

Endotelna lipaza: novi humoralni marker nestabilnosti arterioskleroze

Maršić, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:428883>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Luka Maršić

**Endotelna lipaza: novi humoralni marker
nestabilnosti arterioskleroze**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, pod vodstvom prof. dr. sc. Vesne Degoricija, dr. med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

POPIS KRATICA

AKS – akutni koronarni sindrom

AS – arterioskleroza

CAC - kalcij koronarnih arterija

CRP – C reaktivni protein

EL – endotelna lipaza

ELISA – enzimski vezan imunoapsorpcijski test

GMS – glatke mišićne stanice

HDL – lipoprotein velike gustoće

JL – jetrena lipaza

IL – interleukin

LDL – lipoprotein male gustoće

LPL – lipoprotein-lipaza

MPM –metaloproteinaze matriksa

mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina

MSCT – višeslojna kompjuterizirana tomografija

Sadržaj

| | |
|---|----|
| Sadržaj..... | 4 |
| 1. SAŽETAK..... | 5 |
| 2. SUMMARY..... | 6 |
| 3. UVOD | 7 |
| 4. ARTERIOSKLEROTSKE LEZIJE | 11 |
| 5. NESTABILNOST ARTERIOSKLEROTSKOG PLAKA | 14 |
| 6. ENDOTELNA LIPAZA I PROCJENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA | 17 |
| 7. ZAKLJUČAK..... | 21 |
| 8. ZAHVALA..... | 22 |
| 9. LITERRATURA..... | 23 |
| 10. ŽIVOTOPIS..... | 29 |

1. SAŽETAK

NASLOV RADA: Endotelna lipaza: novi humoralni marker nestabilnosti arterioskleroze

AUTOR: Luka Maršić

Arterioskleroza je kronična upalna fibroproliferativna bolest krvnih žila. Jedan je od najčešćih uzroka mortaliteta i morbiditeta u svijetu. Kardiovaskularne bolesti, infarkt srca i moždani udar glavni su uzroci smrti u Republici Hrvatskoj. Endotelna lipaza je enzim iz skupine hidrolaza. Proizvode ju stanice endotela, glatke mišićne stanice i makrofazi. Ekspresija endotelne lipaze povezana je s upalnim procesima u krvnim žilama. Količina endotelne lipaze u arteriosklerotskom plaku podudara se sa patohistološkom uznapredovalošću plaka. Opravdano je vjerovati da bi se u budućnosti mjerenje količine endotelne lipaze u serumu moglo koristiti kao prediktor i mjerilo uznapredovalosti arteriosklerotske bolesti u organizmu.

KLJUČNE RIJEČI: arterioskleroza, arteriosklerotski plak, endotelna lipaza, kardiovaskularne bolesti

2. SUMMARY

TITLE: Endothelial lipase: new humoral marker of instability of atherosclerosis

AUTHOR: Luka Maršić

Atherosclerosis is a chronic, fibro proliferative, inflammatory disease that affects blood vessels. It is one of the main causes of mortality and morbidity worldwide. Cardiovascular diseases, myocardial infarction and cerebrovascular insult are main causes of death in Republic of Croatia. Endothelial lipase is an enzyme from the family of hydrolases. It is produced by endothelial cells, smooth muscle cells and macrophages. Expression of endothelial lipase is associated with inflammatory processes in the blood vessels. The amount of endothelial lipase in an atherosclerotic plaque is in a direct association with the pathohistological degree of the plaque. It is therefore justifiable to believe that in the future the activity of endothelial lipase could be used to determine and measure the severity of atherosclerotic processes in the human body.

KEYWORDS: atherosclerosis, atherosclerotic plaque, endothelial lipase, cardiovascular disease

