je približno isti broj pacijenata muškog i ženskog pola. Žene su u proseku bile starije od muškaraca, što se slaže sa podacima u literaturi (12).

Rosamond i saradnici naglašavaju da je učestalost moždanog udara kod muškaraca veća sa godinama, ali da žene starije od 85 godina imaju veću učestalost obolenja (13). Smatra se da je manja učestalost kod žena u mlađem životnom dobu zbog polnih hormona koji učestvuju u prevenciji oboljenja pre svega estrogena (14). Goldstein i saradnici označavaju čitav niz faktora rizika kao što su šećerna bolest, hipertenzija, pušenje, gojaznost i drugi kao veoma značajne u nastank akutnog moždanog udara (15).

Pojedina srčana oboljenja se u literaturi pominju kao nezavisni faktor rizika za nastanak akutnog moždanog udara (16).

U velikoj kohortnoj studiji u Italiji, autori pronalaze vezu između nivoa obrazovanja i faktora rizika za obo-

ljenje, naglašavajući da preventivne aktivnosti treba da bude usmerene na osobe sa nižim socioekonomskim statusom (17).

Veronesi i saradnici pokazuju da muškarci i žene sa nižim socioekonomskim statusom imaju 2 puta veću šansu za dobijanje akutnog moždanog udara (18). Ova veza se objašnjava nedovoljnim prihvatanjem značaja kako terapije za oboljenje tako i nedovoljnim shvatanjem prevencije faktora rizika (19).

Jedan od pokazatelja socioekonomskog stanja je i mesto stanovanja. U našoj studiji nije uočena značajna razlika po polu u odnosu na mesto stanovanja.

Veza između konzumiranja alkohola i moždanog udara je proučavana u mnogim studijama. Reynolds i saradnici navode da je prekomerno konzumiranje alkohola povezano sa moždanim udarom (20), dok pojedine studije naglašavaju da umereno konzumiranje alkohola može biti čak i protektivni efekat za moždani udar (21).

U ovoj studiji muškarci su značajno češće konzumirali alkohol, što se delimično može objasniti i kulturološkim navikama u populaciji.

OGRANIČENJE STUDIJE

Ova studija je imala i određena ograničenja. Kao prvo, to je bio dizajn studije, koja kao studija preseka ima svoje mane, zatim mali broj ispitanika, a i relativno mali broj faktora rizika koji su se ispitivali.

ZAKLJUČAK

Prosečan uzrast pacijenata sa moždanim udarom bio je veći kod žena nego kod muškaraca. Muškarci su značajno češće konzumirali alkohol u odnosu na žene, dok u

ostalim ispitivanim faktorima rizika za nastanak akutnog moždanog udara nije bilo statistički značajnih razlika između muškaraca i žena.

Detaljnija istraživanja potencijalnih faktora rizika za nastanak akutnog moždanog udara putem drugih stu-

dija i to na većem broju ispitanika, svakako bi mogla da ukažu na faktore rizika za nastanak ovog poremećaja zdravlja. Ovo je važno u cilju promena životnih navika koje dovode do nastanka ove bolesti, tj. primenom adekvatnih primarnih i sekundarnih mera prevencije za akutni moždani udar.

Literatura

1. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and The ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
2. Zhang Y, Champan A M, Plested M, Jakson D, Purroy F The incidence, and mortality of stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK and US: A literature Review. Hindawi Publishing Corporation. *Stroke Research and Treatment* 2012,
3. Tanaka H, Iso H, Yokoyama T, et al. *Cerebrovascular disease*. Oxford Textbook of Public Health, 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2002.
4. Thorn T J 1993 Stroke mortality trends: an international perspective. *Ann Epidemiol* 3:509-518).
5. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000; 31: 1588–1601
6. Dragutin K, Marinko D, Milan B, et al. Prevalence of acute cerebrovascular disease in Bizovac, Osijek-Baranya county: a door-to-door survey in eastern Croatia , *Pub Med* 2007; 61(3):315-8
7. T. Truelsen, B. Piechowski-Jo'z'wiak, R. Bonita, et al , Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data, *European Journal of Neurology* 2006, 13: 581–598
8. Wolfe CD, Rudd AG, Howard R, et al. Incidence and case fatality rates of stroke subtypes in a multiethnic population: the South London Stroke Register. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2002; 72: 211–216.
9. Atanacković Marković Z, Bjegović V, Janković S, et al. *The Burden of Disease and Injury in Serbia*. Ministry of Health of Republic of Serbia, Belgrade, 2003.
10. Pekmezović T, Beslac-Bumbaširević Lj, Djoković S. et al. Incidence of stroke in the population of Belgrade (Serbia): preliminary results. *Cerebrovasc Dis* 2010;29(Suppl.2):252
11. Pekmezović T, Tepavčević DK, Jarebinski M, et al. Stroke mortality in Belgrade, Serbia: age, period, and cohort analyses. *Cerebrovasc Dis* 2007;24(2-3):191-5.
12. Yesilot NF, Koyuncu BA, Coban O, Tuncay R, Bahar SZ. Gender differences in acute stroke: Istanbul medical school stroke registry. *Neurol India*. 2011 Mar-Apr;59(2):174-9.
13. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115:e69–e171
14. Cola MS, Gava AL, Meyrelles SS, Vasquez EC. Endothelial dysfunction of resistance vessels in female apolipoprotein E-deficient mice. *Lipids Health Dis*. 2010; 9:51. Pelligrino DA, Santizo R, Baughman VL, Wang Q. Cerebral vasodilating capacity during forebrain ischemia: effects of chronic estrogen depletion and repletion and the role of neuronal nitric oxide synthase. *Neuroreport*1998; 9: 3285–3291.
15. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 1583–1633.
16. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–988.
17. Fornari C, Donfrancesco C, Riva MA, et al. Social status and cardiovascular disease: a Mediterranean case. Results from the Italian Progetto CUORE cohort study. *BMC Public Health*. 2010; 24:10:574.
18. Veronesi G, Ferrario MM, Chambless LE, et al. Gender differences in the association between education and the incidence of cardiovascular events in Northern Italy. *Eur J Public Health*. 2011; 21(6):762-7.
19. Panagiotakos DB, Pitsavos CE, Chrysohoou CA, et al. The association between educational status and risk factors related to cardiovascular disease in healthy individuals: The ATTICA study. *Ann Epidemiol*. 2004; 14(3):188-94.
20. Reynolds K, Lewis LB, Nolen JD, Kinney LG. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003; 289: 579–588.
21. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albada B. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA*. 1999; 281: 53–60.

VASCULAR DEMENTIA REVISED

VASKULARNA DEMENCIJA: REVIZIJA

Nenad Đukić¹, Mihailo Nešković¹, Milorad Ševković¹, Đorđe Radak^{1,2,3}

Summary

Vascular dementia is the second leading cause of dementia, right after Alzheimer's disease. It is a condition with great medical, social and economic burden. Although its concept has been recognized for over a century, disease mechanisms, diagnostic criteria and treatment modalities remain unclear and generate confusion and debate.

Dementia and cerebrovascular disease share risk factors and neuropathology, and may contribute to VaD. Several mechanisms have been proposed, including vascular risk factors (hypertension, diabetes, hyperlipidemia) and behavioral factors (physical inactivity, obesity) as major substrate for both cerebrovascular disease and dementia. Also, macro and micro-embolic events and chronic brain hypoperfusion contribute to vascular dementia.

Having in mind that disease mechanisms for vascular dementia and Alzheimer's disease are overlapping, and that clinical manifestations of cognitive impairment are often very similar, setting the diagnosis of vascular dementia is not an easy task. In clinical research, various diagnostic criteria are proposed. They are based on two major requirements: clinical diagnosis of dementia and its vascular origin.

According to its multicausal nature, vascular dementia stands as a difficult condition to treat. Several therapeutic modalities have been offered; however, further investigation and trials with long-term follow-up are needed.

Keywords: Vascular dementia, vascular cognitive impairment, cerebrovascular disease, carotid disease, carotid surgery

Sažetak

Vaskularna demencija je drugi vodeći uzrok demencije, odmah nakon Alzheimerove bolesti. To je stanje od velikog medicinskog, društvenog i ekonomskog značaja. Iako je njen koncept prepoznat pre više od jednog veka, mehanizmi bolesti, dijagnostički kriterijumi i način lečenja ostaju nejasni, te izazivaju konfuziju i debatu.

Demencija i cerebrovaskularna bolest dele faktore rizika i neuropatologiju, doprinoseći razvoju vaskularne demencije. Vaskularni faktori rizika (hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija) i navike ponašanja (fizička neaktivnost, gojaznost), predstavljaju glavni supstrat za nastanak kako cerebrovaskularne bolesti, tako i demencije. Isto tako, makro i mikro-embolijski događaji u moždanoj cirkulaciji i hronična hipoperfuzija mozga doprinose nastanku vaskularne demencije.

Imajući u vidu da se mehanizmi bolesti vaskularne demencije i Alzheimerove bolesti preklapaju, te da su kliničke manifestacije kognitivnog oštećenja veoma slične, postavljanje prave dijagnoze često nije lak zadatak. U kliničkim istraživanjima su predloženi različiti dijagnostički kriterijumi, zasnovani na dva glavna principa: klinička dijagnoza demencije i njeno vaskularno poreklo.

Zbog svoje multikauzalne prirode, vaskularna demencija predstavlja zahtevno stanje za lečenje. Nekoliko terapijskih modaliteta je ponuđeno, međutim, potrebna su dalja istraživanja i studije sa dugoročnim praćenjem.

Ključne reči: vaskularna demencija, vaskularno kognitivno oštećenje, cerebrovaskularna bolest, karotidna bolest, karotidna hirurgija

INTRODUCTION

Vascular dementia (VaD) is the second leading cause of dementia, right after Alzheimer's disease (AD) (1, 2). In addition, postmortem pathological studies indicate that 15% to 34% of all dementia cases show a significant vascular pathology, either alone or in combination with AD (3).

Although its concept has been recognized for over a century, disease mechanisms, diagnostic criteria and treatment of VaD remain unclear and generate confusion and debate, despite the fact that several clinical criteria have been used for defining VaD (4). Given its growing health, social and economic burden, prevention and treatment of VaD are critical priorities for clinical care and research (5).

In order to illuminate this entity, we reviewed current literature and summarized previous findings related to VaD.

DEFINING TERMS

The term vascular dementia substantially means "disease with a cognitive impairment resulting from cerebrovascular disease and ischemic or hemorrhagic brain injury" (4). Recently, the term vascular cognitive impairment (VCI) was introduced to comprise the heterogeneous group of cognitive disorders that share a presumed vascular cause and to include both dementia and cognitive impairment without dementia (5). While some authors advocate that VaD and VCI are different terms for the same entity, for the majority VCI represents a much wider field of cognitive dysfunction (Table 1) (4, 6-11).

Table 1. Types of vascular cognitive impairment

• Post-apoplectiform dementia
• Vascular dementia
- Cortical multi-infarct dementia
- Subcortical ischemic vascular dementia (SIVD) or Binswanger’s disease
- Single-infarct dementia
- Hypoperfusion dementia
- Dementia caused by specific brain arteriopathy
• Mixed dementia (vascular dementia and Alzheimer’s disease)
• Mild vascular cognitive impairment (does not fulfill criteria for dementia)

Subcortical ischemic vascular dementia (SIVD) or Binswanger’s disease, represents one of the most common forms of VaD, especially in the elderly (12). Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), a subtype of SIVD, is a rare disease with the onset occurring between 40 and 50 years of age, and it’s the most frequent hereditary cause of SIVD (13). As symptoms in CADASIL develop several decades before the onset of common degenerative diseases, confounding by concomitant medical conditions is considerably reduced (14). Therefore, CADASIL stands as a model of “pure” vascular dementia (13, 14).

Disease mechanisms

Dementia and cerebrovascular disease (CVD) share risk factors and neuropathology, and may contribute to VaD (15). Vascular risk factors (hypertension, diabetes, hyperlipidemia) and behavioral factors (physical inactivity, obesity) are associated with both CVD and dementia (Figure 1) (16, 17). Additionally, observational studies in middle-aged and older adults have found association between VaD and hypertension (18, 19), diabetes (20, 21), hyperlipidemia (22), physical inactivity (23) and obesity (24). Also, insulin resistance, abdominal obesity, dysfunction of the cerebral small-vessel endothelium (i.e. the blood brain barrier) and chronic kidney disease may contribute to or accelerate VaD (25-28).

Vascular risk factors may lead to cerebrovascular dysfunction through pathways mediated by beta-amyloid

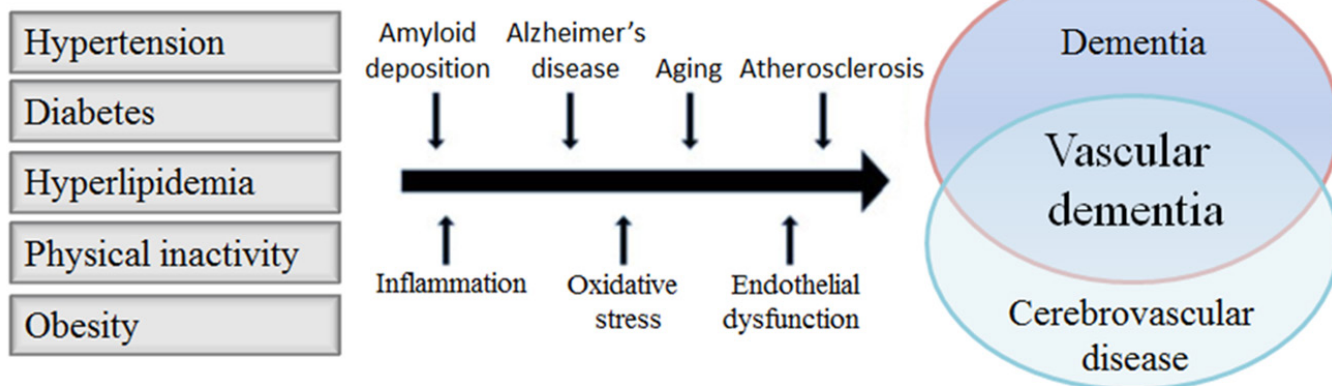
and the enzyme nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase, a major source of vascular oxidative stress (29). Several pathogenic mechanisms including AD, amyloid deposition, hypertension, atherosclerosis and aging may converge to cause CVD and VaD through pathways of intravascular oxidative stress and inflammation (25, 29-31).

Moreover, observational studies suggest potential role of inflammation in VaD. In a Japanese case-control study, elevated high sensitivity C-reactive protein and antibodies for Chlamydia pneumoniae were more prevalent in VaD than AD (32). A cross-sectional study found that high interleukin-6 plasma levels were associated with functional impairment in older adults with VaD, but not late-onset AD (33).

Cerebrovascular dysfunction, including blood brain barrier alteration, may compromise cerebral microenvironment and increase the vulnerability of regions critical for cognition (e.g. subcortical white matter, neocortex, hippocampus) to hypoxic-ischemic brain damage, leading to neuronal function failure and cognitive impairment (29). Whether due to shared or additive vascular effects (34), CVD and dementia coexist frequently, particularly in the elderly (35-37).

Atrial fibrillation is known to cause macro-embolic complications, such as stroke, but it may also cause micro-embolic complications, leading to CVD, followed by cognitive impairment (38) or VaD (39). Also, hematologic factors may have an etiological role in VaD. Recent

Figure 1. Disease mechanisms of vascular dementia



data may implicate clot formation and micro-infarctions as mechanisms of VaD through hemostatic pathways. High levels of fibrinogen, factor VIII, or plasminogen activation inhibitor 1 have been associated with an increased risk of VCI (40, 41).

Genetic factors may influence the development or course of VCI. Mutations of the *Notch 3* gene on chromosome 19 are leading to CADASIL appearance (42). The apolipoprotein E epsilon 3 polymorphism (43) and the epsilon 4 polymorphism (44), particularly in persons with hypertension or diabetes (45), may be associated with an increased VCI risk, but the data are not conclusive (46, 47). The identification of quantifiable phenotypes that can be reliably and effectively determined in large samples of subjects is the greatest challenge for genetic studies of VaD (48).

Advanced carotid disease and VaD share multiple vascular risk factors (49). The connection between carotid artery stenosis/occlusion and cerebral hemodynamics has been recognized by Spencer and Reid (50). According to the known “Spencer curve”, in mild and moderate carotid stenosis, brain blood perfusion remains stable, until high-grade carotid stenosis occurs (51). Besides cerebral microembolisation, proposed mechanisms of VCI and VaD in patients with advanced carotid disease thus include chronic hypoperfusion (49). A number of previous studies suggested that in asymptomatic individuals, severe carotid disease might be associated with subtle cognitive changes, but the results of those studies have not been consistent (47-56). As the current data on this topic are quite heterogeneous, they need further investigation.

DIAGNOSTIC CRITERIA

Having in mind that disease mechanisms for VaD, VCI and AD overlap and that clinical manifestations of cognitive impairment are often very similar, setting the diagnosis of VaD is not an easy task. In clinical research, various criteria are proposed for the diagnosis of VaD. They are based on two major requirements: clinical diagnosis of dementia and its vascular origin. The latter requirement is more problematic because of the frequent overlap between cerebrovascular and degenerative disorders, particularly in the elderly. The different set of criteria require various neuroimaging evidence of cerebrovascular disease, focal neurological signs or history of stroke with a temporal relationship with dementia (57).

Four sets of criteria have been essentially used for diagnosing VaD:

- National Institute of Neurological Disorders and Stroke Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) criteria, (58)

- Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDDTC), (59)
- International Statistical Classification of Diseases, 10th revision (ICD 10), (60) and
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM IV) (61).

NINDS-AIREN, ADDTC and ICD 10 criteria include both clinical and radiological data, while DSM IV criteria require only neuroimaging evidence (58-62).

According to the standard NINDS-AIREN criteria (58), the diagnosis of probable VaD in patients with dementia requires the following conditions: 1) presence of focal neurological signs, such as hemiparesis, lower facial weakness, sensory deficit, hemianopia, dysarthria or Babinski sign; 2) MRI findings of extensive periventricular white matter lesions involving at least 25% of the total white matter or multiple basal ganglia and white matter lacunes and 3) evidence of a temporal relationship between the onset of dementia and stroke or an abrupt deterioration or fluctuating/stepwise course.

Two types of cases were set through visual assessment on MRI: 1) predominantly “white matter cases” characterized by extending periventricular and deep white matter lesions: extending caps or irregular halo (>10 mm broad) and diffuse confluent hyperintensities (>25 mm) and at least 1 lacunar infarct in the deep gray matter; and 2) predominantly “lacunar cases” in which multiple lacunes >5mm in the deep gray matter were associated with at least moderate white matter lesions (57). Additionally, modified NINDS-AIREN criteria for subcortical ischemic vascular dementia require clinical evidence of cerebrovascular disease, i.e. focal signs such as hemiparesis, lower facial weakness, Babinski sign, sensory deficit, dysarthria, gait disorders, extrapyramidal signs (other signs such as early urinary symptoms, behavioral symptoms, dysphagia) and brain imaging evidence of cerebrovascular disease (62).

The ADDTC criteria for possible VaD include clinical and neuroimaging evidence of Binswanger disease, but without any specification for this “evidence” (63).

ICD10 criteria for VaD require neuroimaging evidence of cerebrovascular disease “reasonably judged to be etiologically related to dementia” and the presence of focal neurological findings such as unilateral spastic weakness of the limb, unilaterally increased tendon reflexes, extensor plantar response, or pseudobulbar palsy (60).

DSM IV criteria for VaD require only neuroimaging evidence of cerebrovascular disease judged to be etiologically related to cognitive alterations (61).

In CADASIL, brain MRI shows widespread white matter lesions associated with lacunar infarcts of variable

extent or number and developing from the third decade (64). The main clinical manifestations include attacks of migraine with aura, recurrent subcortical stroke, mood disturbances, and a progressive cognitive decline leading to dementia (13).

Beside clinical and brain imaging methods, blood tests also play a role in setting the diagnosis of VaD. Malaguarnera et al. (65) investigated the relationship between plasma homocysteine levels and vitamins involved in its metabolism in AD and VaD. They found that homocysteine levels were significantly increased, whereas folate levels were significantly decreased in patients with VaD. Vitamine B12 showed significantly reduced levels only in AD patients, while vitamin B6 levels were not significantly different between the groups (65).

A most recent study of Chen et al. (66) showed a close correlation between thyroid status and cognitive dysfunction. Serum TT3 and FT3 levels were found to be decreased, whereas serum TSH level was increased, with the decline in cognitive functions. Furthermore, TT3 levels showed a positive correlation, whereas TSH level showed a negative correlation, with the Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. The results suggest that thyroid function is associated with cognitive impairments induced by SIVD. Also, thyroid dysfunction could be a risk factor in the development of VaD. Serum TT3 and TSH levels might also be used as biomarkers for VaD.

However, Agarwal et al. (67) have published discrepant results to Chen's study, leaving space for further discussion.

TREATMENT

According to its multicausal nature, VaD stands as a difficult condition to treat. Referring to a postulate that vascular pathology likely plays a role in initiating cholinergic neuronal abnormalities in VaD, acetylcholinesterase (AChE) inhibitors are presumed to be an effective therapeutic choice (5, 68).

Donepezil use in patients with probable or possible VaD has shown modest treatment benefits in cognition, but not in global functioning as well (69-71). A study of Roman et al showed that hippocampal size is correlated with the effect of donepezil on cognition, which might be a subject in further investigations of donepezil effectiveness in VaD treatment (71). However, safety remains a concern because one trial found a significantly higher risk of death in group of patients treated with donepezil, compared to placebo (1.7% vs 0%) (71, 72). Studies investigating benefits of Galantamine and Rivastigmine use have shown small improvement in cognitive function, but not in a global performance, neuropsychiatric symptoms or activities of daily living (73-76). They

also found greater incidence of gastrointestinal adverse effects (nausea and vomiting) in patients taking Galantamine and Rivastigmine (76, 77). In addition, Rivastigmine use in younger patients showed no benefits and a possible harm (elevated blood pressure, stroke and lethal outcome) (76).

The N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist Memantine may have neuroprotective properties and improve cognition.^[78] Two trials have shown modest treatment benefits on cognition, but not global functioning in patients with mild to moderate VaD (79, 80). Memantine, not AChE inhibitors, was associated with lower odds of dropouts and adverse events (72).

Antihypertensive medication is associated with a decreased risk of VaD, with a 5% reduction in VaD risk yearly (81, 82). One cohort study of hypertensive patients with VaD or mixed dementia showed improved or stabilized cognitive scores with control of systolic blood pressure (BP) in the range of 135 to 150 mm Hg; interestingly, systolic BP levels below 135 mm Hg were associated with steeper cognitive declines (83). Several randomized controlled trials and meta-analyses reported various results of antihypertensive treatment on cognitive function (84-97). Although data suggest that well controlled hypertension might be effective in the secondary prevention of VaD, trials with long-term follow-up are needed.

Despite the fact that decreased levels of high-density lipoproteins and elevated levels of total serum cholesterol and low-density lipoproteins are associated with higher risk of VaD, statin role in VaD prevention and treatment remains uncertain (5).

Acetylsalicylic acid may prevent VaD through several mechanisms, including reduced platelet aggregation, decreased circulating β -amyloid production (derived from platelets), vasodilatation and fewer superoxide radicals. However, its use in VaD treatment needs to be determined (5).

Apart from medication therapy, surgical treatment of carotid disease is proposed to be effective method in preventing and treating VaD. Although carotid revascularization shows multiple benefits, its role in cognitive improvement is an ongoing debate (98-101). Most of the studies showed some improvement in cognitive status after carotid endarterectomy or stenting, but not in overall cognitive functioning (100, 101). Further investigation in this field is needed.

CONCLUSION

Vascular dementia is a significant medical problem, with a great social and economic burden. Despite the

proposed diagnostic criteria and methods, a standard diagnostic set hasn't been established yet. Additionally, none of the current therapeutic methods could stand as a baseline treatment. We are looking forward to the re-

sults of ongoing genetic investigations and future clinical trials, that will hopefully give us answers in mechanisms and treatment of vascular dementia.

References

- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology*. 2000; 54: S4–9.
- Wahlund LET, Gauthier S. *Vascular Cognitive Impairment in Clinical Practice*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2009.
- Leblanc GG, Meschia JF, Stuss DT, Hachinski V: Genetics of Vascular Cognitive Impairment The Opportunity and the Challenges. *Stroke* 2006, 37:248–255.
- Deborah A. Levine & Kenneth M. Langa. *Vascular Cognitive Impairment: Disease Mechanisms and Therapeutic Implications*. *Neurotherapeutics* (2011) 8:361–373 DOI 10.1007/s13311-011-0047-z
- Francesco Iemolo, Giovanni Duro, Claudia Rizzo, Laura Castiglia, Vladimir Hachinski and Calogero Caruso. Pathophysiology of vascular dementia. *Immunity & Ageing* 2009, 6:13 doi:10.1186/1742-4933-6-13
- Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia. *Neurology* 1993;43:2159–2160; author reply 2160–2151
- Bowler JV, Steenhuis R, Hachinski V. Conceptual background to vascular cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13 Suppl 3:S30–37.
- O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89–98.
- Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol* 2008;7: 246– 255.
- Strub RL. Vascular dementia. *The Ochsner Journal* 2003; 5: 40–43.
- Kostić V. *Neurologija: za studente medicine*. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. 2007; 200.
- O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003;2: 89 –98.
- Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, Krebs MO, Julien J, Dubois B, Ducrocq X, et al. Clinical spectrum of CADASIL: A study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet*. 1995; 346: 934 –939.
- Charlton RA, Morris RG, Nitkunan A, Markus HS. The cognitive profiles of CADASIL and sporadic small vessel disease. *Neurology*. 2006; 66: 1523–1526.
- Hachinski V. The 2005 Thomas Willis Lecture: stroke and vascular cognitive impairment: a transdisciplinary, translational and transactional approach. *Stroke*. 2007; 38: 1396.
- Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*. 2006;5:735–741.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376: 112–123.
- Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*. 1995; 45:1161–1168.
- Kuller LH, Lopez OL, Jagust WJ, et al. Determinants of vascular dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Neurology*. 2005; 64:1548–1552.
- Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology*. 2010; 75: 1195–1202.
- Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2001; 154: 635–641.
- Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009; 28: 75–80.
- Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. *Neurology*. 2008;70: 1786–1794.
- Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry CP, Jr, Zhou J, Yaffe K. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2007;4: 103–109.
- Middleton LE, Yaffe K. Promising strategies for the prevention of dementia. *Arch Neurol*. 2009;66: 1210–1215.
- Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch Neurol*. 2009;66:300–305.
- Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoariosis, and dementia? *Stroke*. 2003;34: 806–812.
- Murray AM. The brain and the kidney connection: A model of accelerated vascular cognitive impairment. *Neurology*. 2009;73:916–917.
- Iadecola C, Park L, Capone C. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension. *Stroke*. 2009;40: S40–44.
- Cassery I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet*. 2004;363:1139–1146.
- Iadecola C, Gorelick PB. Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke*. 2003;34:335–337.
- Yamamoto H, Watanabe T, Miyazaki A, et al. High prevalence of Chlamydia pneumoniae antibodies and increased high-sensitive C-reactive protein in patients with vascular dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:583–589.
- Zuliani G, Guerra G, Ranzini M, et al. High interleukin-6 plasma levels are associated with functional impairment in older patients with vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:305–311.
- Honig LS, Tang MX, Albert S, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003;60:1707–1712.
- Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA*. 2004;292:2901–2908.
- Jin YP, Legge S, Ostbye T, Feightner JW, Hachinski V. The reciprocal risks of stroke and cognitive impairment in an elderly population. *Alzheimer's Dement*. 2006;2:171–178.
- Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson LA, Svanborg A. A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med*. 1993;328:153–158.
- Puccio D, Novo G, Baiamonte V, et al. Atrial fibrillation and mild cognitive impairment: what correlation? *Minerva Cardioangiol*. 2009;57:143–150.
- Purandare N, Voshaar RC, Morris J, et al. Asymptomatic spontaneous cerebral emboli predict cognitive and functional decline in dementia. *Biol Psychiatry*. 2007;62:339–344.
- Oijen M, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Fibrinogen is associated with an increased risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Stroke*. 2005;36:2637–2641.
- Gallacher J, Bayer A, Lowe G, et al. Is sticky blood bad for the brain?: Hemostatic and inflammatory systems and dementia in the Caerphilly Prospective Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:599–604.
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cecillion M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*. 1996;383:707–710.
- Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 2004;35:1264–1268.

44. Hebert R, Lindsay J, Verreault R, Rockwood K, Hill G, Dubois MF. Vascular dementia : incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke*. 2000;31:1487–1493.
45. Baum L, Lam LC, Kwok T, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele is associated with vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22:301–305.
46. Kuller LH, Lopez OL, Newman A, et al. Risk factors for dementia in the cardiovascular health cognition study. *Neuroepidemiology*. 2003;22:13–22.
47. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, Pondal M, Vivancos J, Ser T. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*. 2000;31:1494–1501.
48. Leblanc GG, Meschia JF, Stuss DT, Hachinski V. Genetics of vascular cognitive impairment: the opportunity and the challenges. *Stroke*. 2006;37:248–255.
49. IrenaMartinic-Popovic, Arijana Lovrencic-Huzjan, Vida Demarin. Advanced Asymptomatic Carotid Disease and Cognitive Impairment: An Understated Link? *Stroke Research and Treatment Volume 2012, Article ID 981416, 4 pages*
50. M. P. Spencer and J. M. Reid, "Quantitation of carotid stenosis with continuous-wave (C-W) Doppler ultrasound," *Stroke*, vol. 10, no. 3, pp. 326–330, 1979.
51. A. V. Alexandrov, "The Spencer's curve: clinical implications of a classic hemodynamic model," *Journal of Neuroimaging*, vol. 17, no. 1, pp. 6–10, 2007.
52. A. S. Turk, I. Chaudry, V. M. Haughton et al., "Effect of carotid artery stenting on cognitive function in patients with carotid artery stenosis: preliminary results," *American Journal of Neuroradiology*, vol. 29, no. 2, pp. 265–268, 2008.
53. R. Rao, "The role of carotid stenosis in vascular cognitive impairment," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 203–204, pp. 103–107, 2002.
54. W. Hamster and H. C. Diener, "Neuropsychological changes associated with stenoses or occlusions of the carotid arteries. A comparative psychometric study," *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, vol. 234, no. 1, pp. 69–73, 1984.
55. S. C. Johnston, E. S. O'Meara, T. A. Manolio et al., "Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease," *Annals of Internal Medicine*, vol. 140, no. 4, pp. 237–I34, 2004.
56. E. B. Mathiesen, K. Waterloo, O. Joakimsen, S. J. Bakke, E. A. Jacobsen, and K. H. Bønaa, "Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: the Tromsø Study," *Neurology*, vol. 62, no. 5, pp. 695–701, 2004.
57. Sarah Benisty, Karen Hernandez, Anand Viswanathan, Sonia Reyes, Annie Kurtz, Michael O'Sullivan, Marie-Germaine Bousser, Martin Dichgans, Hugues Chabriat. Diagnostic Criteria of Vascular Dementia in CADASIL. *Stroke* 2008;38:838–844.
58. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the ninds-airen international workshop. *Neurology*. 1993;43:250–260.
59. Chui HC, Victoroff JL, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the state of California Alzheimer's disease diagnostic and treatment centers. *Neurology*. 1992;42:473–480.
60. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Diagnostic criteria for research. Geneva: WHO;1993.
61. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.
62. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, Roman GC, Chui H, Desmond DW. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl*. 2000;59:23–30.
63. Chui HC, Mack W, Jackson JE, Mungas D, Reed BR, Tinklenberg J, Chang FL, Skinner K, Tasaki C, Jagust WJ. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: A multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol*. 2000;57:191–196.
64. Chabriat H, Levy C, Taillia H, Iba-Zizen MT, Vahedi K, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology*. 1998;51:452–457.
65. Malaguarnera M, Ferri R, Bella R, Alagona G, Carnemolla A, Pennisi G. Homocysteine, vitamin B12 and folate in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(9):1032–5.
66. Zongsheng Chen, Xianfa Liang, Chunxiu Zhang, Jinling Wang, Gaiping Chen, Hong Zhang, Zhongwu Sun. Correlation of thyroid dysfunction and cognitive impairments induced by subcortical ischemic vascular disease. *Brain Behav*. 2016 Apr; 6(4): e00452. Published online 2016 Mar 14. doi: 10.1002/brb3.452
67. Rachna Agarwal, Suman Kushwaha, Neelam Chhillar, Alok Kumar, Dharmendra Kumar Dubey, Chandra Bhushan Tripathi. A cross-sectional study on thyroid status in North Indian elderly outpatients with dementia. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013 Jul-Sep; 16(3): 333–337.
68. Roman GC, Kalaria RN. Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging* 2006;27:1769–1785
69. Black S, Roman GC, Geldmacher DS, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebocontrolled clinical trial. *Stroke* 2003;34:2323–2330.
70. Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:479–486.
71. Roman GC, Salloway S, Black SE, et al. Randomized, placebocontrolled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. *Stroke* 2010;41:1213–1221.
72. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:782–792.
73. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1283–1290.
74. Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, Korczyn AD, De Deyn PP, Gassmann-Mayer C. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology* 2007;69:448–458.
75. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: an open 22-month study. *J Neurol Sci* 2002;203–204:141–146.
76. Ballard C, Sauter M, Scheltens P, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2561–2574.
77. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004746.
78. Kornhuber J, Weller M, Schoppmeyer K, Riederer P. Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties. *J Neural Transm Suppl* 1994;43:91–104.
79. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002;33:1834–1839.
80. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. A double-blind, placebocontrolled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:297–305.
81. in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2001;22:407–412.
82. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke* 2006;37:1165–1170.
83. Meyer JS, Judd BW, Tawaklna T, Rogers RL, Mortel KF. Improved cognition after control of risk factors for multi-infarct dementia. *JAMA* 1986;256:2203–2209.
84. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041.
85. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683–689.
86. Tzourio Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347–1351.

87. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875–886.
88. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004034.
89. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046–2052. *Vascular Cognitive Impairment* 371
90. C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069–1075.
91. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699–702.
92. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:487–499.
93. Wang LY, Larson EB, Sonnen JA, et al. Blood Pressure and Brain Injury in Older Adults: Findings from a Community-Based Autopsy Study. *J Am Geriatr Soc* 2009. 57: 1975–1981.
94. Anderson C, Teo K, Gao P, et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol* 2011; 10: 43–53.
95. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a doubleblind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008;7: 875–884.
96. Lopez-Arrieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD000147.
97. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Pizzolato G. Different responses to rivastigmine in subcortical vascular dementia and multi-infarct dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008;23:167–176
98. Radak D, Tanasković S, Matic P, Babić S, Aleksić N, Ilijevski N. Eversion carotid endarterectomy-our experience after 20 years of carotid surgery and 9897 carotid endarterectomy procedures. *Ann Vasc Surg*. 2012; 26(7):924-8.
99. Radak D, Tanaskovic S, Sagic D, et al. Carotid angioplasty and stenting is safe and effective for treatment of recurrent stenosis after eversion endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2014; 60 (3):645-51.
100. Paola De Rango, MD; Valeria Caso, MD, PhD; Didier Leys, MD; Maurizio Paciaroni, MD; Massimo Lenti, MD; Piergiorgio Cao, MD, FRCS. The Role of Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Cognitive Performance A Systematic Review. *Stroke* 2008;3116-3127
101. Maarten Plessers, Isabelle Van Herzeele, Frank Vermassen, Guy Vingerhoets. Neurocognitive Functioning after Carotid Revascularization: A Systematic Review. *Cerebrovasc Dis Extra* 2014;4:132–148

HYPERCHOLESTEROLEMIAS: PATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGICAL IMPLICATIONS

HIPERHOLESTEROLEMIJE: MEHANIZMI NASTANKA I PATOFIZIOLOŠKE IMPLIKACIJE

Danijela Vučević¹, Drago Đorđević¹, Marija Stanojević¹, Bojan Jorgačević¹, Danka Đorović¹, Đorđe Radak², Tatjana Radosavljević¹

Summary

In this review, we provide an overview of recent literature data and practical knowledge related to hypercholesterolemias and their pathophysiological implications. Elevated blood lipid levels (hyperlipidaemias) are the most common metabolic disorders in global population. There is consensus regarding hypercholesterolemia, hypertension and cigarette smoking as the three main risk factors for atherothrombosis, with consequences such as cardiovascular and cerebrovascular diseases, being the leading cause of morbidity and mortality worldwide. In relation to this, familial hypercholesterolemia is the most deleterious precursor of coronary artery disease. This severest form of hyperlipidaemia refers to an inherited disorder of cholesterol metabolism due to defects in the receptor for low density lipoprotein (LDL). Besides, numerous factors, including drugs, can influence lipid status and significantly contribute to the development of secondary hyperlipidaemias. Thus, inappropriate diet, obesity, diabetes mellitus and alcohol use, in particular, are commonly associated with high blood lipid levels. Therefore, secondary causes of high blood lipids should be considered in each patient with a lipid disorder before lipid-lowering therapy is started. Having in mind the increase of prevalence of lipid metabolism disorders in future, it is necessary to take preventive actions to decrease risk factors (inappropriate diet rich in carbohydrates and saturated fat, obesity, cigarette smoking, sedentary lifestyle and physical inactivity). However, although various studies related to this medical problem have been carried out, scientists are still far from a complete understanding of the molecular basis of this problem.

Key words: primary hyperlipidaemias, secondary disorders of lipid metabolism

Sažetak

U okviru ovog preglednog članka dat je prikaz najnovijih literaturnih podataka i praktičnih saznanja o hiperholesterolemijama i njihovim patofiziološkim implikacijama. Povišene vrednosti lipida u krvi (hiperlipidemije) su najčešći metabolički poremećaji u opštoj populaciji. Postoji konsenzus da su hiperholesterolemija, hipertenzija i pušenje duvana tri glavna faktora rizika za nastanak i razvoj aterotromboze, čije se posledice manifestuju u vidu kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti i predstavljaju vodeće uzroke morbiditeta i mortaliteta širom sveta. S tim u vezi, familijarna hiperholesterolemija je najopasniji prekursor koronarne bolesti. Ovaj najteži oblik hiperlipidemije nastaje usled naslednog poremećaja funkcije receptora za lipoproteine male gustine (LDL). Osim toga, brojni faktori, uključujući tu i lekove, mogu da utiču na lipidni status i značajno doprinesu razvoju sekundarnih hiperlipidemija. Tako su nepravilna ishrana, gojaznost, dijabetes melitus i konzumiranje alkohola naročito povezani sa povišenim vrednostima lipida u krvi. Stoga, kod svakog pacijenta sa poremećajem metabolizma lipida treba razmotriti sekundarne uzroke hiperlipidemija pre uvođenja medikamentne terapije. Imajući u vidu tendenciju sve većeg porasta prevalencije poremećaja metabolizma lipida u budućnosti, neophodno je preduzimanje preventivnih mera za suzbijanje faktora rizika na koje se može uticati (neodgovarajuća ishrana bogata ugljenim hidratima i zasićenim masnim kiselinama, gojaznost, pušenje duvana, sedentarni način života i fizička neaktivnost). Međutim, uprkos raznim istraživanjima ovog medicinskog problema, naučnici su još uvek daleko od potpunog razumevanja njegove molekulske osnove.

Ključne reči: primarne hiperlipidemije, sekundarni poremećaji metabolizma lipida

UVOD

Istražite sve što vas okružuje, prodrite do najdaljih granica ljudskog znanja, i na kraju ćete uvek doći do nečega neobjašnjivog. To je ono što se zove život.
dr Albert Švajcer

Holesterol je najrasprostranjeniji lipid u organizmu (1). Prisutan je u slobodnom (neesterifikovanom) obliku i esterifikovanoj formi (1, 2). U čistom obliku, holesterol je beličasta mekana voštana supstanca, nerastvorljiva u vodi (3). Ovaj najbolje proučen lipid od svih lipidnih komponenti u organizmu, predstavlja neizostavni građivni deo svake ćelije. Pored toga, holesterol je i polazna materija za sintezu hormona nadbubrežnih i polnih žlezda, kao i vitamina D i žučnih kiselina (3). U plazmi je oko 75% holesterola u esterifikovanom obliku, najčešće sa polinezasićenom linolnom masnom kiselinom (1).

Slobodni holesterol se nalazi najvećim delom u tkivima (2). Oko 2/3 holesterola se sintetiše u organizmu (približno 900 mg dnevno), a ostatak se unosi hranom (1). Očuvan metabolizam holesterola je od vitalnog značaja za normalno funkcionisanje svake ćelije. Međutim, njegovi štetni efekti se ispoljavaju ukoliko je u krvi prisutan u znatno višoj koncentraciji od normalne (3).

Postoji konsenzus da su hiperholesterolemija, hipertenzija i pušenje duvana tri glavna faktora rizika za nastanak i razvoj aterotromboze, čije se posledice manifestuju

u vidu kardiovaskularnih (KVS) i cerebrovaskularnih (CVS) bolesti i predstavljaju vodeće uzroke morbiditeta i mortaliteta savremenog čoveka (4-11). U svetu više od 17 miliona ljudi godišnje izgubi život zbog bolesti srca i krvnih sudova (9). S tim u vezi, epidemiološke studije su pokazale da je smrtnost od ishemijske bolesti srca (ISB) naročito visoka u zemljama u tranziciji, sa tendencijom daljeg porasta za 137% kod muškaraca i 120% kod žena (4). Takođe, u našoj zemlji, prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ vodeći uzrok smrti je ISB (4). Štaviše, svakoga dana 47 ljudi u našoj zemlji doživi infarkt miokarda, a 15 ga ne preživi (8).