3. UVOD

Arterioskleroza (AS) je kronična upalna fibroproliferativna bolest koja zahvaća srednje velike i velike arterije. Karakterizirana je disfunkcijom endotela. Pri AS dolazi do oksidacije lipoproteina, pogotovo LDL lipoproteina, i njihove akumulacije u stijenci krvne žile (1; 2). Etiologija arterioskleroze je multifaktorijalna, a uključuje konstitucijske čimbenike i čimbenike okoliša. Konstitucijski čimbenici su spol, dob i nasljeđe. Smatra se da bolest napreduje cijeli život, a sa starenjem se incidencija neželjenih događaja povezanih s AS povećava. Primjerice, incidencija infarkta srca pet puta je veća u dobi od 60 nego u dobi od 40 godina. Arterioskleroza i njene komplikacije znatno su učestalije u muškaraca. Smrtnost od ishemijske bolesti žena u dobi od 35 do 55 godina pet puta je manja nego u muškaraca iste dobi (3). Nasljedna sklonost arteriosklerozi izražena je u nekim obiteljima, a povezana je i sa sklonošću visokom tlaku, šećernoj bolesti i dislipidemiji. Metabolički čimbenici koji potiču AS su dislipidemija i hiperlipidemija, hipertenzija, šećerna bolest i pušenje. Glavna komponenta serumskog kolesterola povezana s visokim rizikom je kolesterol u sastavu lipoproteina male gustoće (LDL-CH). Suprotno LDL-CH, kolesterol u sastavu lipoproteina velike gustoće (HDL-CH) povezuje se sa smanjenim rizikom nastanka AS incidenata (3). Hipertenzija značajno povećava rizik nastanka AS. Nakon 45 godina važniji je rizični čimbenik od hiperlipidemije. Muškarci u dobi od 45 do 60 godina s tlakom 170/95 mmHg imaju pet puta veći rizik za nastanak ishemijske bolesti srca od onih s tlakom nižim od 140/90 (3). Pušenje je također značajan čimbenik rizika. Smrtnost od ishemijske bolesti srca 200 % je veća u pušača jedne ili više kutija cigareta dnevno. Šećerna bolest na razne načine doprinosi arteriosklerozi te izaziva hiperkolesterolemiju. Infarkt srca dva puta je češći u dijabetičara nego u ne-dijabetičara (3).

Patogeneza arterioskleroze objašnjava se dvjema hipotezama, insudacijskom hipotezom i inkrustacijskom hipotezom. Insudacijska hipoteza objašnjava nastanak arterioskleroze pojačanim ulaskom lipida i lipoproteina iz krvotoka u stjenku krvne žile. Prema inkrustacijskoj hipotezi uzrok nastanka AS je stvaranje tromba na unutrašnjoj površini arterije. U tromb urasta granulacijsko tkivo i on se s vremenom pretvara u ožiljak. Suvremene teorije ujedinjuju ove dvije hipoteze. Danas se smatra da AS počinje disfunkcijom endotela koja dovodi do adhezije leukocita i do ulaska lipoproteina u stijenku žile, koji se u stijenci oksidiraju. Disfunkcija endotela također uzrokuje adheziju monocita i migriranje monocita u stijenku te potiče adheziju trombocita. Trombociti, makrofazi i oštećeni endotel otpuštaju proupalne čimbenike. Dolazi do migracije glatkih mišićnih stanica, njihovog umnažanja u *intimi* krvne žile i stvaranja izvanstaničnog matriksa (3).

Epidemiološke informacije o učestalosti arterioskleroze odnose se na manifestacije arterioskleroze. Te manifestacije uključuju: koronarna bolest srca, cerebrovaskularna bolest i bolest perifernih arterija. Incidencija arteriosklerotskih bolesti do 2004. godine bila je u porastu, a nakon toga dolazi do stagnacije. Vodeći uzrok smrti čine ishemijske bolesti srca, zatim cerebrovaskularne bolesti, na trećem mjestu je insuficijencija srca, a arterioskleroza kao zasebna dijagnoza na desetom je mjestu.

Aterom je najvažnija posljedica arteriosklerotskog procesa. Aterom u pravilu ima meku, kašastu jezgru građenu od nekrotičnog tkiva, makrofaga i lipida. Jezgra je pokrivena „kapom“ od vezivnog tkiva i izmijenjenih glatkih mišićnih stanica.

Klinička manifestacija arterioskleroze nije toliko vezana za veličinu plaka koliko za sastav plaka. Nestabilni ateromi su oni s puno lipida i makrofaga i tankim fibroznim pokrovom. Zbog tankog pokrova takvi ateromi lako pucaju. Uz mehaničke uzroke

rupture najvažniji medijatori koji potiču nestabilnost su upalni medijatori. Metaloproteinaze poput kolagenaza i elastaza razgrađuju vezivnu kapu ateroma i povećavaju sklonost rupturi. Veliki arteriosklerotski plakovi značajno su stabilniji od malih jer imaju puno deblji vezivni pokrov. Rastu opetovanim sitnim trombotskim incidentima urastanjem granulacijskog tkiva u tromb na oštećenju plaka.

Male arteriosklerotske nakupine, iako čine svega 10-20 % promjena dokazanih koronarografijom, uzrokuju 80-90% svih slučajeva infarkta srca i nestabilne *angine pectoris*. Mali, nestabilni ateromi, tankog vezivnog pokrova, šire se poglavito ekstraluminalno. Zbog načina rasta oni ne sužavaju značajno lumen. Koronarografijom se, zbog toga, teže otkrivaju (4).

Endotelna lipaza (EL) jeenzim srodan hidrolazama triacilglicerola. Proizvode ju stanice endotela i u manjoj mjeri makrofazi i stanice glatkih mišića. Jedina je lipaza za koju je potvrđeno da ju proizvode endotelne stanice (5). Endotelnu lipazu otkrile su 1999. dvije nezavisne istraživačke grupe (5; 6). U obitelji lipaza triacilglicerola uz EL nalaze se još i jetrena lipaza (JL), lipoprotein lipaza (LPL) i pankreasna lipaza. Molekulska građa EL podudara se u 45% s građom LPL i 40% s građom JL (7; 8). EL ima većinski fosfolipaznu, a manjim dijelom aktivnost triacilglicerol-lipaze.

EL smanjuje koncentraciju HDL-a u plazmi. Smanjenje koncentracija HDL-a u plazmi smatra se čimbenikom rizika za razvoj arterioskleroze (9). EL preferira HDL fosfolipide kao svoj supstrat (8). Djelovanje EL na HDL prikazano je na životinjskim modelima. Transgenični ženski miševi, koji su imali povećanu ekspresiju hLIPGTg gena, imali su smanjenje od 19% u HDL-C u usporedbi s divljim tipom koji je korišten kao kontrola. Muški transgenični hLIPGTg miševi imali su smanjenje od 21% što nije bilo statistički značajno u usporedbi sa divljim tipom miševa koji su korišteni kao

kontrola (10). U miševa u kojih je pomoću adenovirusnog vektora povećana ekspresija EL nađena je smanjena koncentracija HDL-C u plazmi (6). Utvrđena je o dozi ovisna uzročno posljedična veza između količine DNA koja kodira gen za EL dodane miševima putem vektora i razine katabolizma HDL čestica izmjerene u tim miševima (11). Inhibicija EL protutijelima na EL u miševa je uzrokovala povećanje koncentracija HDL-C za 40% (12).

Aktivnost EL povezana je s upalnim medijatorima. Pronađena je povećana količina EL mRNA u endotelnim stanicama izloženima interleukinima TNF α i IL 1β u *in vitro* uvjetima (13). Predložena je i povezanost EL sa adhezijom monocita za endotel krvne žile (14). Uočeno je da će monociti pri aktivaciji proizvoditi više EL kad se diferenciraju u makrofage te je u makrofazima pronadena veća količina mRNA za EL nego u monocitima (15). Plazmatska koncentracija EL povezana je s povećanim koncentracijama C-reaktivnog proteina (CRP-a) i IL-6. Povećanje aktivnosti EL zapaženo je i u eksperimentalnom modelu endotoksemije (16). Drugi čimbenici rizika za AS također su povezani s aktivnošću EL. Povećana plazmatska koncentracija EL pronadena je u oboljelih od metaboličkog sindroma i pretilih (16). Povećana koncentracija EL otkrivena je i u osoba sa dijabetesom tip 2. Terapija inzulinom smanjuje koncentraciju EL u serumu (17). Dokazano je i da lijekovi za dislipidemiju, atorvastatin i simvastatin, smanjuju ekspresiju EL ovisno o dozi, a neovisno o djelovanju na HMG-CoA reduktazu, enzim koji sudjeluje u sintezi kolesterola u jetri, a ciljno je mjesto djelovanja statina (18). Arteriosklerotski plakovi sadrže EL. EL je pronadena na glatkim mišićima stjenki arterija i u endotelu kronarnih arterija sa i bez arterioskleroze. (19). EL promovira efluks kolesterola iz makrofaga u arteriosklerotskim plakovima što bi moglo biti povezano sa napredovanjem arterioskleroze (20). Inaktivacija EL dovela je do 70% smanjenja arteriosklerotskog plaka usprkos

prisutnosti dislipidemije u miševa. U tih istih miševa pronađeno je i značajno smanjenje količine makrofaga u arteriosklerotskim lezijama (21). Druga istraživanja nisu pronašla povezanost inaktivacije EL i razvoja AS lezije (22).