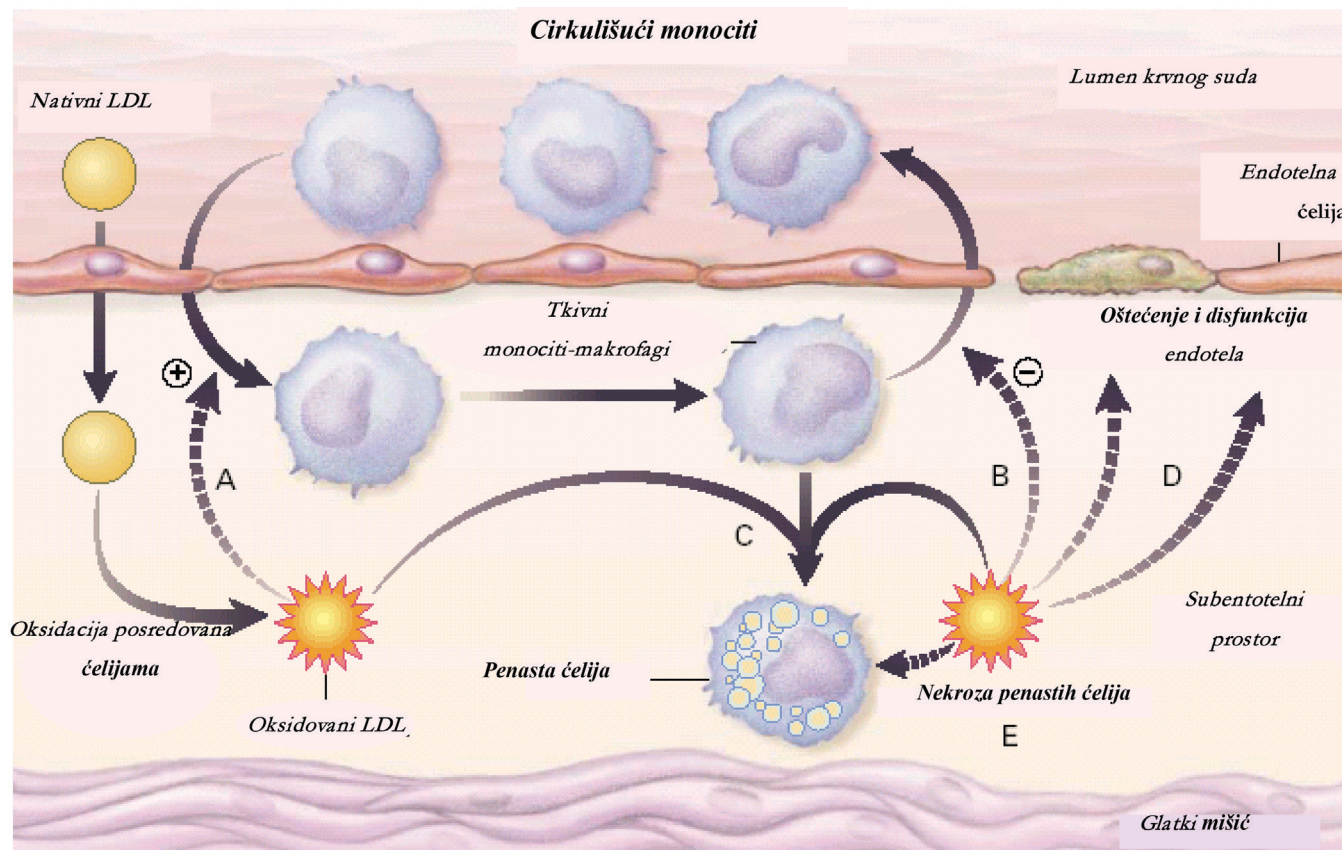
Povišene vrednosti lipida u krvi (hiperlipidemije) su najčešći metabolički poremećaji u opštoj populaciji (12). Prema podacima NHLBI (engl. *National Heart, Lung and Blood Institute*), u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) približno 36% odraslih ljudi i 10% dece starosti između 9 i 12 godina imaju povišene vrednosti holesterola (4). Rizik od ISB se povećava za 2-3% za svako sukcesivno povećanje nivoa ukupnog holesterola (UH) po 1%, tako da muškarci stari između 55 i 65 godina, kod kojih je UH povišen za 10%, imaju povećan mortalitet od ISB za 38% (9). Pored toga, pokazano je da muškarci s UH većim od 8 mmol/L i žene kod kojih je vrednost ove lipidne frakcije veća od 6 mmol/L imaju od tri do pet puta veći rizik da obole od ISB u toku narednih pet godina života (4). Ustanovljeno je, takođe, da se samo snižavanjem vrednosti lipoproteina male gustine (LDL holesterola, engl. *low density lipoprotein*) može smanjiti morbiditet i mortalitet od ISB za približno 40% (13).

Na koncentraciju holesterola u krvi utiče povećan unos samog holesterola, nekih zasićenih masnih kiselina dugog lanca i *trans* izomera nezasićenih masnih kiselina (3). Prekomeran energetski unos takođe utiče na koncentraciju holesterola u krvi (3, 4).

Prosečan dnevni unos holesterola u mnogim zemljama, posebno u razvijenom svetu, iznosi 450-500 mg (3). Posebno bogati izvori holesterola su žumance jajeta (jedno žumance kokošjeg jajeta sadrži oko 280 mg holesterola), sve iznutrice (najviše mozak, a zatim jetra /crna džigerica/, bubrezi i srce), riblja ikra, kavijar, buter, punomasno mleko i njegovi proizvodi (sir, kajmak, pavlaka, sladoled, i slično), majonez, masna mesa, masne mesne prerađevine i životinjska mast (3). Kada je ovaj lipid u pitanju, dokazano je da fiziološke dnevne potrebe odrasle osobe iznose 150-300 mg (14). Prema preporukama koje je dalo Američko udruženje za borbu protiv bolesti srca i krvnih sudova (AHA, engl. *American Heart Association*), u prvom stepenu dijete koji se odnosi na lakše slučajeve poremećaja metabolizma lipida, dnevni unos holesterola se ograničava ispod 300 mg, a u drugom stepenu (teži oblici izmenjenog metabolizma lipida) ispod 200 mg (9). Dokazano je da na svakih 100 mg povećanja holesterola u ishrani dnevno, koncentracija holesterola u krvi raste za 0.21-0.26 mmol/L (3).

HIPERLIPIDEMIJE

Pojam hiperlipidemija, poznat i kao hiperlipoproteinemija ili dislipidemija (dislipoproteinemija), označava



Slika 1. Rani događaji u aterogenezi (17; modifikovano)

Tabela 1. Fredriksonova klasifikacija hiperlipoproteinemija

Fenotip	UH	HDL	TG	Lipoprotein	Aterogenost	Učestalost
tip I	N/↑	↓	↑↑↑	HM	nezatna	ispod 1%
tip IIa	↑↑	N/↓	N	LDL	+++	10-15%
tip IIb	↑↑	↓/N	↑	LDL, VLDL	+++	25-40%
tip III	↑↑	↓	↑	IDL	+++	ispod 1%
tip IV	N/↑	↓	↑↑	VLDL	+++	45-60%
tip V	↑	↓	↑↑↑	VLDL, HM	+	do 5%

UH - ukupni holesterol; TG - trigliceridi; HM - hilomikroni;
 HDL- lipoproteini velike gustine (engl. high density lipoproteins);
 VLDL- lipoproteini vrlo male gustine (engl. very low density lipoproteins);
 LDL- lipoproteini male gustine (engl. low density lipoproteins);
 IDL- lipoproteini intermedijarne gustine (engl. intermediate density lipoproteins)
 N- normalan; ↑ - povišen; ↓ - snižen; + - stepen aterogenosti

poremećaje metabolizma koji dovode do povećanja jedne ili više frakcija lipida i lipoproteina u krvi (4, 15, 16). Uopšteno govoreći, hiperlipidemije mogu imati različite posledice, pri čemu je najznačajnija ubrzana i/ili prevremena aterogeneza (Slika 1) (17).

One mogu biti primarne (nasledne) ili sekundarne (javljaju se kao posledica osnovne bolesti ili su posledica uzimanja lekova) (4, 15, 16). Uz to, hiperlipidemije se mogu podeliti prema vrsti lipida koji su povišeni u krvi (hiperlipoproteinemija, hiperholesterolemija i hipertrigliceridemija) (4, 16), patogenetskim uzrocima nastanka, kao i prema tome koja je lipidna frakcija dominantno povišena (4). Neophodno je istaći da je za procenu neželjenih efekata pojedinih hiperlipidemija važna vrednost ukupnog sadržaja holesterola i triglicerida (TG), pri čemu posebno mesto zauzima određivanje vrednosti LDL i HDL holesterola (HDL, engl. *high density lipoprotein*), non HDL holesterola, kao i njihovih međusobnih odnosa (4, 15). Takođe su važne i promene u strukturi i veličini lipoproteinskih čestica, jer to određuje njihovu ulogu, metabolizam i patofiziološki značaj (4, 14, 18).

Kod normolipidemijskih dislipidemija poremećeni su odnosi između pojedinih lipidnih frakcija na način koji ne dovodi do bitnijeg povećanja osnovnih lipidnih frakcija (4). Međutim, normolipidemijske dislipidemije takođe imaju uticaj na aterogenezu (Slika 1) (3, 4).

Za postavljanje dijagnoze hiperlipidemije važno je kada i kako se uzimaju uzorci krvi, kao i koje se lipidne frakcije određuju (3, 4). Pored toga, potrebna je detaljna analiza porodične anamneze, ispitivanje postojanja drugih bolesti koje bi mogle da utiču na nivo lipida, kao i analiza terapije koju je pacijent koristio, zbog mogućeg uticaja nekih lekova na lipidni status (4).

PRIMARNE HIPERLIPIDEMIJE

Primarne hiperlipidemije nastaju zbog genetskih poremećaja u metabolizmu pojedinih lipoproteinskih čestica, usled izmenjene funkcije odgovarajućih receptora, neadekvatnog sadržaja i funkcije apoproteina ili narušene aktivnosti enzima koji učestvuju u metabolizmu li-

Tabela 2. Etiopatogenetska klasifikacija primarnih hiperlipidemija

Primarna hiperlipidemija	Fenotip*
Izolovane hiperholesterolemije	
Familijarna hiperholesterolemija	fenotip IIa
- homozigotna	
- heterozigotna	
Familijarni deficit apolipoprotein B-100	fenotip IIa
Poligenska hiperholesterolemija	fenotip Iia
Izolovane hipertrigliceridemije	
Familijarna hipertrigliceridemija	fenotip IV
Familijarni deficit lipoproteinske lipaze	fenotip I, V
Familijarni deficit apolipoproteina C-II	fenotip I, V
Hiperholesterolemije udružene sa hipertrigliceridemijom	
Familijarna kombinovana hiperlipidemija	fenotip IIb, prolazni IV, IIa
Disbetalipoproteinemija	fenotip III
Familijarna hiperalfalipoproteinemija (sindrom dugog života)	zaštitni (antiaterogeni) fenotip #

* - fenotip je naveden prema Fredriksonovoj klasifikaciji hiperlipidemija

- HDL holesterol je 2-3 puta povećan u odnosu na njegove normalne vrednosti, dok je sadržaj LDL normalan. Javlja se kod 1% opšte populacije, koja je zbog antiaterogenog sklopa lipidnog profila zaštićena od pojave KVS

Tabela 3. Podela primarnih hiperlipidemija prema dominantnom tipu poremećaja

Dominantna hiperholesterolemija	Dominantna hipertrigliceridemija
Familijarna hiperholesterolemija	Familijarna hipertrigliceridemija
Familijarni deficit apolipoprotein B-100	Familijarni deficit lipoproteinske lipaze
Poligenska hiperholesterolemija	Familijarni deficit apolipoproteina C-II

Tabela 4. Tipovi primarnih poremećaja lipoproteina

Tip *	Uobičajen naziv	Promene lipoproteina	Genetski poremećaj
I	Spoljna dijetna hiperlipidemija; Mastima izazvana hiperTG	Povećanje TG (trostruko) i HM	Mutacija gena LPL
IIa	Familijarna hiperholesterolemija	Povećanje holesterola iz LDL	Mutacija gena receptora LDL ili gena APOB
IIb	Kombinovana hiperlipidemija; HiperTG izazvana ugljenim hidratima	Povećanje LDL, VLDL i TG	Poligenski, višestruko poreklo; mutacija gena LPL ili gena APOB
III	Disbetalipoproteinemija; Hiperlipidemija (HM) ostataka	Povećanje HM ostataka, TG, IDL i holesterola	Mutacija gena APOE
IV	Endogena hiperlipidemija; HiperTG izazvana ugljenim hidratima i dr.	Povećanje VLDL i TG	Nepoznat; poligenski
V	Mešovita hiperlipidemija; HiperTG izazvana ugljenim hidratima i mastima	Povećanje TG, VLDL, HM, LDL i holesterola	Poligenski; mutacije gena APOC2, LPL i APOA5 kod nekih obolelih osoba

* - tip je naveden prema Fredriksonovoj klasifikaciji hiperlipidemija; TG- trigliceridi; HM- hilomikroni; LDL- lipoproteini male gustine (engl. low density lipoproteins); VLDL- lipoproteini vrlo male gustine (engl. very low density lipoproteins); IDL- lipoproteini intermedijarne gustine (engl. intermediate density lipoproteins); LPL- lipoproteinska lipaza

Tabela 5. Genetski poremećaji nekih primarnih hiperlipidemija

Primarna hiperlipidemija	Genetski nedostatak i nasleđivanje
Nedostatak lipoproteinske lipaze (LPL)	LpL (LPL) - 8p22; autozomno recesivno (AR); porodično
Familijarni deficit apolipoproteina C-II	Apolipoprotein C-II (ApoC-II /APOC2/) - 19q13.2; AR
Familijarni deficit hepatičke lipaze	Hepatička lipaza (LIPC) - 15q21-q23; AR
Familijarna disbetalipoproteinemija	ApoE (APOE) 19q13.2; AR, autozomno dominantno (AD)
Familijarna hiperholesterolemija	LDL receptor (LDLR) - 19p13.3; AD
Familijarni deficit apo B-100	Apolipoprotein B-100 (ApoB-100/APOB/) - 2p24-p23; AD
AR hiperholesterolemija	ARH (ARH) - 1p36-p35; AR

pada, kao i kombinovanjem više navedenih poremećaja (4, 16). U većini slučajeva karakterišu se ranom i izraženom aterosklerozom (Slika 1) (4). U kliničkoj praksi primarne i sekundarne hiperlipidemije se najčešće klasifikuju prema podeli koju je dao američki naučnik Fredrikson (*Fredrickson*) 1967. godine i koju je nekoliko godina kasnije dopunio ekspertska tim Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (Tabela 1) (3, 4).

Imajući u vidu da se danas dosta zna o etiopatogenezi poremećaja metabolizma lipida, prednost se daje modernoj klasifikaciji primarnih hiperlipidemija, koja vodi računa o njihovim uzrocima i mehanizmima nastanka i razvoja (Tabela 2) (3). Uz to, danas se češće koristi i podela primarnih hiperlipidemija na osnovu dominantnog tipa ispoljavanja lipidnog poremećaja (Tabela 3) (4).

Primarni poremećaji lipoproteina su podeljeni u nekoliko tipova (Tabela 4), dok su na narednoj tabeli prikazani nasledni poremećaji nekih primarnih hiperlipidemija (Tabela 5) (16).

Genetski nedostaci mogu uzrokovati nakupljanje određene klase lipoproteinskih čestica (3, 16). Mutacije u genima za ključne proteine (uključujući apoproteine, enzime i receptore) u metabolizmu lipoproteina uzrokuju tip I (hilomikronemija), tip II (povećanje LDL), tip III (povećanje IDL) i druge hiperlipoproteinemije (Tabela 4) (16). Jedan deo obolelih osoba sa primarnom hiperlipidemijom ima nedostatke čiji molekularni poremećaj nije sasvim određen, uglavnom zbog poligenskih činilaca i egzogenih faktora koji doprinose hiperlipidemiji (16, 19).

Osnovne karakteristike najčešćih oblika primarnih hiperlipidemija (izolovanih hiperholesterolemija, izolovanih hipertrigliceridemija i hiperholesterolemija udruženih sa hipertrigliceridemijom) navedene su na Tabelama 6-8 i Slikama 2 i 3 (4, 16).

Mutacije gena ključnih proteina u stvaranju i razgradnji HDL dovode do znatnih promena količine HDL holesterola (16, 18). Genetski nedostaci primarnih poremećaja metabolizma HDL i njihova ispoljavanja prikazani su

Tabela 6. Osnovne karakteristike izolovanih hiperholesterolemija

Familijarna homozigotna hiperholesterolemija	UH u plazmi je iznad 13 mmol/L (UH u plazmi je iznad 500 mg/dL)	↑ LDL	Tetivni ksantomi* i KVS u detinjstvu#
Familijarna heterozigotna hiperholesterolemija	UH u plazmi je 7-13 mmol/L (UH u plazmi je 275-500 mg/dL)	↑ LDL	Tetivni ksantomi* i KVS u odraslih osoba#
Familijarni deficit apolipoprotein B-100	UH u plazmi kod heterozigota je 7-13 mmol/L (275-500 mg/dL)	↑ LDL	Tetivni ksantomi* i KVS
Poligenska hiperholesterolemija	UH u plazmi je 6.5-9.0 mmol/L (UH u plazmi je 250-350 mg/dL)	↑ LDL	Nema ksantoma; postoji rizik za KVS

UH- ukupni holesterol; LDL- lipoproteini male gustine (engl. low density lipoproteins);

↑ - povišen; KVS- kardiovaskularne bolesti; # - Slika 2; *- Slika 3a

Tabela 7. Osnovne karakteristike izolovanih hipertrigliceridemija

Familijarna hipertrigliceridemija	TG u plazmi je 2.8-8.5 mmol/L (250-750 mg/dL); plazma može biti zamućena	↑VLDL	Asimptomatska; može biti udružena sa ↑ rizikom za KVS
Familijarni deficit lipoproteinske lipaze	TG u plazmi je iznad 8.5 mmol/L (iznad 750 mg/dL); plazma može biti mlečna	↑ HM	Erupcijski ksantomi*; hepatosplenomegalija; pankreatitis; bol u abdomenu
Familijarni deficit apolipoprotein C-II	TG u plazmi je iznad 8.5 mmol/L (iznad 750 mg/dL); plazma može biti mlečna	↑ HM	Erupcijski ksantomi*; hepatosplenomegalija; pankreatitis

TG- trigliceridi; VLDL- lipoproteini vrlo male gustine (engl. very low density lipoproteins);

HM- hilomikroni; ↑ - povišen; KVS- kardiovaskularne bolesti; *- Slika 3b

Tabela 8. Osnovne karakteristike hiperholesterolemija udruženih sa hipertrigliceridemijom

Kombinovana hiperlipidemija	TG u plazmi je 2.8-8.5 mmol/L (250-750 mg/dL); UH u plazmi je 6.5-13 mmol/L (250-500 mg/dL)	↑ LDL i VLDL	Asimptomatska do pojave KVS; familijarni oblik može imati ili samo TG ili samo LDL
Disbetalipoproteinemija	TG u plazmi je 2.8-8.5 mmol/L (250-750 mg/dL); UH u plazmi je 6.5-13 mmol/L (250-500 mg/dL)	↑ VLDL i IDL; N LDL	Asimptomatska do pojave KVS; palmarni ili tuberoerupcijski ksantomi*

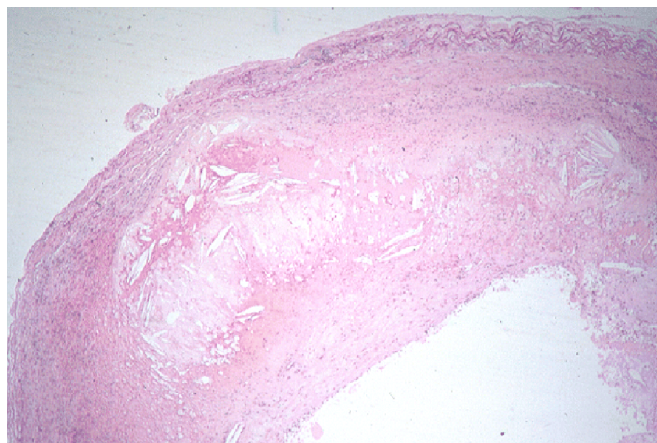
TG- trigliceridi; VLDL- lipoproteini vrlo male gustine (engl. very low density lipoproteins);

LDL- lipoproteini male gustine (engl. low density lipoproteins); IDL-lipoproteini intermedijarne gustine (engl. intermediate density lipoproteins); UH-ukupni holesterol; N-normalan; ↑ - povišen;

KVS - kardiovaskularne bolesti; *- Slika 3b i Slika 3c

na Tabeli 9, dok su najznačajnije karakteristike ostalih primarnih hiperlipidemija naznačene na Tabeli 10 (16).

Familijarna hiperholesterolemija.- Familijarna hiperholesterolemija (FH) je monogeniski poremećaj metabolizma koji zbog posledica do kojih dovodi na krvnim

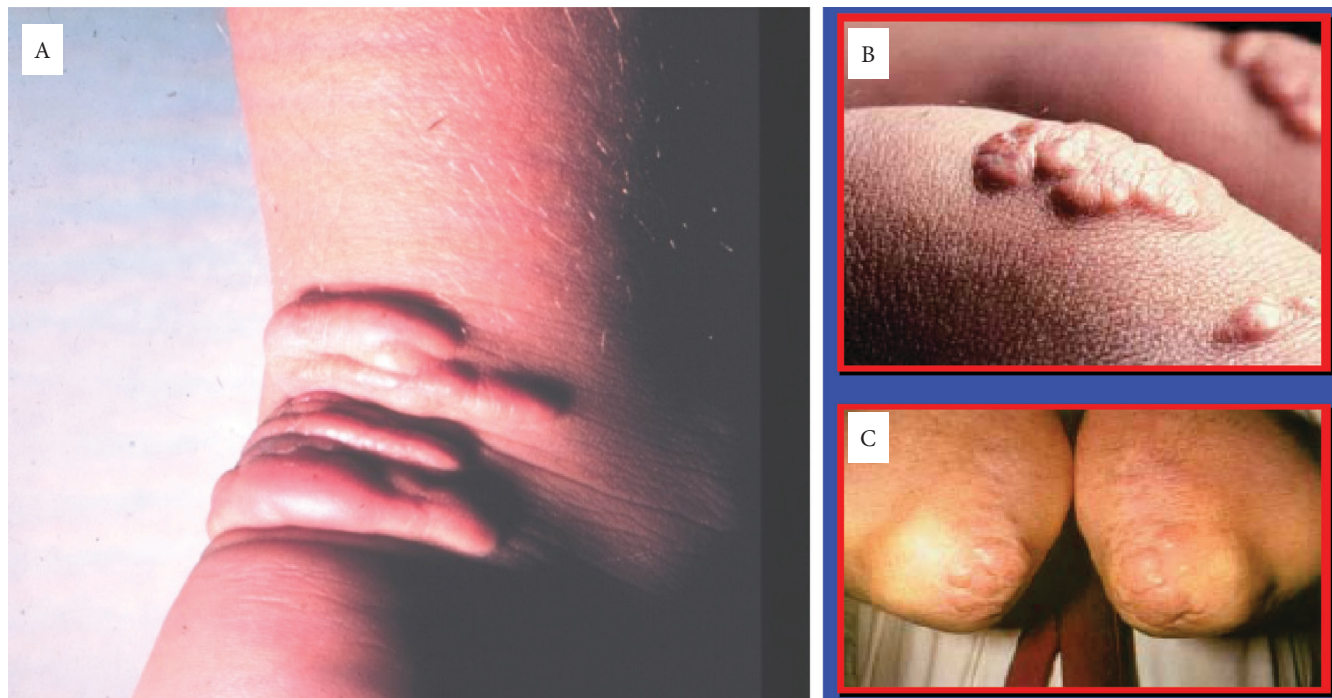


Slika 2. Brojni beli igličasti kristali holesterola u arterijskom zidu pacijenta sa familijarnom hiperholesterolemijom

Izvor: <http://www.answers.com/topic/familial-hypercholesterolemia#ixzz1qVWUo6tu>
- O porodičnoj hiperholesterolemiji

sudovima (prvenstveno na koronarnim arterijama), predstavlja najteži oblik hiperlipidemije (3, 19). Smatra se da je rizik koronarne bolesti u obolelih od FH čak 25 puta veći u poređenju sa zdravim osobama iste životne dobi (3). FH je značajna i kao posebna ilustracija dinamične povezanosti medicine i genetike, koja je osvetlila glavne mehanizme nastanka ateroskleroze (20). Naime, u seriji eksperimenata koji predstavljaju temelj moderne patofiziologije i medicinske genetike, američki naučnici Majkl Braun (*Michael Brown*) i Džozef Goldštajn (*Josef Goldstein*) (Slika 4) su utvrdili da se u osnovi FH nalazi urođeni poremećaj funkcije receptora za LDL (Slika 5). Za taj svoj epohalni pronalazak, ovi naučnici su 1985. godine dobili Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu (3).

Gen za LDL receptor se nalazi na 19. hromozomu, zauzima 45 kilo baza (kb /hiljadu baznih parova/) i sastoji se iz 18 kodirajućih regiona, egzona (19, 20). Ovaj gen može da bude pogođen različitim tipovima mutacija, koje dovode do poremećaja funkcije proteina (Tabela 5) (3, 20). Do sada je opisano 150-200 mutacija ovog gena, što ukazuje na veliku alelsku heterogenost FH. Većinom su u pitanju mutacije tipične samo za jednu porodicu, koje se stoga nazivaju



Slika 3. Promene na koži (ksantomi) izazvane povećanjem lipida u krvi a) tetivni ksantomi; b) erupcijski ksantomi; c) tuberski ksantomi

Izvor: <http://en.wikipedia.org/wiki/Lipid> - O lipidima

„privatne mutacije.“ Međutim, osobe koje imaju mutaciju na oba alela, označene klasično kao homozigoti, najčešće nose dve različite mutacije, pa su tzv. kompleksni heterozigoti. Zanimljivo je da u pojedinim populacijama postoje dominantni tipovi mutacija, što ukazuje na zajedničkog pretka, odnosno „efekat osnivača.“ Tako se velika delecija proksimalnog (5') kraja gena nalazi kod 60% obolelih iz francuskog dela Kanade, dok 35% finskih bolesnika imaju deleciju od 9,5 kb u distalnom (3') regionu. Osim toga, besmislena (nonsens) mutacija u egzonu 14 karakteristična je

za libanske hrišćane, a delecija od 3 bazna para u egzonu 4 uočava se kod Aškenazi Jevreja litvanskog porekla (20).

Heterozigotni oblik FH predstavlja relativno čest poremećaj koji postoji u približno 0,2% stanovništva. Ovaj oblik FH čini oko 10% primarnih hiperlipidemija. Nasuprot tome, homozigotni oblik FH je izuzetno redak (jedna obolela osoba na milion stanovnika). Laboratorijski pregledi pokazuju postojanje tipične fenotipske slike hiperlipidemije Iia po Fredriksonu (Tabela 1,

Tabela 9. Primarni poremećaji metabolizma lipoproteina velike gustine

Potpuni nedostatak apolipoproteina A-I (apoA-1)	Odsustvo HDL u plazmi; povećanje SH u plazmi i tkivima	Geni za apoA-I, apoA-II, apoA-III, apoA-IV i apoA-V su na hromozomu 11	Ksantomi*; zamućenja rožnjače; povećan rizik za rani početak KVS#
Nedostatak apoA-I Milano	Niske vrednosti HDL u plazmi	Vrednosti SH u plazmi i tkivima su povećane	Zamućenje rožnjače; odsustvo povećanog rizika za ranu KVS
Tendžirska (Tangier) bolest	Niska vrednost HDL; nakupljanje holesterola u RES	Mutacija gena za ABCA1; bolest je praćena ranom aterosklerozom#	Hepatosplenomegalija; krajnici uvećani (sivo-žute ili oranž boje); neurološki poremećaji
Potpuni (klasični) nedostatak LHAT	Količina SH u krvi i očnom sočivu je znatno povećana	Mutacija gena za LHAT; veoma nizak HDL u plazmi; hipertrigliceridemija	Progresivno zamućenje rožnjače; hemolizna anemija; bubrežna slabost
Delimični nedostatak LHAT - bolest riblje oko	Količina SH u krvi i očnom sočivu je povećana	Mutacija gena za LHAT; veoma nizak HDL u plazmi; hipertrigliceridemija	Progresivno zamućenje rožnjače
Homozigotni nedostatak CETP	Vrlo visok nivo HDL u plazmi	Mutacija gena za CETP	Javlja se uglavnom u Japanu
Heterozigotni nedostatak CETP	Umereno povećanje HDL u plazmi	Mutacija gena za CETP	Može se javiti u svim delovima sveta
Primarna (familijarna) hipoalfalipoproteinemija	naziva se i izdvojen smanjen HDL	Obično je AD nasledni poremećaj	Mogući uzrok je ubrzana razgradnja HDL

HDL- lipoproteini velike gustine (engl. high density lipoproteins); KVS- kardiovaskularne bolesti; ABCA1- ćelijski prenosnik koji olakšava transport neesterifikovanog holesterola i fosfolipida iz ćelija do apolipoproteina A-1; RES- retikuloendotelni sistem; LHAT- lecitin holesterol acil transferaza; CETP- prenosni protein holesteril estera; AD- autozomno dominantno; SH- slobodni holesterol; # - Slika 1; * - Slika 3

Tabela 10. Ostale primarne hiperlipidemije

<p>Abetalipoproteinemija</p> <p>Lipidni profil u plazmi: Izrazito nizak holesterol i trigliceridi. Odsustvo hilomikrona, lipoproteina vrlo male gustine (VLDL), lipoproteina male gustine (LDL) i apolipoproteina B (apo B).</p>	<p>Retka autozomno recesivna (AR) bolest uzrokovana mutacijama gena za mikrozomski transportni protein triglicerida (MTP); obično se javlja u ranom detinjstvu; odlikuje je proliv, zaostajanje u razvoju, malapsorpcija masti, cerebelarna degeneracija, pigmentna retinopatija koja se pogoršava (najpre se manifestuje slabljenjem vida noću, a kasnije se gubi vid u potpunosti) i akantocitoza (nazubljen izgled eritrocita); većina ispoljavanja ove bolesti je posledica nedostatka apsorpcije i prenosa vitamina rastvorljivih u mastima; uočava se znatan nedostatak vitamina E i umeren nedostatak vitamina A i K; početna neurološka ispoljavanja obuhvataju gubitak dubokih tetivnih refleksa, smanjen osećaj vibracija i propriocepcije, dismetriju (neusmerenost pokreta), ataksiju (neuskladenost pokreta) i spastički hod.</p>
<p>Familijarna hipobetalipoproteinemija</p>	<p>Homozigotni poremećaj, obično uzrokovan mutacijama gena za apolipoprotein B-100 (apoB-100), koji se ispoljava slično kao abetalipoproteinemija; nasleđuje se autozomno kodominantno.</p>
<p>Volmanova (Wolman) bolest nakupljanje neutralnih masti u ćelijama</p>	<p>AR bolest koja nastaje usled potpunog deficita lizozomske kisele lipaze; kod obolelih se javlja hepatosplenomegalija, steatoreja, kalcifikacija nadbubrega, zaostajanje u razvoju i smrtni ishod u prvoj godini života.</p>
<p>Sitosterolemija Lipidni profil u plazmi: U uzorcima plazme se detektuju povišeni nivoi sitosterola i drugih biljnih sterola. Koncentracije holesterola se kreću u fiziološkim granicama ili su povišene.</p>	<p>Retka AR bolest uzrokovana mutacijama u jednom od dva člana familije adenozin trifosfat (ATP)-vezujućih kasetnih prenosnika (ABCG5 i ABCG8); ovi geni se ispoljavaju u crevima i jetri, gde stvaraju funkcijski kompleks za ograničavanje crevne apsorpcije i podsticanje izlučivanja neutralnih sterola biljnog i životinjskog porekla putem žuči. Normalno su količine biljnih sterola u plazmi veoma niske. Međutim, u bolesnika crevna apsorpcija biljnih sterola je povećana, a izlučivanje putem žuči je smanjeno; kožni i tetivni ksantomi* i rana ateroskleroza#; svojstvena odlika ove bolesti su naleti hemolize, najverovatnije zbog ugradnje biljnih sterola u opnu eritrocita.</p>

- Slika 1; * - Slika 3

2, 4 i 6) (3). Najznačajnije je da kod bolesnika postoji rani početak ateroskleroze (Slike 1 i 2) (3, 20). Lekari se u svojoj praksi susreću uglavnom sa pacijentima heterozigotima, čiji potomci imaju 50% rizik da naslede

mutaciju, pa time i oboljenje (3, 19, 20). S obzirom da je kod heterozigota smanjen broj LDL receptora na polovinu, značajno je otežan ulazak LDL čestica u ćelije, što za posledicu ima nagomilavanje LDL čestica u krvi

Nobel Prize Alert: 1985

A Receptor-Mediated Pathway for Cholesterol Homeostasis



Michael S. Brown

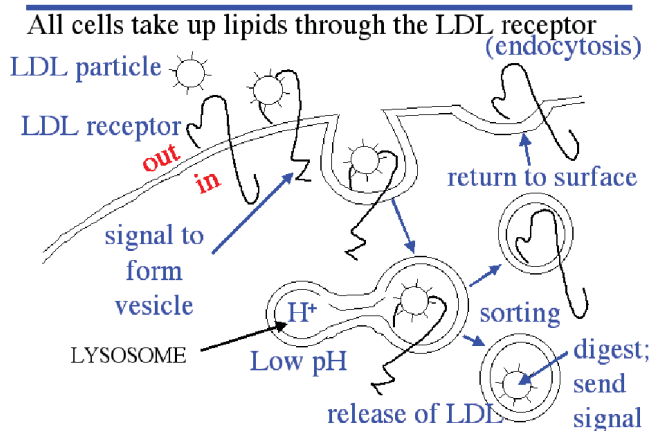


Joseph Goldstein

Slika 4. Majkl Braun i Džozef Goldštajn

Izvor: <http://en.wikipedia.org/wiki/Lipid> - O lipidima

The LDL receptor



Slika 5. LDL receptor

Izvor: <http://en.wikipedia.org/wiki/Lipid> - 0 lipidima

i njihovo nagomilavanje u monocitima, makrofagima i vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama posredstvom receptora čistača (engl. *scavenger receptors*) (Slika 1) (3). Slično tome, kod homozigota, postoji potpuni nedostatak ćelijskih LDL receptora (3, 15). Zbog toga se kolesterol nakuplja pre svega u zidovima koronarnih arterija, a potom i moždanih i perifernih arterija, s fatalnim posledicama u smislu razvoja teške ateroskleroze (Slika 2) (3). Do pojave infarkta miokarda kod heterozigota obično dolazi oko četrdesete godine života (3, 15). Suprotno tome, u homozigotnih osoba infarkt miokarda nastaje već u drugoj ili trećoj deceniji života, a opisivani su i infarkti kod dece mlađe od deset godina (3, 20). Relativno često dolazi i do teške stenozе aortnog ušća usled stvaranja depoa masti u zidu aorte i ispod samih aortnih zalistaka leve srčane komore (3). Uz to, relativno često se stvaraju velike naslage holesterola u obliku čvorastih formacija u koži, tetivama (Slika 3) i na očnim kapcima (3, 15, 20). Uočava se, takođe, i zamućena prstenasta formacija na rožnjači oka (3).

Interesantno je pomenuti da su osobe s FH najčešće normalno uhranjene ili mršave (3). Pošto se hiperholestolemija javlja još u detinjstvu, rano otkrivanje poremećaja omogućava primenu adekvatne terapije i režima ishrane u najranijoj fazi (20). Iz samog naziva oboljenja jasno je da se u porodicama ovih bolesnika redovno nalaze slični poremećaji, ili u jednog ili u oba roditelja i bliskih srodnika (3, 19).

Imajući u vidu da je FH najopasniji prekursor koronarne bolesti (FH se sreće kod 5% slučajeva infarkta miokarda ispod 60. godine života), neophodno je u praksi pravovremeno registrovati prisutnu funkcijsku klasu mutacija gena za LDL receptor. S tim u vezi, u funkcijskom smislu otkriveno je pet klasa mutacija gena za LDL receptor. U *prvoj klasi* su mutacije gena koje dovode do potpunog odsustva sinteze proteina. Te mutacije se mogu naći na različitim mestima u genu. Ovoj grupi pripada oko 20% mutacija. *Drugu klasu* čine mutacije koje omogućavaju sintezu proteina, ali blokiraju trans-

port LDL receptora od endoplazmatskog retikuluma do Goldžijevog aparata. Ovo je najbrojnija grupa, kojoj pripada preko 50% mutacija. Više od polovine homozigota, tj. kompleksnih heterozigota imaju bar na jednom alelu ovaj tip mutacije. U ovoj klasi 2/3 mutacija pogađaju N-terminalni domen za vezivanje sa ligandom. U *trećoj klasi* mutacija receptor je normalno prisutan na površini ćelije, ali postoji poremećaj u vezivanju liganda. To su insercije ili delecije, koje se odnose na prvi ili drugi domen proteina. Kod promena u prvom domenu, receptor smanjuje vezivanje LDL, koje se ostvaruje samo preko apoproteina-B 100, pri čemu je normalno vezivanje IDL preko apoproteina-E. Izuzetak čini teži fenotip, kada je poremećeno vezivanje i LDL i IDL čestica. Četvrtu klasu čine mutacije koje omogućavaju normalnu sintezu receptora i njegovo vezivanje sa ligandom. Međutim, receptor nije pravilno smešten u jamice, a to su udubljenja obložena klatrinom. Iz tog razloga nije moguće unošenje liganda u ćeliju. U okviru ove klase mutacija, može se zapaziti i kompletan izostanak ugradnje receptora u membranu, kada se oko 90% proteina sekretuje van ćelije. U pitanju su različiti tipovi mutacija koje pogađaju transmembranski ili citoplazmatski domen proteina. U poslednjoj *petoj klasi* se nalaze mutacije koje omogućavaju sve prethodne faze, tj. sintezu receptora, njegovu pravilnu lokalizaciju, vezivanje i unošenje liganda, ali postoji poremećaj u fazi recikliranja receptora i njegovog vraćanja na membranu. Oko 20% homozigota, tj. kompleksnih heterozigota pripada ovoj grupi. Obično je u pitanju ugradnja pogrešne aminokiseline u području drugog domena receptora (20).

Kao što se može uočiti, podela genskih mutacija na pet klasa ima direktne veze sa tipom oštećenja funkcije LDL receptora, pa samim tim i sa ćelijskim i kliničkim fenotipom (20). U načelu, bolesnici kod kojih je receptor prisutan, ali je smanjene funkcije, imaju niže vrednosti LDL holesterola, blažu kliničku sliku i bolji odgovor na terapiju u poređenju sa bolesnicima kod kojih je receptor potpuno nefunkcionalan ili odsutan (3, 15, 20). Međutim, zapaženo je da u jednoj porodici u kojoj svi oboleli nose isti tip mutacije mogu da postoje značajne varijacije u kliničkom toku bolesti. To se može objasniti efektima koje ispoljavaju drugi geni-modifikatori ili faktori sredine. Ilustrativan je primer porodice u kojoj 1/3 heterozigota sa dokazanom mutacijom ima normalne vrednosti LDL (20).

Primenom savremenih metoda molekularne genetike moguće je izvršiti direktnu ili indirektnu detekciju mutacija u genu za LDL receptor (19, 20). *Direktna analiza* omogućava identifikaciju mutacije i shodno tome potvrdu dijagnoze kod obolelih osoba i skrining među ostalim članovima porodice, kao i prenatalnu dijagnostiku FH. Međutim, zbog veličine gena za LDL receptor, kao i zbog velike alelske heterogenosti mutacija, direktna analiza nije jednostavna. *Indirektna dijagnostika* ili *linkage analiza* podrazumeva praćenje nasleđivanja

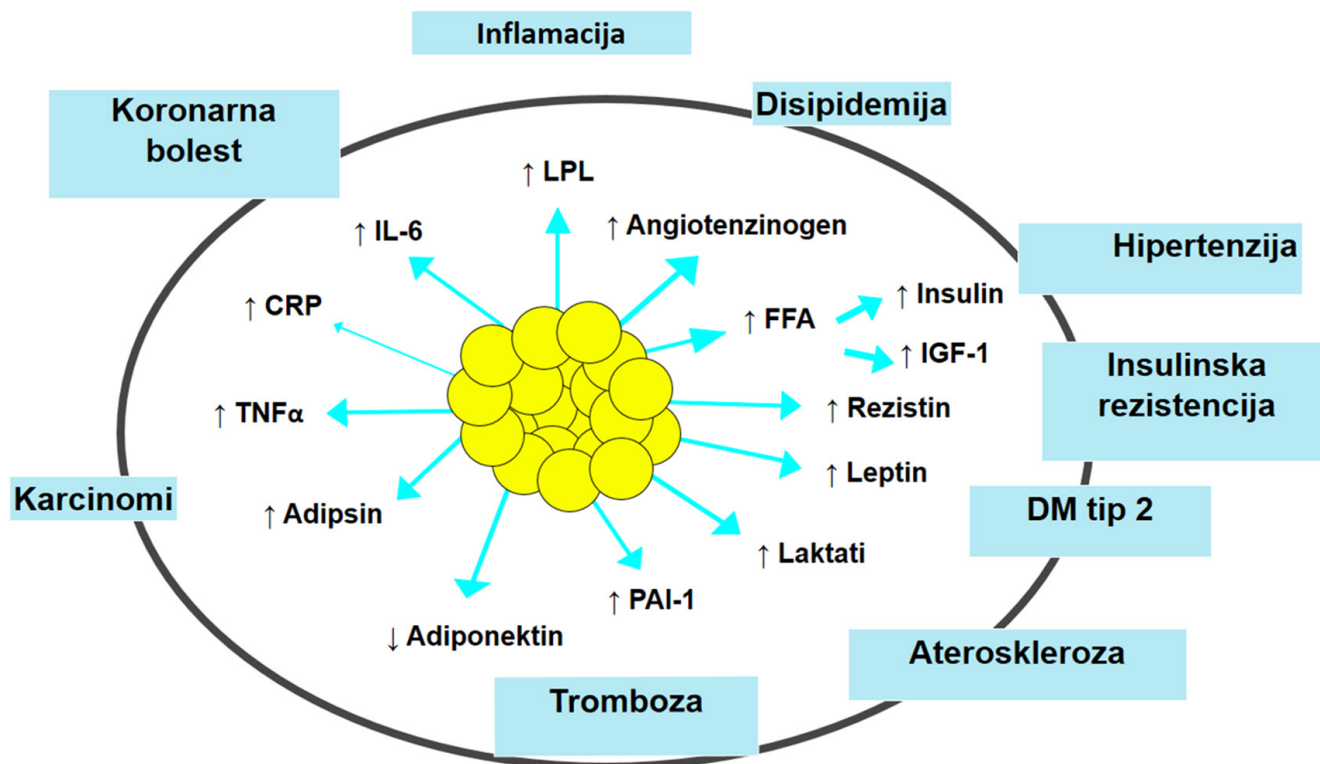
Tabela 11. Najčešći uzroci sekundarnih hiperlipidemija

Metabolički poremećaji
Šećerna bolest, gojaznost, giht, metabolički sindrom, glikogenoze, i dr.
Endokrine bolesti
Hipotireoidizam, hipopituitarizam, akromegalija, Kušingov (Cushing) sindrom, i dr.
Bolesti jetre
Akutni i hronični hepatitis, holestaza, primarna bilijarna ciroza, hepatocelularni karcinom, i dr.
Bolesti bubrega
Hronična bubrežna insuficijencija, nefrotski sindrom, stanja posle transplantacije bubrega, i dr.
Egzogeni uzroci
Nepravilna ishrana, alkohol, lekovi (oralna kontracepcijska sredstva, tiazidni diuretici, beta-blokatori, kortikosteroidi i drugi imunosupresivi).
Disproteinemije
Plazmocitom, makroglobulinemija, sistemski eritemski lupus (SLE), amiloidoza, i dr.
Ostali uzroci
Trudnoća, neke infekcije, smanjena fizička aktivnost, pušenje duvana, stres, pothranjenost, analbuminemija, akutna intermitentna porfirija, idiopatska hiperkalcemija, hiperparatiroidizam, Štajn-Leventalov (Stein-Leventhal) sindrom (sindrom uvećanih policističnih jajnika), feohromocitom i dr.

polimorfnih DNK markera, koji se nalaze u okviru ili blizini gena odgovornog za bolest. Ovaj tip ispitivanja je uvek porodični. Najpre se utvrdi koju formu markera poseduju obolela osoba ili osobe, a zatim se praćenjem nasleđivanja tog markera u porodici posredno (indirektno) zaključuje da li je pojedini član porodice nasledio mutaciju. Ova analiza se može primeniti i u svrhu prenatalne dijagnostike (20).

SEKUNDARNE HIPERLIPIDEMIJE

Sekundarne hiperlipidemije nastaju zbog pojačanog stvaranja ili smanjene razgradnje lipoproteinskih čestica, kao propratna pojava brojnih bolesti ili usled delovanja različitih spoljnjih činilaca (Tabela 11) (4, 21). Procenjuje se da sekundarne hiperlipidemije čine čak 90% svih hiperlipidemija, pri čemu su najzastupljenije one koje su posledica nepravilne ishrane (21). U kliničkom



Slika 6. Biološki aktivni molekuli koje sekretuju adipociti (8)
 LPL- lipoproteinska lipaza; IL-6 - interleukin- 6; CRP- C reaktivni protein;
 TNFa- faktor tumorske nekroze a; PAI-1 -inhibitor-1 aktivatora plazminogena
 FFA (engl. *free fatty acids*)- slobodne masne kiseline; DM- dijabetes melitus
 IGF-1 (engl. *insulin-like growth factor-1*) insulinu sličan faktor rasta-1

pogledu mogu se ispoljiti u obliku svih šest tipova Fredriksonove klasifikacije hiperlipidemija, obično u blažoj formi nego primarne (3, 15, 21). Razlikovanje primarnih od sekundarnih hiperlipidemija je neophodno za pravilno lečenje (1, 21). Sekundarne hiperlipidemije se koriguju lečenjem osnovnog poremećaja (1, 4, 21). Treba istaći da je često reč o udruženom postojanju primarne i sekundarne hiperlipidemije, tako da sekundarna hiperlipidemija pogoršava već postojeću primarnu hiperlipidemiju (21). U odnosu na KVS i CVS, sekundarne hiperlipidemije su slično primarnim hiperlipidemijama važan faktor rizika (1, 4, 12).

Nepravilna ishrana ima dvostruku ulogu u razvoju hiperlipidemija (4). Ona prvenstveno dovodi do razvoja sekundarnih hiperlipidemija, a često je i dodatni faktor koji pogoršava već postojeći, ponekad i relativno blagi, nasledni poremećaj metabolizma masti (4, 21). Pri tome su od značaja ne samo vrsta unete hrane, već i celokupni energetske unos, s obzirom da se u slučaju preobilne ishrane razvija gojaznost, koju često prati povišena koncentracija lipida u krvi (1, 21). Metaboličkom disbalansu neposredno doprinose i citokini koji se stvaraju u masnom tkivu (Slika 6) (8). Oni olakšavaju nastanak dislipidemija i na posredan način, svojim negativnim uplivom na endotelne ćelije krvnih sudova (ubrzano stvaranje ateroma) i ćelije u mišićnom tkivu (olakšan razvoj periferne insulinske rezistencije) (Slika 6) (8, 21, 22). Povećano unošenje holesterola, zasićenih masnih kiselina, kao i *trans* izomera nezasićenih masnih kiselina uzrokuje povećanje koncentracije holesterola u krvi (3). Konzumiranje velike količine kafe, takođe može da dovede do hiperholesterolemije, dok povećan unos koncentrovanih ugljenih hidrata povećava koncentraciju TG, a snižava nivo HDL (21). Pušenje duvana izaziva sniženje nivoa HDL u krvi, i to u proseku za 0.1-0.3 mmol/L (18, 21).

Alkohol, čak i kad se u organizam unosi u umerenim količinama, je čest uzrok sekundarnih hiperlipidemija, koje se povlače posle prekida njegovog unosa (21). U toku uzimanja alkohola naročito dolazi do povišenja nivoa TG i HDL u krvi (4). Međutim, to povećanje koncentracije HDL se ne ostvaruje na račun zaštitne HDL₂, već aterogene HDL₃ subfrakcije (18, 21). Preterano uzimanje alkohola smanjuje oksidaciju, a povećava nastanak redukovanih oblika nikotinamid adenin dinukleotida (NADH), koji podstiče sintezu masnih kiselina u jetri, čiji se višak esterifikuje u TG (21). Pri tom se deo nastalog viška TG nakuplja u jetri, pa nastaje karakteristična masno promenjena jetra alkoholičara, dok se ostatak TG u obliku VLDL izlučuje u krv uzrokujući hipertrigliceridemiju (21, 23). U nekih alkoholičara, pored vrlo visokih vrednosti TG, dolazi do nakupljanja i HM (24, 25). Alkoholičari sa ovim vidom hiperlipidemije često oboljevaju od akutnog pankreatitisa (21, 23). U etiličara koji imaju porodičnu hiperlipoproteinemiju, uzimanje alkohola dovodi do prave egzacerbacije TG u

plazmi (4). U izraženoj alkoholnoj hiperlipidemiji često se mogu uočiti erupcijski ksantomi (koža) (Slika 3b) i lipemijski retinitis (zapaljenje mrežnjače oka) (21).

Lekovi - Neki lekovi, ukoliko se uzimaju u većoj količini u dužem vremenskom periodu, mogu dovesti do sekundarne hiperlipidemije (21). Tako, na primer, **glukokortikoidi, beta-blokatori i tiazidni diuretici** uzrokuju povećanje VLDL i LDL u krvi (4, 21). Slično tome, **ciklosporin**, koji spada u grupu imunosupresivskih lekova, svoj uticaj na hepatocite ispoljava u vidu smanjenog katabolizma LDL, što dovodi do povećanja LDL u krvi (21). Osim toga, **oralna kontracepcijska sredstva** povećavaju sintezu VLDL i njihovo oslobađanje u krv, pri čemu kod većine žena nastaje neznatna hipertrigliceridemija, jer se istovremeno povećava katabolizam TG (4, 21). Međutim, u žena kod kojih je dijagnostikovana porodična hipertrigliceridemija ili porodična kombinovana hiperlipidemija, upotreba oralnih kontracepcijskih lekova može povećati katabolizam VLDL, pa dolazi do izražene hipertrigliceridemije (3, 21, 23). U retkim slučajevima može da se javi i hiperhilomikronemija (21). Zbog toga je neophodno da se u cilju sprečavanja začeca kod ovih žena primenjuju noviji kontracepcijski preparati, koji imaju povoljno dejstvo na lipidni status (3, 21). Osim toga, na lipidni status značajno utiču i **steroidi polnih žlezda**. S tim u vezi, pokazano je da *per os*, parenteralno ili transkutano davanje estrogena smanjuje koncentraciju LDL, najverovatnije povećavajući aktivnost njihovih receptora (21). Utvrđeno je, takođe, da oralna primena androgena dovodi do povećanja LDL usled smanjene aktivnosti LHAT, kao i smanjenja HDL i TG, zbog pojačane aktivnosti jetrine LPL (15, 21). Pored toga, epidemiološke studije su potvrdile da su žene u pogledu lipoproteinskog sastava u mnogo povoljnijem položaju u odnosu na nastanak koronarne bolesti, nego što je to slučaj sa muškarcima (3, 21). Tako, žene u poređenju sa muškarcima imaju veću koncentraciju HDL u pubertetu (18, 21). Uz to, u odnosu na muškarce, žene u toku čitavog života imaju nižu koncentraciju VLDL, dok im je koncentracija LDL manja sve do šeste decenije starosti (14, 21).

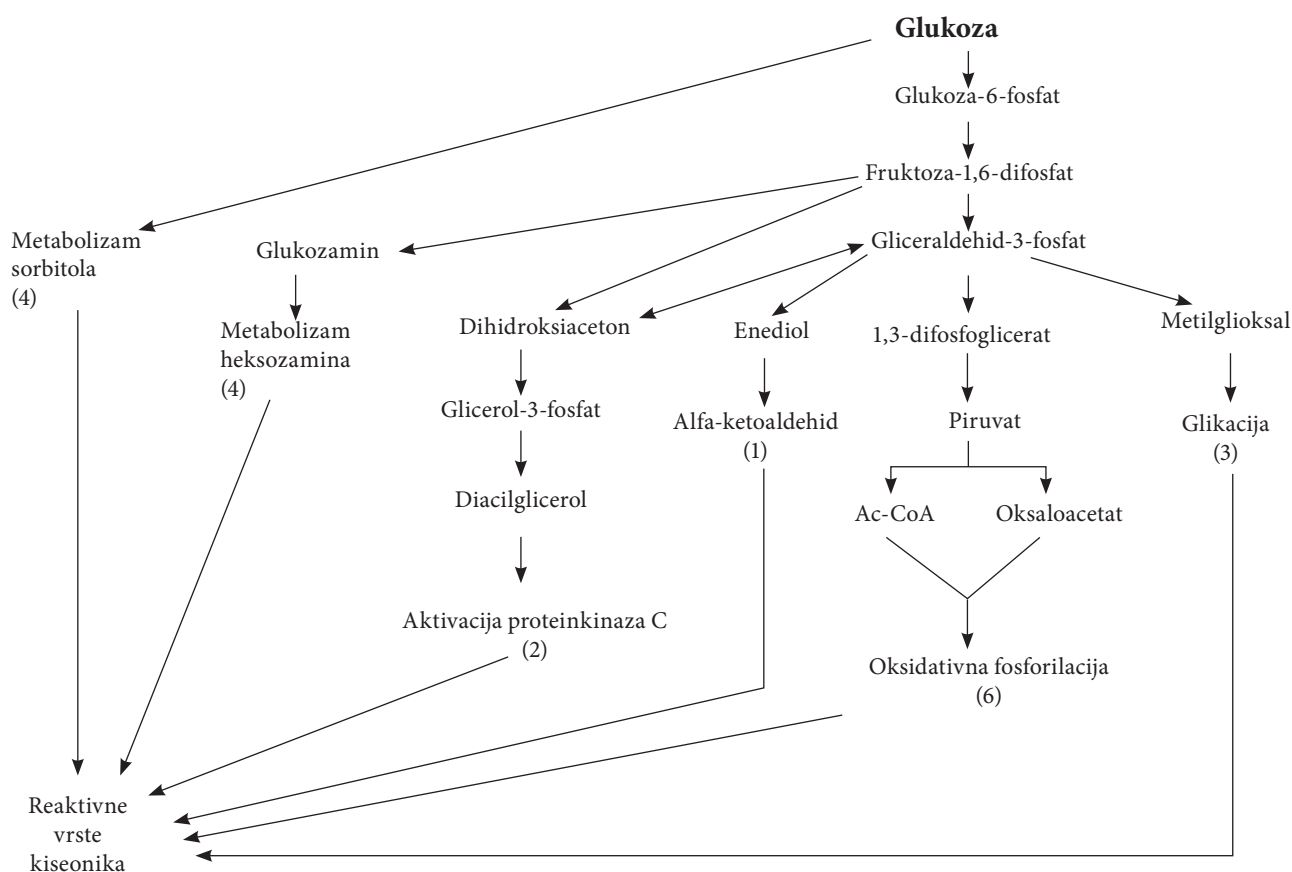
Mehanizmi nastanka sekundarnih hiperlipidemija u okviru različitih bolesti su raznovrsni i uslovljeni prirodom same bolesti (21). Tako je, šećerna bolest (*diabetes mellitus*) često udružena sa poremećajem metabolizma masti, pri čemu mehanizam nastanka tih poremećaja zavisi od tipa dijabetesa (4, 21). Kod obolelih od dijabetesa tip 1 lipidi u krvi su obično normalni kada je terapija insulinom odgovarajuća. Međutim, kada je terapija neadekvatna ili pre započinjanja terapije insulinom dolazi do pojave izrazite hipertrigliceridemije, uz relativno često istovremeno povećanje nivoa UH i LDL (21). U takvim uslovima, u kojima dominira apsolutni i/ili relativni nedostatak insulina povećano je oslobađanje masnih kiselina iz adipocita (Slika 6), iz kojih se u jetri sintetišu TG, tako da je

zbog toga u hepatocitima povećano stvaranje VLDL (21, 26). S druge strane, u perifernim tkivima je zbog nedostatka insulina smanjena aktivnost LPL, a time i razgradnja VLDL, što za posledicu ima povećanje VLDL u krvi i nastanak izrazite hipertrigliceridemije (21). Pored toga, glikozilacija (ugradnja šećera u proteine) dovodi do smanjenja aktivnosti LDLR i nagomilavanja LDL čestica u cirkulaciji (Slika 1) (8, 21). Osim toga, hiperglikemija je okidač kaskadnih mehanizama koji dovode do oslobađanja reaktivnih kiseoničkih vrsta, pa se na taj način dodatno ubrzava i olakšava aterogeneza (Slika 7) (8). Hipertrigliceridemija je takođe ispoljena u preko 50% bolesnika koji imaju dijabetes tip 2, s obzirom da rezistencija na insulin snažno stimuliše jetru na lučenje povećane količine TG i VLDL (8, 27). Prisutna je i hiperholesterolemija, koja se dovodi u vezu sa smanjenom sposobnošću izmenjenih LDL čestica (najzastupljenija je izrazito aterogena subpopulacija LDL₃) za vezivanje za specifične receptore (21). Aterogenom lipidnom profilu ovih bolesnika pridonosi i naglašeno sniženje HDL u krvi (8, 21). Značajno je da lipoproteinski poremećaji mogu perzistirati i posle postizanja dobre metaboličke kontrole dijabetesa, tj. u fazama bolesti koje odlikuje dobra glikoregulacija (21). Osim toga, trajno visoki nivo TG viđa se u gojaznih dijabetičara i u onih koji imaju porodičnu formu hipertrigliceridemije (8, 21). U tim slučajevima, koje često prati i pojava erupcijskih ksantomata (Slika 3b), lipemijskog retinitisa i hepatomegalije, pored lečenja dijabetesa, potrebna je i medikamentna terapija hiperlipidemije (21).

Gojaznost je često udružena s poremećajima metabolizma masti, posebno u okviru centralnog ili abdominalnog tipa gojaznosti kojeg karakteriše nagomilavanje masnog tkiva u predelu trbuha, odnosno oko unutrašnjih organa (21). U gojaznih osoba je zbog prisustva insulinske rezistencije izražena hipertrigliceridemija (Slika 6) (3, 28). Uz to, u jetri i hipertrofijski izmenjenom masnom tkivu povećava se sinteza holesterola, pri čemu su najviše zastupljene male, guste i veoma aterogene LDL₃ čestice (21). Istovremeno, usled povećane razgradnje HDL u masnom tkivu, kao i prateće hipertrigliceridemije koja remeti obrnuti transport holesterola, dolazi do smanjenja koncentracije zaštitnih HDL čestica (8, 21).

Hipertrigliceridemija, koja se uočava u preko 60% obolelih od **gihta (hiperurikemije)**, u najvećem broju slučajeva nastaje usled rezistencije na insulin (21). To je ujedno i najčešći mehanizam nastanka hipertrigliceridemije u obolelih od **metaboličkog sindroma X plus**, kojeg odlikuje intolerancija glukoze, dislipidemija, arterijska hipertenzija, abdominalna gojaznost i hiperurikemija (8, 21).

Hipotireoidizam je praćen izrazitim povećanjem holesterola u krvi (4, 21). Osnovni uzrok nastanka izmene lipidnog statusa u plazmi obolelih od hipotireoidizma je smanjena potrošnja kiseonika, odnosno oslabljena oksidacijska fosforilacija u organizmu (15, 21). U takvim uslovima, usled smanjene oksidacije masnih kiselina, dolazi do veće sinteze TG i pojačane sekrecije VLDL (15). S obzirom da su tireoidni hormoni značajni za sin-



Slika 7. Stvaranje reaktivnih kiseoničkih vrsta u hiperglikemiji (8)

tezu LDLR, njihov nedostatak dovodi do sekundarnog, reverzibilnog smanjenja broja i aktivnosti ovih receptora, kao i usporenog katabolizma LDL i IDL, pa nastaje povećanje UH, LDL, apo-B i beta-lipoproteina (21). Takođe, nije redak slučaj da se u toku dijagnostikovanja koronarne bolesti, naročito u dijabetičara i žena starijih od 50 godina, otkrivaju subkliničke forme hipotireoze, koje se ispoljavaju povišenim vrednostima tireostimulacijskog hormona (TSH) i početnim promenama metabolizma masti (15, 21).

Povišena koncentracija VLDL i LDL se najčešće uočava u krvi osoba koje imaju povećanu funkciju nadbubrežne žlezde (Kušingov /*Cushing*/ sindrom) (4, 21). Kod ovih bolesnika glukokortikoidi povećavaju oslobađanje VLDL iz jetre i oštećuju LDLR (21). Na taj način nastaje porast ne samo koncentracije LDL, već i UH (3, 14). Postoji i ubrzan katabolizam HDL, koji dovodi do smanjenja sadržaja ovih lipoproteinskih čestica (21).

Oboljenja jetre - Kod oboljenja jetre u zavisnosti od stepena oštećenja njene funkcije, hiperlipidemija se može ispoljiti na različite načine (4, 15, 21, 27). Tako, u bolesnika s *holestazom*, koja nastaje usled mehaničke opstrukcije ili primarne bilijarne ciroze, dolazi do regurgitacije fosfolipida i holesterola iz bilijarnog trakta u cirkulaciju, što je praćeno povećanjem nivoa holesterola i stvaranjem lipoproteina X (LpX) (21). Ovaj patološki oblik lipoproteina, koji je po gustini sličan LDL čestici, sastoji se od neesterifikovanog holesterola i fosfolipida (21, 29). Prekomerno prisustvo LpX čestica dovodi do ateroskleroze (Slika 1) i ksantomatoze (Slika 3) (3, 21). Uz to, usled izmene holesterola iz LpX i lecitina iz eritrocita, u obolelih od holestaze može nastati i hemolitička anemija (21). S druge strane, nakupljanje VLDL u krvi, uzrokovano smanjenom sintezom i lučenjem LHAT, predstavlja glavnu promenu lipidnog statusa obolelih od *akutnog hepatitisa*, dok je nekontrolisano nagomilavanje LDL u cirkulaciji, izazvano ispadom funkcije negativne povratne sprege zadužene za sintezu ovih lipoproteinskih čestica, dominantna karakteristika lipidnog profila obolelih od *hepatocelularnog karcinoma* (21, 27). Međutim, u terminalnom stadijumu navedenih bolesti jetre dolazi do pada koncentracije lipida u krvi, zbog onemogućene sinteze i sekrecije VLDL i HDL čestica (21).

Oboljenja bubrega - Kombinacija povećanog stvaranja i smanjene razgradnje lipoproteinskih čestica predstavlja mogući uzrok nastanka sekundarne hiperlipidemije u *nefrotskom sindromu* (21). Tom prilikom, razvija se hipoproteinemija, koja narušava održavanje koloidnosmotskog pritiska i istovremeno dovodi do povećane sinteze i oslobađanja VLDL iz hepatocita, kao i usporenog katabolizma VLDL i LDL partikula (kompenzacijska hiperlipidemija) (21, 23). Slično tome, nakupljanje VLDL čestica i posledična hipertrigliceridemija, koja nastaje zbog smanjene aktivnosti LPL, uočava se u krvi

obolelih od *hronične bubrežne insuficijencije* (15, 21). Osim toga, bolesnike na *hemodijalizi* odlikuje ubrzana aterogeneza, kojoj doprinosi povećano prisustvo IDL čestica, praćeno sniženjem koncentracije HDL u krvi (21).

Disproteinemije - U osoba koje boluju od *SLE* vezivanje imunoglobulina (Ig) G i M klase za heparin može da smanji aktivnost LPL, što je praćeno pojavom sekundarne hiperlipidemije, koja se manifestuje povećanjem nivoa HM u krvi (4, 21). Sekundarne hiperlipidemije se javljaju i u sklopu *monoklonskih gamapatija (mijeloma, makroglobulinemija, limfoma)*, kao posledica vezivanja IgG, odnosno IgM za IDL i VLDL čestice (15, 21). Stvoreni kompleksi, potom, usporavaju katabolizam tih čestica, zbog čega se one nakupljaju u krvi (21).

U **trudnoći** se usled hiperestrogenemije povećava koncentracija LDL, VLDL i HDL u krvi, pri čemu se lipidni status normalizuje nakon porođaja (21).

U **pothranjenih osoba** (osobe kod kojih je ustanovljena *anorexia nervosa*) smanjeno lučenje holesterola i žučnih kiselina dovodi do nakupljanja LDL čestica u krvi, usled čega nastaje paradoksalna ili transportna hiperlipidemija (21).

Normolipidemijske dislipoproteinemije - Poremećaji pojedinih vrsta lipoproteina ili njihovih subfrakcija, pri čemu su u krvi prisutne normalne koncentracije holesterola i TG, označavaju se terminom normolipidemijske dislipoproteinemije (3, 21).

Nizak nivo HDL (hipoalfalipoproteinemija) spada u ove poremećaje i predstavlja vrlo ozbiljan faktor rizika za nastanak ateroskleroze i njenih komplikacija (3, 21, 30). Ovaj poremećaj može da nastane u nekim posebnim okolnostima, kao što su pušenje, nedovoljna fizička aktivnost, gojaznost i dugotrajna upotreba nekih lekova (oralna kontracepcijska sredstva, beta-blokatori, anabolički steroidi, i dr.) (21). Međutim, opisani su i slučajevi izolovano niskih vrednosti HDL u krvi članova određenih porodica, uz potpuno normalne vrednosti UH, TG i drugih vrsta lipoproteina (3, 21).

Povišen nivo lipoproteina-a /Lp(a)/, tj. hiperLp(a) lipoproteinemija je drugi poremećaj iz ove grupe, koji predstavlja faktor rizika za nastanak ateroskleroze (8, 21). Štaviše, ustanovljena je tesna veza između njegovih povišenih koncentracija u krvi i koronarne bolesti nezavisno od drugih faktora rizika (3, 21). Normalne koncentracije Lp(a) u krvi su ispod 0.25 g/L, vrednosti 0.25-0.50 g/L su povišene, a iznad 0.50 g/L izrazito povišene (21). Povećanje koncentracije Lp(a) predstavlja čest i vrlo ozbiljan nasledni poremećaj koji se ne ispoljava kliničkim simptomima i znacima, pa je njegovo otkrivanje isključivo u domenu laboratorijske dijagnostike (3, 21). Njegovo određivanje u krvi može poslužiti kao svojevrsan marker za otkrivanje osoba s visokim rizikom za

nastanak koronarne bolesti (21). To je od posebne važnosti u porodicama bolesnika koji su doživeli infarkt miokarda u mlađim i srednjim godinama života (3, 21).

Postprandijalna lipemija podrazumeva nagomilavanje u krvi lipoproteinskih čestica bogatih TG nakon uzimanja obroka bogatih mastima (3, 21, 31). Ova pojava se uočava i u zdravih osoba, s tim što se lipoproteinske čestice potpuno gube iz cirkulacije 6-8 časova posle konzumiranja masnog obroka (21, 31). Međutim, u nekih osoba takvo stanje se održava znatno duže (u proseku između 10 i 12 časova), kao izraz usporene razgradnje lipoproteinskih čestica bogatih TG, do koje prvenstveno dovodi insulinska rezistencija, a zatim i ostali uzročnici (smanjenje aktivnosti LPL, abdominalni ili centralni tip gojaznosti, preobilni obrok bogat životinjskim mastima, povećan unos hranom *trans* izomera nezasićenih masnih kiselina, nedovoljna fizička aktivnost, neki genetski poremećaji, i dr.) (21). Na osnovu brojnih eksperimentalnih, epidemioloških i kliničkih studija ustanovljeno je da postprandijalna lipemija dovodi do ubrzanog razvoja ateroskleroze i koronarne bolesti u osoba s normalnim ili lako povišenim vrednostima lipida i lipoproteina u krvi (21, 31, 32).

ZAKLJUČAK

Uprkos neprekidnom ovladavanju biomedicinskim značajima i tehnikama, naučnici su još uvek daleko od potpunog razumevanja etiopatogeneze hiperholesterolemija.

Imajući u vidu tendenciju sve većeg porasta prevalencije poremećaja metabolizma lipida u narednim dekadama, neophodno je preduzimanje preventivnih mera za suzbijanje faktora rizika na koje se može uticati (nepravilna ishrana bogata ugljenim hidratima i zasićenim masnim kiselinama, gojaznost, pušenje duvana, sedentarni način života i fizička neaktivnost). U slučajevima kada se promenom stila života, hipokalorijskom dijetom i povećanjem fizičke aktivnosti ne postigne normalizacija lipidnog statusa, uz nastavak primene ovih mera neophodna je i medikamentna terapija hiperlipidemija.

Kao što je ranije već rečeno, lečenje sekundarnih hiperlipidemija prvenstveno se sastoji u otklanjanju i/ili tretmanu osnovnog oboljenja ili poremećaja koji je doveo do hiperlipidemije. Međutim, otklanjanje uzročnika jedne sekundarne hiperlipidemije ne normalizuje uvek i lipidni status, s obzirom da se često radi o kombinaciji primarnih hiperlipidemija i nekog od brojnih uzroka sekundarnih oblika bolesti. Stoga su potrebna dalja istraživanja molekularnih mehanizama ovih metaboličkih poremećaja, kako bi se sprečio njihov nastanak, odnosno pronašao efikasniji terapijski pristup.

NAPOMENA

Ovaj rad je finansiran sredstvima iz projekta broj 175015 Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

- Baron RB. Lipid disorders. In: McPhee SJ, Papadakis MA, editors. Current medical diagnosis and treatment. New York: McGraw-Hill; 2016. p. 1239-48.
- Sinderman AD. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management and emerging therapies. J Am Coll Cardiol 2014; 63:1935-47.
- Lepšanić L, Lepšanić Lj. Povišeni holesterol i ateroskleroza. 2. dopunjeno i izmenjeno izd. Beograd: Velarta; 2009.
- Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Odbor za lipide Endokrinološke sekcije Srpskog lekarskog društva, Udruženje za aterosklozu Srbije, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2012.
- Vučević D, Radak Đ, Radosavljević T, Mladenović D, Milovanović I. Zapaljenski proces u aterogenezi: nove činjenice o starom plamenu. Med Pregl 2012; 65:388-95.
- Vučević D, Radak Đ, Milovanović I, Radosavljević T, Mladenović D. Patofiziološki mehanizmi angiogeneze u aterogenezi. Med Pregl 2013; 66:297-306.
- Vučević D, Radosavljević T, Đorđević D, Mladenović D, Vesković M. The relationship between atherosclerosis and pulmonary emphysema. Med Review 2014; 67:231-8.
- Vučević D, Jorgačević B, Radosavljević T, Radak Đ, Kovačević D. Povezanost insulinske rezistencije i poremećaja kardiovaskularnog sistema. Med Istraž 2015; 49:5-15.
- Stone NJ. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology /American Heart Association Cholesterol Guideline. Ann Intern Med 2014; 160:339-43.
- Wang X. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2013; 44:1833-9.
- Wilkins JT. Coronary heart disease risks associated with high levels of HDL cholesterol. J Am Heart Assoc 2014; 3:e000519.
- IRached FH. An overview of the new frontiers in the treatment of atherogenic dyslipidemias. Clin Pharmacol Ther 2014; 96:57-63.
- Karalis DG. Intensive-lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels for primary prevention of coronary artery disease. Mayo Clin Proc 2009; 84:345-52.
- Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. Lancet 2014; 384:607-17.
- Manojlović D. Klinička klasifikacija i sindromi hiperlipoproteinemija. U: Manojlović D, urednik. Poremećaji metabolizma lipida. Vršac: INEX Hemofarm DD; 1992. s. 15-30.
- Pešić BČ, Vučević D. Nasledni poremećaji metabolizma masti. U: Pešić BČ, urednik. Patofiziologija: mehanizmi poremećaja zdravlja - prvi deo. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2015. s. 166-74.
- Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340:115-26.
- Rader DJ. HDL and cardiovascular disease. Lancet 2014; 384:618-25.
- Santos RD. What is new in familial hypercholesterolemia? Curr Opin Lipidol 2014; 25:183-8.
- Novaković I. Genetička osnova vaskularnih poremećaja. U: Maksimović Ž, gl. urednik. Osnove vaskularne hirurgije i angiologije. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID; 2004. s. 34-38.
- Vučević D, Pešić BČ. Stečeni poremećaji metabolizma masti. U: Pešić BČ, urednik. Patofiziologija: mehanizmi poremećaja zdravlja - prvi

- deo. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2015. s. 425-33.
22. Friedman JM. Obesity: Causes and control of excess body fat. *Nature* 2009; 459:340-2.
 23. Berglund L. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2969-89.
 24. Nordestgaard BG. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; 384:626-35.
 25. Vučević D, Mladenović D, Ninković M, Aleksić V, Stanković MN, Stanković M. The effects of caloric restriction against ethanol-induced oxidative and nitrosative cardiotoxicity and plasma lipids. *Exp Biol Med (Maywood)* 2013; 1396-1405.
 26. Frostegård J. Immune mechanisms in atherosclerosis, especially in diabetes type 2. *Front Endocrinol* 2013, 4:162-72.
 27. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013; 5:1544-60.
 28. Harris MF. The metabolic syndrome. *Aust Fam Physician* 2013; 42:524-7.
 29. Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet* 2009; 373:941-55.
 30. Iantorno M, Campia U, Di Daniele N, Nisticó S, Forleo GB, Cardillo C. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014; 28:169-76.
 31. Jackson KG, Poppitt SD, Miniñane AM. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis* 2012; 220:22-33.
 32. Rees K. „Mediterranean“ dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8:CD009825.

NEUROTEOLOGY – THE LINK BETWEEN SCIENCE AND RELIGION

NEUROTEOLOGIJA - MOST IZMEDJU NAUKE I RELIGIJE

Aleksandar Damjanović^{1,2}, Viktorija Popović¹, Aleksandra Damjanović³

“Kad razgovaraš sa Bogom, to je molitva; kada Bog razgovara sa tobom, to je shizofrenija”
Tomas Sas

“Razum ne sme prelaziti granice čulnosti”
Kant

Sažetak

Neuroteologija je nastala kao pokušaj da se, posredstvom egzaktnih istraživanja cerebralne osnove i savremenih metoda funkcionalne neurovizuelizacije (MRI, PET, SPECT), prodre u mentalizaciju religioznih iskustava. Protagonisti neuroteologije smatraju da mistična i religiozna stanja mogu biti voljno ili nevoljno, izazvana manipulacijama na strukturama limbičkog sistema, uključujući tu hipokampus, hipotalamus, amigdala, kao i desni frontalni i temporalni režanj. Neuroteološka istraživanja su prilično intrigantna i deluje kao važna karika u određivanju spiritualne pozicije čoveka. Ona nas iniciraju da intenzivno razmišljamo o kompleksnosti odnosa religije i mozga. Neuroteologija kao naučna disciplina u perspektivi može značajno da unapredi naše znanje o religiji, duhovnosti i mozgu.

Cljučne reči: neuroteologija, religija, moždane strukture, religiozno iskustvo, spiritualna ličnost

Summary

Neuroteology was created as an attempt to enter the mentalisation religious experiences through precise studies of cerebral base and modern methods of functional neuroimaging (MRI, PET, SPECT). The protagonists of neuroteology believe that mystical and religious states can be voluntarily or involuntarily caused by manipulation of the structures of the limbic system, including the hippocampus, hypothalamus, amygdala and right frontal and temporal lobe. Neuroteology studies are quite intriguing and act as an important link in determining the position of the spiritual in man. It inspires us to think intensively about the complexity of the relationship between religion and the brain. Neuroteology as a scientific discipline in perspective can significantly improve our knowledge about religion, spirituality and the brain.

Keywords: neuroteology, religion, brain structure, religious experience, spiritual personality

UVOD

Iako je Crkva, kao institucija, i formalno prihvatila većinu darvinističkih zaključaka, ipak i dalje postoje pokušaji da se stvaralačka moć Boga još više involvira u razvoj ljudskog bića, pa makar to bilo i posredstvom nauke. Time bi se, posredstvom jednog modernog i tehnološkog zahteva vremena, koji se nauci neumitno nameće, „uloga” Boga u razvoju ljudske rase dobila u značaju. U skladu s ovom težnjom neophodno je pokušati da se razreši misterija: da li određeni neuralni centri u mozgu stvaraju ideju o Bogu, ili je (što još više odgovara teološkom dogmatizmu) Bog programirao cerebralne neuronske centre za duhovnost? Postoji li zaista nervna baza transcendencije, odnosno biološka osnova duhovnosti? Na ovo treba da da odgovor jedna prilično interesantna naučna disciplina, čiji je naziv predložio čuveni engleski književnik Oldous Haksli (Aldous Huxley) – neuroteologija.

NEUROTEOLOGIJA KAO MENTALIZACIJA RELIGIOZNIH ISKUSTAVA

Neuroteologija je nastala kao pokušaj da se, posredstvom egzaktnih istraživanja cerebralne osnove i savremenih metoda funkcionalne neurovizuelizacije (MRI, PET, SPECT), prodre u *mentalizaciju religioznih iskustava*. Protagonisti neuroteologije smatraju da mistična i religiozna stanja mogu biti ,voljno ili nevoljno, izazvana manipulacijama na strukturama limbičkog sistema, uključujući tu hipokampus, hipotalamus, amigdala, kao i desni frontalni i temporalni režanj. Hronična stimulacija ovih struktura,(1), može dovesti do toga da određene osobe budu „hiperreligiozne“, odnosno, da vizuelizuju i doživljavaju prisustvo duhova, demona, anđela. Kao odgovor na intenzivni bol, stres, šok, amigdala i drugi limbički centri počinju da izlučuju ekcesivne količine endogenih opijata, koji mogu da uzrokuju stanja eufrije, analgezije ili smirenosti po tipu „nirvane”. Ukoliko su limbički krugovi hiperaktivni, kao npr. u slučajevima epileptičnih napada, senzorne deprivacije, u stanjima intenzivnog bola, može doći do perceptivnih distorzija, koje se mogu interpretirati na spiritualan i mistično-te-

ološki način. Legak (1) razmatra, u maniru *neoevolucionizma* da to: „Ne znači da je ovo dokaz kako Bog, anđeli i demoni ne postoje. Postavlja se pitanje, zašto bi se u mozgu razvijali neuroni koji bi čoveku omogućili da on halucinira i veruje u ono što ne postoji ili se tu radi o svrhovitoj sposobnosti transcendencije?”

Naravno, neuroteolozi razmatraju autentičnost psihopatologije i patoplastike koja rezultuje religioznom psihopatološkom fenomenologijom. Bolest je, pre svega, odraz genetske potke i uticaja sredinskih faktora koji se uobličuju kroz delovanje kulture i njene tradicije, socijuma i društvenog statusa, kao i nacionalnog karaktera i porodičnog okruženja. Otuda, „religiozni” mentalni doživljaj (poremećaj) ne predstavlja univerzalni, odnosno ubikviterni fenomen već je posledica specifičnog organsko-psihološkog sklopa osobe, kao i aktuelnih faktora koji definišu i patoplastiku poremećaja (specifičnost sadržaja mentalnih distorzija).

CEREBRALNA OSNOVA RELIGIOZNOG ISKUSTVA

Neuroteolozi postavljaju prilično konzistentnu strukturno-funkcionalnu šemu cerebralne osnove mističnog i religioznog iskustva, koja je, navodno, potvrđena u striktnim i egzaktnim neuro-funkcionalnim studijama. Po njima, religiozne emocije generišu se u srednjem temporalnom režnju koji je povezan sa emocionalnim aspektima religijskog iskustva poput radosti i straha. Svete slike i simboli, kao što su krstovi i sveće, podstiču na molitvu i meditaciju koje regulišu donji temporalni režanj. Odgovor na religiozne reči regulišu, navodno, asocijativna tempoto-parijeto-okcipitalna regija. Kada u parijetalnom lobusu nije registrovana posebna električna aktivnost, osoba, bar prema rečima neuroteologa, postiže osnovu za dostizanje transcendencije i kosmičkog jedinstva (2).

Persinger (3), na osnovu svojih neuroteoloških istraživanja pomoću različitih tehnika neurovizuelizacije, smatra da u temporalnim režnjevima normalnih ljudi postoje specijalizovani neuronski centri „zaduženi” za veru i religiozna iskustva. On smatra da je moguće da je fenomen vere uprogramiran u mozak. S druge strane možemo postaviti drugi tip pitanja. Da li je limbička hiperaktivacija samo neurološki trik kojim se priroda poigrala ljudima zato što je ljudsko verovanje u Boga, na neki način, pragmatično i korisno po prirodu i društvo? Da li su religiozni simboli, ideologije, sekte, krstaški ratovi uzrokovani specifičnom električnom aktivnošću limbičkih krugova? Da li su religiozna preobraćanja posledica temporalne epilepsije? Ili se radi o tome da je aktivnost temporalnog režnja način na koji su priroda ili Bog omogućili cerebralnoj osnovi da se aktivira u pokušaju dubljih spoznaja bića i Svemira?

(ZLO)UPOTREBA NEUROTEOLOGIJE

Neuroteolozi su (zlo)upotreбили ovu doktrinu pokušavajući da reafirmišu i revalorizuju koncept ljudske evolucije. Prema nekim od ovih istraživača neuronski, spiritualni, mistični, religiozni evolutivni razvoj, posledica je *ponavljanih i intenzivnih perceptivnih i emocionalnih iskustava sa Bogom i njegovom uzvišenošću kroz bezbrojne generacije ljudi*. Upravo zahvaljujući stalnom dodiru sa božanskim, kao i ostalim religioznim *epifenomenima*, čovek je razvio neuronski supstrat koji mu je omogućio bolju adaptaciju na nepoznato. Oni smatraju da su osobe sa posebnim religioznim i spiritualnim uverenjima, na neki način, selekcionirane, jer su imale i veće sposobnosti preživljavanja. Naravno, ovde se postavlja još jedno esencijalno pitanje: da li je limbički sistem razvijao, vremenom, svoje moćne regulatorne sposobnosti ili je naprosto zavaravao sebe preko povišene emocionalnosti i endorfinima uzrokovane religiozne euforije, čija je svrha bila da omogući preživljavanje vrste?

Poklonici ove neurološke „ideologije” navode da u prilog njihovim koncepcijama ide i pronalazak neuronskih oscilacija od 40Hz koje prekrivaju ceo korteks krećući se poput talasa unazad i za koje smatraju da predstavljaju osnovu takozvane spiritualne ili duhovne inteligencije (ona nam omogućava da postavljamo pitanja o smislu življenja, o tajnama bića; ovaj tip inteligencije omogućava nam i da procenjujemo i shvatamo naš život u bogatijem i smislenijem kontekstu). Smatra se da mozak ima i kvantna svojstva i da je aktivnost u neuronskim jonskim kanalima podstaknuta fenomenom „kvantnog tuneliranja”, kao i da, u skladu sa tim, i spiritualna inteligencija poseduje kvantne karakteristike. Prema jednoj od „transcendentno-kvantnih” hipoteza, *protosvest* je ubikviterno svojstvo Svemira, dok je čovek, upravo posredstvom istородne spiritualne inteligencije, ukorenjen u bezgranični Svemir, kao i u kontekst kosmičkih evolucionih procesa. Neuroteolozi smatraju da upravo neuronske oscilacije od 40Hz, koje rezultuju čovekovom svešću i duhovnom inteligencijom, imaju korena, ni manje ni više, već u Bogu. Postoji, naravno, još jedno objašnjenje koje može biti ne teocentrično već antropocentrično. Po ovoj intrepreatciji, pitanje da li je Bog posledica aktivnosti limbičkog i temporalnog režnja, ili ga je on (Bog) sam konstruisao i ugradio u mozak homo sapiens. Ova pitanja i eventualni odgovori su posledica afirmacije *projektivnih tehnika i sposobnosti ljudskog uma*, koji je u potrazi za sopstvenim blagostanjem i smislom življenja, posegao za idejom Boga, koju projektuje, u zavisnosti od kulturnih, socijalnih i ideoloških konstelacija, *od ili ka* ljudskom biću.

ATROFIJA HIPOKAMPUSA KOD RELIGIOZNIH OSOBA – MIT ILI STVARNOST?

Članak „Verski faktori i atrofiya hipokampusa u starijem životnom dobu“ (4) predstavlja važan napredak u razu-

mevanju povezanosti religije i mozga. Istraživanje je pokazalo veću atrofiju hipokampusa kod pojedinaca koji se identifikuju sa određenim verskim grupama, u odnosu na pojedince bez religiozne pripadnosti. Ovo je prilično iznenađujući rezultat s obzirom da su mnoga prethodna istraživanja religije ukazala na njeno pozitivno dejstvo na funkcionisanje mozga, anksioznost i depresiju. Mnoga istraživanja su evaluirala akutne posledice verskih običaja, kao što je meditacija ili molitva, na ljudski mozak. Manji broj istraživanja evaluirao je dugoročne efekte religije na mozak. Takva istraživanja su fokusirana na razlike u obimu mozga i moždanih funkcija kod ljudi koji praktikuju meditaciju ili druge duhovne običaje. U ovom istraživanju, Ovenova (4) je koristila MRI kako bi izmerila volumen hipokampusa, centralne strukture limbičkog sistema koji je uključen u stvaranje memorije i emocija. Uzorak ispitanika je pored religioznog izjašnjavanja, podeljen na one koji su imali verska iskustva koja su im promenila život ili su imali osećaj kao da su „ponovo rođeni“. Rezultati su pokazali značajnu atrofiju hipokampusa kod osoba koje su izveštavale o religioznim iskustvima koja su im promenila život. Pred toga, našli su statistički značajnu atrofiju hipokampusa među „ponovo rođenim“ protestantima, katolicima i pojedincima bez religiozne pripadnosti, u odnosu na protestante koji ne smatraju da su „ponovo rođeni“.

Autori nude hipotezu da je veća atrofija hipokampusa kod određenih verskih grupa povezana sa stresom. Poznato je da oslobađanje hormona stresa tokom vremena smanjuje volumen hipokampusa. Ovo je zanimljiva hipoteza. Mnoga istraživanja su pokazala pozitivne efekte religije i duhovnosti na mentalno zdravlje, ali takođe postoji i mnogo primera negativnog uticaja. Postoje dokazi da su članovi manjinskih ili progonjenih verskih grupa pod većim stresom i anksioznošću dok pokušavaju da se normalno kreću kroz društvo. U drugom slučaju, osoba može da smatra da je Bog kažnjava i zbog toga bude pod velikim stresom tokom svoje religiozne borbe. Drugi imaju iskustva verskih sukoba zbog suprotnih ideja u odnosu na versku tradiciju ili porodicu. Verski prestupi mogu izazvati emocionalnu ili psihološku bol. „Verska bol“ se ponekad teško može razlikovati od fizičkog bola. Sve ove pojave mogu imati potencijalno negativne posledice na mozak. Iako su Ovenova (4) i saradnici izložili jednu prihvatljivu hipotezu, oni navode i neke od ograničenja njihovih nalaza, kao što je na primer, mali uzorak. Što je još važnije, teško je jasno ustanoviti uzročno posledičnu vezu između mozga i religije. Da li je moguće na primer, da ljudi sa manjim hipokampusom imaju veće šanse da imaju određene religijske attribute, što bi smer uzročnosti okrenulo u suprotnom smeru? Moguće je da su religiozni ljudi i inače pod većim stresom, a da ih sama religija bar donekle štiti. Religija se često navodi kao coping mehanizam za suočavanje sa stresom.

FRONTALNI REŽANJ I SPIRITUALNOST

Naše najviše intelektualne moći, uključujući moć duhovnog rasuđivanja, smeštene su u delu mozga koji se naziva frontalni režanj. Funkcije ovog režnja odnose se na planiranje ponašanja, donošenje odluka, emocionalnu kontrolu, samosvest, nezavisnost od drugih. Kada ovaj deo mozga prisno učestvuje u našem procesu razmišljanja, prevladava jedan tip moždanog talasa koji se naziva beta talas. Ako bismo merili trenutne električne napone u mozgu putem elektroencefalograma (EEG) i on pokaže beta talas, to bi značilo da se odvija proces rasuđivanja i razmišljanja, koji se odlikuje dinamičnom aktivnošću frontalnog režnja (5). Studije pokazuju da religijsko razmišljanje stimuliše aktivnost beta talasa u frontalnom režnju. To bi se i moglo očekivati. Uostalom, molitva iz biblijske perspektive predstavlja izuzetno aktivan proces. U neuroteološkim studijama (1, 7) najčešće spominjani procesi u vezi sa molitvom su razmišljanje o Božjoj dobroti, zahvalnost što na poseban način pomaže, kao i prepoznavanje Njegove volje u nekim složenim situacijama. Utvrđeno je da svi ovi procesi vezani za molitvu odnosno religijsko razmišljanje aktiviraju frontalni režanj (7). U nekim biblijskim prikazima se ukazuje na to koliko je frontalni režanj značajan za poznavanje Boga. Kao prilog svojim tvrdnjama neuroteolozi najčešće spominju poslednju knjigu u Bibliji gde je zapisano: “I gledaće lice Njegovo, i ime Njegovo biće na čelima njihovim” (Otkrivenje 22,4) (11). Ovaj tekst govori da je Božji karakter (“Njegovo ime”) preslikan u našem karakteru (pokazan na primeru frontalnog režnja, koji se nalazi odmah iza čela).

Iako religijsko razmišljanje i molitva uključuju visok stepen mentalne aktivnosti, one, pored toga, i opuštaju čoveka. Monitor bio-odgovora (biofeedback) može da pokaže koliko takvo usredsređeno razmišljanje opušta čitavo telo. Za one kojima ovaj proces nije poznat, bio-odgovor je, prosto, jedan način koji omogućava da se procesi koji se odvijaju unutar organizma vide pomoću mernih aparata koji se pričvrste na kožu. Jedan od načina na koji se može odrediti da li je čovek napet je merenje električne otpornosti kože. Kada je osoba emocionalno napeta, aparat će registrovati pad otpora. Koža bolje provodi električnu struju koja se može izmeriti pomoću električnih instrumenata. Nisu sve vrste razmišljanja efikasne međutim, ne odlikuje se svaki vid razmišljanja beta aktivnošću i učestvovanjem frontalnog režnja.

ISTOČNJAČKA MEDITACIJA – MEDICINSKI ASPEKT

U oštroj suprotnosti sa biblijskim razmišljanjem jeste jedan vid meditacije koji se masovno upražnjava na Istoku i naziva se istočnjačka meditacija. Izgleda da je njena efikasnost posledica jednog oblika eskapizma. Mnoge studije i istraživanja pokazuju da se tokom upražnjavanja istočnjačkih tipova meditacije poput joge ili transcedentalne meditacije

umesto beta ritma javlja alfa moždani ritam. Alfa talasi su moždani talasi niže frekvencije (8 do 13 ciklusa u sekundi) od beta talasa. Takvi talasi ukazuju da je osoba zapala u stanje nalik na trans u kojem je aktivnost frontalnog režnja veoma slaba. Kada mozak ima alfa ritam, on nije sposoban da kritički analizira informacije koje prima. I sa stanovišta ovog alfa moždanog ritma i načina na koji se podstiče meditativno stanje, istočnjačka meditacija je neverovatno slična hipnozi. Hipnoza, na neki način, zaobilazi frontalni režanj pomažući čoveku da dođe u stanje nalik na trans. Istočnjačke religije koriste princip usredsređivanja na samo jednu stvar kako bi čovek dospao u meditativno stanje, slično tehnici koju koristi hipnotizer. Kao što objašnjavaju neki stručnjaci (6), mentalni fokus kod transcedentalne meditacije može se postići usredsređivanjem na jednu jedinu reč (koja se naziva mantra), jedan jedini oblik ili na jedan jedini deo tela. Spominje se da je u drevnim vremenima postojao još jedan oblik meditacije kada bi se čovek usredsređivao na pupak, čelo ili neki drugi deo tela (6). Baš kao što je hipnotizeru potrebno da usredsredi um na samo jednu jedinu stvar i da tom prilikom nema buke ili bilo kakvog ometanja u njegovom okruženju, tako je isto to potrebno i onome ko meditira.

Benson (6), istraživač i lekar sa Harvarda, predstavio je ono što su neki nazvali sekularnom verzijom istočnjačke meditacije. Ipak, Benson koristi iste elemente kao oni koji se bave istočnjačkom meditacijom i hipnozom – tiho okruženje i usredsređenost na jednu jedinu stvar (u njegovom slučaju, na jednu reč ili frazu iz Hindu religije). Benson, takođe, spominje još jedan važan element u ovom procesu – pasivan stav. U stvari, on kaže da je to “možda i najvažniji od svih elemenata”.

Rajs (5) zapaža da sve ove tehnike opuštanja u stilu istočnjačke meditacije naglašavaju pasivan stav. Upravo ovaj pasivan stav predstavlja problem kada se u borbi protiv stresa primenjuju eskapističke meditativne tehnike (tehnike bežanja od problema) umesto konstruktivnih metoda. Ovakva hipoteza je u skladu sa radom koji je naveo Leri Dosi u svojoj studiji (7). Istraživanje koje se bavilo proučavanjem hormona stresa pre, odmah nakon i dva dana nakon hirurških intervencija dalo je iznenađujući rezultat. Nivo hormona stresa koji slabe imuni sistem u velikoj meri se povećao samo kod onih osoba koje su radile formalne vežbe opuštanja. Kod osoba koje su pokušale da se oslobode zabrinutosti i strahova bez primene tehnika opuštanja bežanjem od problema nisu zabeležene povećane koncentracije hormona stresa. Poseban problem vezan za istočnjačke metode odnosi se na potencijalnu opasnost koja se krije u grupnom upražnjavanju istih. Ne zaboravimo da kod istočnjačke meditacije dominiraju alfa talasi i da frontalni režanj mozga u tom slučaju više nema sposobnost rasuđivanja. U takvom stanju koje podseća na hipnozu, osoba može da zabeleži informacije i sugestije koje frontalni režanj mozga nije protumačio i procenio (8). Neki su se zbog toga

pitali da li istočnjačke religije iskorišćavaju sledbenike koji zapadnu u meditativno stanje tokom grupnog upražnjavanja tog tipa meditacije. Ti kritičari ističu da bi se mozak nalazio u takvom stanju kada ne bi mogao kritički da analizira nijednu informaciju koju je primio. Um osobe koja upražnjava meditaciju bi tada bio izuzetno podložan kontroli. Izgleda da ova zabrinutost itekako ima osnova. Takvu meditaciju u grupi, ili bilo kakvom drugom vidu, treba naročito izbegavati (9).

SPIRITUALNOST I EPILEPSIJA TEMPORALNOG LOBUSA

Temporalna lobus epilepsija (TLE), ili “kompleksni parcijalni napadi” uzrokuju izmenjena stanja svesti. TLE započinje u amigdalama i širi se u ostale regije. Ponovljene TLE snižavaju prag za ponovljene TLE napade. Self-reinforcing TLE procesa može da rezultuje kod pojedinih osobe iskustvo asociirano sa ovom regijom mozga u kontinuiranom vremenskom toku (npr. osobe sa napadima koji uključuju javljanje mirisnih halucinacija mogu da konstatuju postojanje kontinuirano izoštrjenog čula mirisa). Rezultati mnogih studija pokazuju da ljudi sa spiritualnom praksom bilo koje vrste imaju znatno više suptilnih znakova TLE. Njihove ličnosti takođe pokazuju mnoge znake ličnosti sa TLE. TL epileptičari postaju znatno emocionalno senzitivniji, zajedno sa ekstra iritabilnošću. Spiritualni aspiranti (npr. sveštenici, monahinje, meditari) se izoluju iz sveta, izbegavaju socijalno intenzivne situacije da bi sebe odbranili od verbalnih napada i izbegavaju neistomišljenike. Jedna studija TL epileptičara našla je da su oni znatno skloniji multiplim religioznim konverzijama. Ljudi izgleda imaju dve vrste self-čulnosti (prezentacije): levu hemisferu i desnu hemisferu. Putanje self-sensa na svakoj strani uključuju obe amigdale. Kada se amigdale desne hemisfere isključe iz aktivne faze, “self” leve hemisfere može biti svestan aktivnosti desne. Desno locirani self-sense se doživljava kao spoljašnje (“ego-alien”) prisustvo. Tipična kompenzatorna strategija za ove sumnje je postati “pobožan” te ove osobe imaju „spiritualne” odgovore i objašnjenja za svaki događaj, daju spiritualnu interpretaciju slabosti i grešaka kod drugih, ne uvažavaju komentare koje ne žele da čuju.

Spiritualni lideri (gurui, sveštenici, nunciji) imaju moć, prestiž i visoko samopouzdanje. TL epileptičari sa niskim samopouzdanjem predstavljaju perfektni sledbenike. Sledbenici uvek vide gurue kao nadmoćnije i “više” od njih (10).

ZAKLJUČAK

Neuroteološka istraživanja su prilično intrigantna i deluje kao važna karika u određivanju spiritualne pozicije čoveka. Ona nas iniciraju da intenzivno razmišljamo o kompleksnosti odnosa religije i mozga. Neuroteologi-

ja može jednog dana da unapredi naše znanje o religiji, duhovnosti i mozgu. Nastavak istraživanja o akutnim i hroničnim efektima religije na mozak biće veoma dragoceno. Za sada, možemo biti sigurni da religija utiče na mozak ali je pitanje kako. Transspiritulizam se diferencirao kao transhumanistički pristup u okvirima religije i spiritualnosti. Neuroteologija kao subdisciplina transspiritualizma podstiče i ohrabruje slobodno traganja i naučni pristup posredstvom ispitivanja spiritualnih is-

kustava iz prošlosti u svetlosti moderne neuronauke, kao i preduzimanjem kontrolisanih eksperimenata da bi se spoznalo kako i zašto se zbivaju spiritualna iskustva. Ipak čini nam se da i pored niza metareligijskih, metapsiholoških i metabioloških dilema koje nam neuroteologija kao sve egzaktnija disciplina donosi, u osnovi neuroteologije ostaje nepobitna i apodiktična tvrdnja „Bog postoji i to je dovoljno!” velikog mislioca Karla Jaspersa (12).

Literatura

1. Legac D. Bog i mozak. Pro Mente Croatica, Vol. 13, 2003.
2. Newberg AB, Iversen J. The neural basis of the complex mental task of meditation, neurotransmitter and neurochemical considerations. *Medical Hypotheses*. 61(2): 282-291, 2003.
3. Persinger M. Behavioural Neuroscience, Laurentian University. http://laurentian.ca/neurosci/_people/Persinger.htm (retrieved June 4, 2015).
4. Oven i sar. Verski faktori i atrofija hipokampusa u starijem životnom dobu“. <http://www.innerworlds.50megs.com/index.htm#articles> (retrieved June 5, 2015)
5. Rice PL. The Concentration Techniques: Meditation and Biofeed-back. In: *Stress and Health: Principles and Practice for Coping and Wellness*. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Publishing Company. 1987. p. 309.
6. Benson H. Your Brain on Religion: Mystic Visions or brain circuits at work? Center for Cognitive Liberty and Ethics. <http://www.cognitive-liberty.org/> (retrieved 7 May, 2011).
7. Dossey L. *Healing Words: The Power of Prayer and the Practice of Medicine*. New York: Harper Collins Publishers. 1993. p. 62-63.
8. Fuster J. *The prefrontal cortex, anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe*. New York: Raven Press. 1989. p. 129 -154.
9. Nidli N. *Izlaz iz depresije*. Sremska Kamenica: Eden. 2009.
10. Murphy T. *The Spiritual Personality*. <http://www.innerworlds.50megs.com/index.htm#articles> (retrieved June 4, 2015).
11. *Biblija on-line*. <http://www.wyu.com/biblija/66otk022.htm> (retrieved August 14, 2016).
12. Jaspers K. *Filozofska vera*. Beograd: Plato. 2000.

SEROTYPES AND ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF INVASIVE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE ISOLATED IN SERBIA IN 2012-2013

SEROTIPOVI I ANTIMIKROBNA OSETLJIVOST INVAZIVNIH SOJEVA STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE IZOLOVANI U SRBIJI OD 2012 DO 2013. GODINE

Ina Gajić¹, Miloš Marković, Dušan Kekić¹, Sunčica Popović¹, Vera Mijač¹, Lazar Ranin¹, Nataša Opavski¹

Summary

The aim of this study was to: determine susceptibility patterns of invasive *Streptococcus pneumoniae* to antimicrobial agents, evaluate macrolide resistance phenotypes and genotypes and identify capsular serotypes among invasive isolates of *S. pneumoniae* circulating in Serbia.

The total of 85 invasive pneumococcal strains, collected during 2012 and 2013, were sent from regional laboratories to the National Reference Laboratory. Susceptibility testing was performed by disk diffusion and E test, while phenotypes and genotypes of macrolide resistant strains were determined by double-test and PCR, respectively. Serotyping was performed by Quellung reaction.

The overall penicillin and erythromycin non-susceptibility rates were 14.12% and 28.23%, respectively. Resistance rates were significantly higher in children than in adults and ($p < 0,01$). Co-resistance to penicillin and erythromycin was detected in 7.06% strains. Resistance rates to tetracycline and chloramphenicol were 29.41% and 15.29%, respectively. The rate of multiresistance was 27.06%. cMLS phenotype was detected in 62.5% of all macrolide resistant isolates, while 37.5% expressed M phenotype. All 15 isolates with cMLS phenotype harbored ermB gene and all M isolates harbored mefA. The most common resistant serotypes were 3, 9A and 23F.

This study revealed that penicillin and macrolide resistance among invasive pneumococcal isolates is high. Obtained results emphasize the need for continuous monitoring of invasive pneumococcal disease in Serbia.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, serotypes, macrolide resistance, resistant genes

Sažetak

Cilj ovog istraživanja je bio da se ispita osetljivost invazivnih sojeva *S. pneumoniae* na antimikrobne agense, da se odrede fenotipovi i genotipovi rezistencije na makrolide, kao i da se identifikuju serotipovi invazivnih cirkulišućih sojeva pneumokoka.

Istraživanje je obuhvatilo invazivne sojeve *Streptococcus pneumoniae* izolovane u periodu od 2012. do 2013. godine koji su iz regionalnih laboratorija poslali u Nacionalnu referentnu laboratoriju za streptokok. Disk difuzionom metodom i E testom je ispitana osetljivost 85 izolata *S. pneumoniae* na antibakterijske agense, fenotipovi rezistencije na makrolide određeni su "D" testom, a geni koji determinišu rezistenciju na makrolide metodom PCR. Kapsularna tipizacija je izvršena reakcijom bubrenja kapsule.

Rezistencija na penicilin je uočena kod 14,12% sojeva, a rezistencija na eritromicin kod 28,23%. Učestalost rezistencije *S. pneumoniae* na beta laktamske antibiotike i eritromicin je bila značajno viša kod dečijih izolata nego kod sojeva izolovanih od odraslih pacijenata ($p < 0,01$). Korezistencija na penicilin i eritromicin je detektovana kod 7,06% izolata. Rezistencija na tetraciklin je bila 29,41%, a na hloramfenikol 15,29%. Procenat multirezistentnih sojeva je bio 27,06%. Dominantan fenotip rezistencije na makrolide je bio cMLS, koji je bio uočen kod 62,5% izolata rezistentnih na makrolide. M fenotip je bio detektovan kod 37,5% sojeva. Svi sojevi sa cMLS fenotipom su imali ermB gen, a svi izolati sa M fenotipom mefA gen. Tri soja sa cMLS fenotipom su istovremeno imali oba gena. Najčešći rezistentni serotipovi su bili 3, 9A i 23F.

Rezultati studije pokazali su da je rezistencija invazivnih pneumokoka na penicilin i makrolide veoma visoka u ispitivanoj kolekciji sojeva. Među rezistentnim sojevima dominantni su serotipovi 14 i 19F. Dobijeni rezultati ukazuju na potrebu za kontinuiranim monitoringom invazivnih pneumokoknih bolesti.

Ključne reči: *Streptococcus pneumoniae*, invazivna pneumokokna bolest, serotipovi rezistencija na makrolide, geni

UVOD

Streptococcus pneumoniae (pneumokok) može biti deo fiziološke mikroflore nazofaringsa, ali i izazivač brojnih invazivnih i neinvazivnih infekcija. Jedan je od najznačajnijih humanih patogen, ali i vodeći uzročnik bakterijskog meningitisa i sepse širom sveta. Invazivna pneumokokna bolest (IPB) je klinički potvrđena i laboratorijski dokazana izolacijom *Streptococcus pneumoniae* iz primarno sterilnih regija (krv, likvor, zglobna šupljina) (1). Osobe starije od 65 godina, deca mlađa od 2

godine i splenektomisane osobe imaju povećan rizik da obole od IPB.

Povećana učestalost rezistencije pneumokoka na antibakterijske agense predstavlja problem svetskih razmera (2). Povećanje učestalosti rezistencije *S. pneumoniae* na beta-laktamske antibiotike i makrolide uočeno je u brojnim zemljama širom sveta, posebno u periodu pre uvođenja vakcine protiv pneumokoka u nacionalne imunizacione programe (3).

Dva su glavna mehanizma rezistencije pneumokoka na makrolide: modifikacija ciljnog mesta delovanja leka i aktivni efluks antibiotika. Modifikaciju ciljnog mesta vrši enzim metilaza, koju kodiraju *ermA* i *ermB* geni (*erm* - erythromycin ribosome methylase). Metilacija ribozoma dovodi do ukrštene rezistencije na 14-, 15- i 16-očlane makrolide, na linkozamide i streptogramin B (MLS antibiotici). Ovaj tip rezistencije je označen kao MLS fenotip. MLS fenotip rezistencije može biti konstitutivan (cMLS) i inducibilan (iMLS). Inducibilni fenotipovi ispoljavaju rezistenciju na klindamicin i streptogramin samo u prisustvu induktora, dok se cMLS fenotip karakteriše visokim nivoom rezistencije na makrolide i na linkozamide (MIK \geq 264 mg/L). Aktivni efluks antibiotika je posredovan efluks pumpama, koje kodira *mefA* gen. Ovaj mehanizam rezistencije se ispoljava kao M fenotip i karakteriše se rezistencijom samo na 14- i 15-očlane makrolide ali ne i na 16-očlane makrolide, linkozamide i streptogramin.

Sposobnost pneumokoka da horizontalnim transferom razmenjuje genski materijal pomaže sojevima da se adaptiraju na promene u okruženju i razviju rezistenciju na dejstvo antibiotika, što dovodi do genetičke raznovrsnosti izolata (4).

Do sada su identifikovana 93 serotipa pneumokoka, koji se međusobno razlikuju po strukturi polisaharida koji se nalazi u kapsuli. Klinički spektar infekcija, koje izaziva pneumokok, najviše zavisi od kapsularnog serotipa. Serotipovi 1, 4, 5, 7F, 8, 12F, 14, 18C i 19A najčešće uzrokuju IPB.

Postoje dva tipa vakcina protiv pneumokoknih infekcija koje su u kliničkoj upotrebi: polivalentna polisaharidna vakcina (PPSV) i polivalentne konjugovane vakcine (PCV) koje sadrže pneumokokne Ag najznačajnijih serotipova. Kod konjugovanih vakcina kapsularni polisaharidi su konjugovani sa visoko imunogenim nepneumokoknim proteinskim nosačem. Polisaharidna vakcina nije dovoljno imunogena kod dece mlađe od 2 godine, pa se kod njih primenjuje neka od PCV.

Cilj istraživanja je bio da se identifikuju odredi antimikrobna osetljivost invazivnih izolata *S. pneumoniae* izolovanih u Srbiji tokom perioda 2012-2013. godine, da se odrede fenotipovi i genotipovi rezistencije na makrolide, kao i da se identifikuju cirkulišući serotipovi

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obuhvatilo 85 invazivnih sojeva *S. pneumoniae* izolovanih od pacijenata iz Srbije tokom 2012. i 2013. godine. Broj pedjatrijskih sojeva (<16 godina) je 27, dok je broj adultnih izolata 58. Sojevi su izolovani i identifikovani u regionalnim mikrobiološkim laboratorijama i slati su u Nacionalnu referentnu laboratoriju za streptokok, radi dalje obrade.

Sojevi su izolovani iz krvi (N=44), likvora (N=28), pleuralnih punktata (N=12) i brisa abdominalne duplje (N=1).

Tabela 1: Osetljivost invazivnih izolata *Streptococcus pneumoniae* na antibiotike

Antibiotik	Kategorije osetljivosti					
	Osetljiv (S) N (%)		Intermedijarno osetljiv (I) N (%)		Rezistentan (R) N (%)	
Tetraciklin	58	(68,24)	2	(2,35)	25	(29,41)
Hloramfenikol	72	(84,7)	0	(0)	13	(15,29)
Ofloksacin	82	(96,47)	3	(3,53)	0	(0)

Tabela 2: Fenotipovi rezistencije na makrolide, genske determinante i minimalne inhibitorne koncentracije eritromicina i klindamicina invazivnih izolata *Streptococcus pneumoniae* rezistentnih na makrolide

Fenotip rezistencije na makrolide	Broj izolata N (%)	Geni N		Antibiotik	MIK (µg/ml)		
		<i>mefA</i>	<i>ermB</i>		50%	90%	rang
M	4 (5,13)	4	0	eritromicin	6	16	2-16
cMLS	6 (7,69)	3	7	klindamicin	0,047	0,094	0,032-0,094
				eritromicin	> 256	>256	>256
				klindamicin	>256	>256	>256

Tabela 3. Povezanost serotipova *Streptococcus pneumoniae* i rezistencije na antibakterijske agense

	Udružena rezistencija na penicilin i eritromicin	Rezistencija na tetraciklin	Multirezistencija
Serotipovi:	14, 23F	3, 6B, 9A, 9V, 9N, 12F, 14, 15B, 19F, 22F, 23F	3, 9A, 23F
Ukupno N (%)	6 (7.06)	21 (24.71)	23 (27.06)

Prekonočna kultura pneumokoka je suspendovana u moždano srčani bujon (Biolife, Italija) i inkubirana na 36 °C, u atmosferi sa 5% CO₂, 20h. Sojevi su konzervirani na -80°C. Identifikacija pneumokoka je izvršena na osnovu analize kulturnih osobina, bojenja po Gramu, osetljivosti na optohin (BioRad, SAD), hidrolize žuči i reakcije aglutinacije (Pneumo-kit slidex test, bioMérieux, Francuska). Ispitivanje osetljivosti na penicilin (10IU), ceftriakson (30 µg), eritromicin (15 µg), klindamicin (2 µg), tetraciklin (30 µg), hloramfenikol (30 µg) i norfloksacin (10 µg) (BioRad, SAD) je vršeno disk difuzionom metodom antibiograma, dok je osetljivost na penicilin, eritromicin i klindamicin testirana i E testom, prema preporukama Evropskog komiteta za testiranje antimikrobne osetljivosti (*engl.* The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) (5).

Sojevima koji su pokazali smanjenu osetljivost na eritromicin su određeni fenotipovi rezistencije na makrolide dvostrukim disk difuzionim testom. Na zasejanu Mueller Hinton podlogu sa dodatkom 5% krvi aplikovani su diskovi eritromicina i klindamicina na udaljenosti od 15-20mm. Test je očitavan nakon inkubacije na 36 °C, u atmosferi sa 5% CO₂, 20h. Sojevi rezistentni na eritromicin i osetljivi na klindamicin su imali M fenotip, sojevi bez zone inhibicije rasta oko eritromicina i sa tzv. D zonom inhibicije rasta oko klindamicina su pripadali iMLS fenotipu, a odsustvo zona inhibicije rasta oko oba antibiotika je odgovaralo cMLS fenotipu. (6) Kod sojeva rezistentnih na makrolide, određivani su i geni koji determinišu makrolidnu rezistenciju, reakcijom lančanog umnožavanja (*eng.* polymerase chain reaction, PCR), prema protokolu Fabela i saradnika (7).

Serotipizacija je urađena reakcijom bubrenja kapsule sa serogrupnim i serotipskim antitelima na kapsularne polisaharide (Statens Serum Institute, Kopenhagen, Danska) (8).

Podaci su obrađeni metodama deskriptivne statistike, a za procenu značajnosti korišćen je hi-kvadrat test. Statistički značajnom razlikom (SZR), smatralo se 0,01 < p < 0,05, a visokom statističkom značajnošću (VSZR), p < 0,01.

REZULTATI

OSETLJIVOST SOJEVA NA ANTIBAKTERIJSKE AGENSE

Od ukupno 85 ispitivanih sojeva pneumokoka, 66 sojeva (77,6%) je bilo osetljivo na penicilin, dok je 19 izolata (22,4%) pokazalo smanjenu osetljivost na penicilin, a 12 (14,12%) sojeva je bilo rezistentno na penicilin. Od 28 sojeva pneumokoka izolovanih iz likvora, 11 je bilo rezistentno na penicilin (39,3%), dok je od preostalih 57 nemeningealnih izolata, samo 1 bio rezistentan (1,8%).

Uočena je visoko značajna statistička razlika u procentualnoj zastupljenosti rezistencije na penicilin, kod meningealnih i nemeningealnih sojeva (p < 0,01).

Većina ispitivanih izolata *S. pneumoniae*, ukupno 71 (84,06%) je bilo je osetljivo na ceftriakson, dok je smanjenu osetljivost na ceftriakson pokazalo svega 14 sojeva (15,94%).

Pedeset osam sojeva (68,24%) je bilo osetljivo na eritromicin, dok je 27 izolata (31,76%) imalo smanjenu osetljivost na eritromicin, od čega je 1 soj (1,17%) bio intermedijarno osetljiv, a 26 sojeva (30,59%) rezistentno na eritromicin.

Osetljivost invazivnih izolata pneumokoka na ostale antibiotike je prikazana u Tabeli 1.

FENOTIPOVI I GENOTIPOVI REZISTENCIJE NA MAKROLIDE

cMLS fenotip je bio dominantan kod ispitivanih izolata *S. pneumoniae* i bio je prisutan kod 15 od 24 sojeva (62,5%) rezistentnih na makrolide, dok je M fenotip bio zastupljen kod samo 9 od 24 sojeva (37,5%). iMLS fenotip nije bio detektovan ni kod jednog soja *S. pneumoniae* (Tabela 2). Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) eritromicina i klindamicina sojeva rezistentnih na makrolide, prikazane su takođe u tabeli 2. Svi sojevi sa M fenotipom su imali *mefA* gen, a svi sojevi sa cMLS fenotipom *ermB* gen, pri čemu su 3 soja sa cMLS fenotipom imali istovremeno i *mefA* gen (Tabela 2).

SEROTIPOVI INVAZIVNIH IZOLATA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

U našem istraživanju je identifikovano ukupno 19 pneumokoknih serotipova. Najčešći serotip je bio serotip 3 i on je bio zastupljen kod 22,54% izolata. Ostali identifikovani serotipovi su bili: 7F (8,45%), 14 (8,45%), 19F (8,45%), 4 (7,03%), 23F (7,03%), 8 (5,63%), 9V (5,63%), 6A (4,23%), 9N (4,23%), 12F (4,23%), 9A (2,82%), 22F (2,82%), 5 (1,41%), 6B (1,41%), 15B (1,41%), 17F (1,41%), 18C (1,41%), 19A (1,41%).

Kod dece, starosti do 16 godina, izolovani su sledeći serotipovi: 3, 5, 6A, 6B, 7F, 9A, 14, 19F, 23F, 33, pri čemu su najčešći bili 14 (12,5%) i 23F (16,67%). Kod sojeva izolovanih od odraslih pacijenata identifikovani su sledeći serotipovi: 3, 4, 6A, 7F, 8, 9A, 9V, 9N, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, pri čemu su najčešći bili 3 (22,95%), 8 (6,6%), 14 (4,91%), 19F (4,91%).

Izolati *S. pneumoniae* koji su bili rezistentni na penicilin su imali serotipove 3, 9A, 9N, 12F, 14, 19F, 23F, pri čemu su najzastupljeniji bili serotipovi 14 i 19F. Isti serotipovi

su bili dominantni i kod sojeva rezistentnih na eritromicin. Serotipovi *S. pneumoniae* identifikovani kod izolata rezistentnih na tetraciklin, udruženo rezistentnih na penicilin i eritromicin, kao i kod multiplo rezistentnih sojeva su prikazani u tabeli 3. Svi sojevi serotipova 14 i 19F su imali cMLS fenotip rezistencije na makrolide i *ermB* gen.

DISKUSIJA

Rezultati naše studije pokazuju da je procentualna zastupljenost smanjene osetljivosti invazivnih izolata *S. pneumoniae* na penicilin 22,4%, što predstavlja relativno visoku učestalost. Slične rezultate su objavili i autori iz Poljske (30%), Rumunije (30%) i Bugarske (37%) (9), dok rezultati turskih autora ukazuju da je oko 50% izolata osetljivo na penicilin (10). U zemljama Mediterana, u kojima je vakcina protiv pneumokoka deo obaveynog imunizacionog programa, u periodu pre uvođenja vakcine učestalost rezistencije invazivnih izolata *S. pneumoniae* bila visoka: 33% u Španiji, 30% u Italiji i 46% u Francuskoj (11). Kod ispitivanih sojeva rezistencija na beta laktamske antibiotike je bila značajno češća kod dečijih nego kog sojeva izolovanih od odraslih pacijenata. I drugi autori navode da je rezistencija na penicilin učestalija kod pedijatrijskih izolata (12). Dobijeni rezultati se mogu objasniti i činjenicom da je većina meningealnih izolata bila izolovana od dece, a prema redigovanim kriterijumima za procenu osetljivosti pneumokoka na penicilin, razlikuju se granične vrednosti za meningealne, odnosno nemeningealne izolate (13). Učestalost rezistencije ispitivanih sojeva na makrolide je bila 28,23%. Slične rezultate su objavili i autori iz Bugarske (27%), dok su zastupljenosti u Mediteranskoj regiji u periodu pre uvođenja vakcine bile 55% u Grčkoj, 54% u Francuskoj, 42% u Italiji (11). S obzirom na to da je dokazano da je incidencija rezistencije streptokoka na makrolide u direktnoj korelaciji s potrošnjom ovih antibiotika (14), može se pretpostaviti da visokoj učestalosti rezistencije, kod sojeva izolovanih u populaciji u Srbiji, doprinosi nekritična upotreba makrolida, kao i njihova do skorajšnja slobodna prodaja. Učestalost udružene rezistencije

ispitivanih sojeva na penicilin i eritromicin je bila 21%. Srbija pripada grupi zemalja sa najvišim nivoom kombinovane rezistencije pneumokoka u Evropi, zajedno sa Kiprom (27%) i Rumunijom (25%) (9). Invazivni izolati iz Srbije nisu pokazivali značajan stepen rezistencije na hloramfenikol i fluorohinolone.

Među 24 invazivna soja *S. pneumoniae*, koji su bili rezistentni na eritromicin, cMLS fenotip je bio uočen kod većine, odnosno kod 62,5%. cMLS fenotip je dominantan u Italiji, Španiji i drugim zemljama Mediteranskog basena (14), dok M fenotip preovlađuje u Severnoj Americi, Velikoj Britaniji i Nemačkoj (15, 16).

Dominantni serotipovi kod sojeva rezistentnih na penicilin, eritromicin i tetraciklin su 14 i 19F. Ovakva epidemiološka slika je bila tipična za zemlje u periodu pre uvođenja konjugovane pneumokokne vakcine. Američki CDC (Centers for Disease Control and Prevention) je objavio da se u kategoriji sojeva pneumokoka rezistentnih na antibiotike u više od 90% slučajeva izoluju serotipovi: 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F i 23F (1). Slična situacija je i u Evropi, a Imohl i saradnici su na osnovu podataka o rezistenciji invazivnih izolata pneumokoka na makrolide u Nemačkoj u periodu od 1992. do 2008. godine zaključili da su najviši nivoi rezistencije zabeleženi upravo kod serotipova 14, 6B, 19F i 23F (17). Ovi serotipovi su obuhvaćeni svim dostupnim konjugovanim vakcinama. Nakon uvođenja vakcine u nacionalne imunizacione programe epidemiološka situacija se izmenila i serotipovi 1 i 19A su dominantni u izazivanju invazivne pneumokokne pneumonije u većini evropskih zemalja, a serotip 14 jeste jedan od glavnih etioloških agenasa neinvazivne pneumonije odraslih (9).

Naša studija je pokazala da invazivni izolati *S. pneumoniae* imaju visok stepen rezistencije na beta laktamske antibiotike i eritromicin, posebno pedijatrijski izolati. Najčešći rezistentni serotipovi u svetu su takođe prepoznati i kod sojeva ispitivanih u ovoj studiji.

Zbog svega navedenog, u Srbiji bi trebalo započeti aktivni nadzor nad IPB.

Literatura

- Centers for Disease control and preventions, CDC, 2010. Available on: http://www.cdc.gov/osels/ph_surveillance/nndss/casedef/IPD_current.htm.
- Stephen GJ, Steven DB, David JF. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1-4. *Ann Clin Microb Anti.* 2008; 7:1.
- Ramos-Sevillano E, Rodríguez-Sosa C, Díez-Martínez R, Giménez MJ, Olmedillas E, García P, García E, Aguilar L, Yuste J. Macrolides and β -Lactam Antibiotics Enhance C3b Deposition on the Surface of Multidrug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Strains by a LytA Autolysin-Dependent Mechanism. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(11):5534-5540.
- Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical Implications of Pneumococcal Serotypes: Invasive Disease Potential, Clinical Presentations, and Antibiotic Resistance. *J Korean Med Sci.* 2013; 28(1):4-15.
- Catherine WO, Mark van der Linden, Iris de Schutter, Ron D, Lorenzo M. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: A European perspective. *BMC Infect Dis.* 2012; 12:207.
- Montanari MP, Mingoia M, Giovanetti E, Varaldo PE. Differentiation of Resistance Phenotypes among Erythromycin-Resistant Pneumococci. *J Clin Microbiol.* 2001; 39:1311-1315.
- Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, and Felmingham D. 2001. Detection of macrolide resistance mechanisms in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* using a multiplex rapid cycle PCR with microwell-format probe hybridization. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 48(4):541-4.
- Sorensen UB. Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. *J Clin Microbiol.* 1993; 31, 2097-2100.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS, Annual report 2009. Dostupno na: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf

10. Altun HU, Hascelik G, Gür D, Eser OK. Invasive pneumococci before the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Turkey: antimicrobial susceptibility, serotype distribution, and molecular identification of macrolide resistance. *J Chemotherapy*. 2015; 27(2):74-9.
11. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS. Annual report 2001. Available from: <http://www.ecdc.europa>.
12. Kempf M, Baraduc R, Bonnabau H, Brun M, Chabanon G, Chardon H, Croizé J, Demachy MC, Donnio PY, Dupont P, Fosse T, Gibel L, Gravet A, Grignon B, Hadou T, Hamdad F, Joly-Guillou ML, Koeck JL, Maugein J, Péchinot A, Ploy MC, Raymond J, Ros A, Roussel-Delvallez M, Segonds C, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E, Lanotte P. Epidemiology and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France in 2007: data from the pneumococcus surveillance network. *Microb Drug Resist*. 2011; 17(1):31-6.
13. EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 2.0, January 2013.
14. Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, Cil MY, Al-Lahham A, Appelbaum P. Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in Eight European Countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(7):2903-2913.
15. McEllistrem MC, Pass M, Elliott JA, Whitney CG, Harrison LH. Clonal Groups of Penicillin-Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in Baltimore, Maryland: a Population-Based, Molecular Epidemiologic Study. *J Clin Microbiol*. 2000; 38(12):4367-4372.
16. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005; 365(9459):579-87.
17. Imohl M, Reinert R, Ocklenburg C, van der Linden M. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with age in invasive pneumococcal disease. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(4):1291-6.
18. Scott TC, Xiaoliu Z, Dorothea Z, David SS. Induction of Efflux-Mediated Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Ch*. 2011; 55(7): 3413-3422.

INDEKS AUTORA

Aleksandar Damjanović 44
Aleksandar Pavlović 13
Aleksandra Damjanović 44
Biljana Georgijevski Brkić 18
Bojan Jorgačević 30
Bojan Mitrović 1, 13
Danijela Vučević 30
Danka Đorović 30
Đorđe Radak 7, 18, 23, 30
Drago Đorđević 30
Dušan Kekić 49
Esma R. Isenović 1, 13
Hristina Vlajinac 7
Ina Gajić 49
Jadranka Maksimović 7, 18
Jasmina Ćirić 1
Jelena Marinković 7
Lazar Ranin 49
Marija Stanojević 30
Marina Nikić 7
Mihailo Nešković 23
Milan Obradović 1, 13
Milena Lačković 1, 13
Milorad Ševković 23
Miloš Maksimović 7, 18
Miloš Marković 49
Nađa Vasiljević 7
Nataša Opavski 49
Nenad Đukić 23
Petar Otašević 7
Sara Milenković 18
Sunčica Popović 49
Tatjana Radosavljević 30
Tijana Dangubić 7
Vera Mijač 49
Viktorija Popović 44
Vladimir Samardžić 1
Vladimir Samardžić 13
Zoran Gluvić 1, 13
Zorica Cvetković 13

UPUTSTVO NAŠIM SARADNICIMA

“Medicinska istraživanja” je naučni časopis Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Izlazi kao sveska tri puta godišnje. U sveskama se štampaju originalni radovi i opšti pregledi, po pozivu Redakcije i originalni radovi koji su prethodno referisani na redovnim godišnjim simpozijumima Medicinskog fakulteta „Stremljenja i novine u medicini“ u okviru Dana škole, a koje odabere Uređivački odbor.

Budući da prvenstveno odražavaju naučnu aktivnost članova Medicinskog fakulteta i širokog kruga njihovih saradnika i drugih naučnih saradnika i drugih naučnih radnika „Medicinska istraživanja“ štampa eksperimentalne radove fundamentalnih naučnih disciplina medicine i biologije, kao i radove kliničke i preventivne medicine.

Za recenziranje radova Uređivački odbor angažuje kompetentne recenzente (koji su anonimni). Časopis ima svoj Izdavački savet i odgovoran je Veću za naučno-istraživački rad Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Uređivački odbor prima samo one radove koji do sada nisu objavljeni i zadržava pravo određivanja redosleda njihovog štampanja. Redosled kojim se radovi objavljuju ne odražava naučnu vrednost rada.

Rad treba da bude uredno pisan u nekom od tekst procesora (Word for Windows, Word Perfect for Windows i sl.). Margine treba da budu 2 cm (gornja i donja) odnosno 2,5 (leva i desna), dok je format papira A4. Prored između redova treba da bude uobičajen (single-spaced). Predaje se original rada, koji ne treba da pređe 10 stranica (odnosno 36000 slovnih mesta).

Rad mora da bude stilski doteran i pisan ili na engleskom ili na srpskom književnom jeziku, u duhu pravopisa i uz upotrebu pravilnih medicinskih termina. Treba izbegavati upotrebu stranih reči i skraćenica. Imena pisana u tekstu rada moraju biti pisana izvorno.

Uvodni deo treba da sadrži ukratko izložene samo najvažnije istorijske podatke. Iz rada treba izostaviti opšte poznate činjenice, izneti samo one podatke koji su od bitnog značaja, a najveći deo rada treba posvetiti ličnim zapažanjima i zaključcima.

Rad treba da ima sažetak (summary) na engleskom jeziku, ako je pisan na srpskom jeziku. Sažetak treba

da sadrži naslov, cilj rada (1-2 rečenice), bitne elemente metodologije, koncizno iznete rezultate sa detaljima iz kojih proizilazi zaključak.

Radovi pisani na engleskom jeziku treba da imaju sažetak na srpskom jeziku.

U vrhu rada treba ispisati tačan naziv ustanove, zatim naslov rada, a ispod njega puno ime i prezime autora i saradnika (bez akademskih i drugih zvanja).

Tekst rada (posebno citate i imena autora) treba povezati sa literaturom odgovarajućim brojevima (10). Na posebnom listu na kraju rada treba ispisati literaturu na izvornom jeziku po abecednom redu.

Podaci o knjigama i monografijama treba da sadrže: prezime i početno slovo imena autora, naziv knjige, izdanje, izdavača, mesto izdavanja i godinu izdavanja.

Ukoliko nije korišćen originalni izvor, u literaturi se navodi izvorno delo.

U podatke o radovima iz časopisa i zbornika treba uneti prezime i početno slovo imena autora, skraćen (intemacionalni) naziv časopisa, godinu, godište ili volumen - broj sveske i stranu (od - do).

Treba nastojati da se što više podataka prikaže shemama, krivuljama i tabelama. Slike, ako je moguće, treba da budu „skenirane“ (scanned) i piložene na disketi u nekom od poznatih formata (bmp, jpg, gif i sl.) ili na sjajnom papiru i treba da su jasne i pogodne za izradu klišeja, a tabele da su pregledne. Broj im treba svesti na neophodnu meru. Na njihovoj poledini treba ispisati prezime i ime autora, naslov rada i njihov redni broj. U tekstu rada treba označiti mesto slike, crteža i tabele (bez ostavljanja praznog prostora), a na posebnom listu treba ispisati i tekstove koji dolaze iznad ili ispod njih, na srpskom i na engleskom jeziku.

Rad treba dostaviti odštampan na papiru i snimljen na CD-u.

Uz svaki rad ili dopis treba dostaviti tačnu adresu autora (kućna i ustanove sa brojem telefona) i e-mail adresu.

Rukopisi se ne vraćaju.

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK
Akademik Đorđe Radak

INSTRUCTIONS FOR OUR CONTRIBUTORS

Medical Investigations ("Medicinska istraživanja") is the scientific journal of the School of Medicine, University of Belgrade. The journal is published in volumes (numbers) three times a year. The volumes contain original articles and general surveys submitted upon the demand of the Editorial staff, as well as the original articles selected by the Editorial board that have previously appeared at regular annual symposiums of the School of Medicine, „Aims and Innovations in Medicine“, organized for Day of the School.

Due to the fact that Medical Investigations mainly reflect scientific activity of the members of the School of Medicine and of a great number of their associates and other scientists the journal publishes articles on experimental work in fundamental scientific disciplines of medicine and biology, as well as the articles pertaining to clinical and preventive medicine.

Since all articles have to be reviewed, the Editorial Board engages competent reviewers who have to remain anonymous. The journal has its Publishing Council obliged to answer for its work to the Council for Scientific Research Activity of the School of Medicine, University of Belgrade.

The Editorial Board will only accept the articles that have not been published previously and retain the right to determine when they will be published. The order in which they are published has no reference as to the scientific value of the article.

The article should not have more than 10 pages (about 36 000 characters). It should be neatly typed in one of the text processors (Word for Windows, Word Perfect for Windows, or similar). Margins should be 2 cm (upper and lower), 2.5 (left and right) on paper size A4. Please use single-spacing when typing.

The article has to be written in the accepted style either in Standard English or Standard Serbian and correct medical terms should be used. Authors should avoid the use of foreign words and abbreviations. Names mentioned in the text have to be written in original.

Introductory part should contain only the most important historical data. The article should not contain the well-known facts; only those data, which are of the essential importance, and the main part of the article, should be devoted to personal observations and conclusions.

The article should have a summary in English, if written in Serbian. The summary should contain the title, the aim of the article (1 or 2 sentences) and basic elements of methodology, concisely presented results with details from which the conclusion is drawn.

Articles written in English should have a summary in Serbian.

On the top of the first page there should be the name of the institution, than the title of the article, under the title the author's full name and surname, as well as the names of the associates, if any (without academic or other titles).

The text of the article (especially citations and names of authors) should be connected to the references by corresponding superscript numerals (10).

On a separate page, at the end of the article please write references in original language and in the alphabetical order.

The data on books and monographs should contain: surname and initial letter of the author's name, the title of the book, edition, editor, the place and year of publishing.

If an original source has not been used then in reference the original work should be cited.

Data on articles from journals and collections should have: surname, and the initial letter of the author's name, abbreviated (international) title of the journal, year, volume number, issue number and page (from -to).

The authors should try to show more data on graphs, curves (done in black ink) and tables (typed). Photos (on glossy paper and drawings on drawing paper) should be clear and suitable for the cliches to be made and the tables easy to scan. Their number should be reasonable. On the back of photos there should be written surname and name of the author, the title of the article and their ordinal numeral. The space for the photo, drawing or table should be marked in the text (however do not leave empty spaces), and on a separate page there should be given texts that precede or follow the original text, in Serbian and in English.

Please send the article both printed on paper and on a CD.

Each article or letter should have exact address of the author (home and institution address with telephone numbers), as well as the e-mail address.

The manuscripts will not be returned.

EDITOR-IN-CHIEF
Academician Đorđe Radak

Glavni i odgovorni urednik: Akademik ĐORĐE RADAČ

Sekretar - Secretary: Prof. dr ZVEZDANA KOJIĆ

Sekretar redakcije: Dr VIKTORIJA POPOVIĆ

Tehnički urednik: RADEVIĆ VLADIMIR

Lektor za srpski jezik: NATAŠA MICIĆ

Lektor za engleski jezik: DANKA SINADINOVIĆ

Izdavač i vlasnik: MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU

Uredništvo i administracija: 11105 Beograd, Dr Subotića br. 8, soba 311

Realizacija: SPRINT, BEOGRAD

Tiraž: 300 primeraka