4. ARTERIOSKLEROTSKE LEZIJE

Aterom je patološki supstrat i glavni mjerljivi rezultat arteriosklerotskog procesa. (4). Prema klasifikaciji Američkog kardiološkog društva ateroskleroza se dijeli u šest tipova (3). Prva dva tipa lezija, masne pjege i masne pruge, smatraju se nekompliciranim lezijama. Treći tip lezija su intermedijarne, a predstavljaju prijelaz između jednostavnih i kompliciranih arteriosklerotskih lezija. Četvrti, peti i šesti tip predstavljaju uznapredovale lezije koje se mogu očitovati kliničkim manifestacijama.

Tip I lezije su masne pjege. Očituju se nakupljanjem makrofaga ispunjenim lipidima, pjenastih makrofaga. Nalaze se na mjestima u krvnim žilama gdje je stjenka žile izložena stresu, kao što su račvišta arterija. Masne pjege nalaze se u svih ljudi, mogu se pronaći i u stjenkama krvnih žila novorođenčadi.

Tip II lezije su masne pruge. Očituju se kao slojevi pjenušavih makrofaga i glatkih mišićnih stanica ispunjenih lipidima u intimi krvne žile. Smatraju se početnim arteriosklerotskim lezijama.

Tip III lezije su intermedijarne lezije. U ovim lezijama lipidi se ne nalaze samo unutar stanica već se pojavljuju i van stanica, raspršeni u međustaničnom prostoru unutar plaka. Intermedijarne lezije mogu se pronaći u većini populacije u dobi od 30 godina.

Tip IV lezije poznate su kao ateromi. Aterome karakterizira lipidna jezgra, prostor u intimi žile ispunjen izvanstaničnim lipidima. U lipidnoj jezgri nalazi se vrlo malo stanica. Stanice, prvenstveno pjenasti makrofazi i glatke mišićne stanice, grupirani su uz rubove jezgre ateroma. Na granici prema lumenu nalazi se endotel bez debelog vezivnog pokrivača.

Tip V lezije nazivaju se fibroateromi. Obilježje fibroateroma je debeli sloj vezivnog tkiva koji pokriva lipidnu jezgru i dijeli ju od lumena krvne žile. Smatra se da fibroateromi nastaju pregradnjom tromba ili hematoma koji nastaju unutar lezije ili uz površinu lezije. Dodatna podjela dijeli fibroaterome u tri skupine. Skupinu VA karakterizira lipidna jezgra koju pokriva sloj vezivnog tkiva. Takvi fibroateromi mogu imati i više slojeva te se kod njih izmjenjuju slojevi izvanstaničnih lipida s vezivnim pregradama. Skupinu VB karakteriziraju kalcifikacije unutar aterosklerotske lezije, dok skupinu VC karakterizira izostanak lipidne jezgre. Kod njih leziju čini samo sloj vezivnog tkiva u stjenkama krvne žile. Takve lezije najčešće se nalaze na aterosklerotskim promjenama u krvnim žilama donjih ekstremiteta. Smatra se da kod njih dolazi do pregradnje lipidne jezgre. Takve promjene povezuju se s povećanim hidrostatskim tlakom u krvnim žilama donjih ekstremiteta.

Tip VI lezije su komplicirane lezije. Takve lezije karakterizira morfologija lezije poput onih u tipu IV ili tipu V, uz dodatne komplikacije. U komplikacije spadaju ulceracija plaka, krvarenje ili hematoma te tromboza. Ulceracije mogu biti različito duboke. Površinske ulceracije mogu obuhvaćati samo lokalno oštećenje endotelnih stanica. Duboke ulceracije mogu prodrijeti duboko u arteriosklerotsku leziju i na takav način izložiti trombogene elemente jezgre plaka struji krvi. Tromboza je česta na površini arteriosklerotskih lezija te čak 38% ljudi s arteriosklerotskim lezijama ima u lezijama tromb (48). Ti trombi razlikuju se veličinom od malih površinskih tromba do

tromba koji opstruiraju veći dio lumena žile. Površinski trombi i krvarenja na arteriosklerotskim lezijama često se ponavljaju. Ponavljanje tromboze i organizacija tromba dovode do rasta lezije i sužavanja lumena žile.

Kompozicija plaka povezana je s kliničkim ishodom bolesti. U nekim slučajevima sastav plaka ima bolju prediktivnu vrijednost u prognozi ishoda bolesti od stupnja opstrukcije krvne žile (23).

Akutni koronarni sindrom uzrokovan je nestabilnim plakom tipa VI. Stupanj oštećenja plaka određuje izraženost bolesti u akutnom koronarnom sindromu.

Ako je oštećenje površine plaka malo te je zahvaćen samo endotel, nastat će prolazna muralna tromboza. Ovakva tromboza najčešće ne uzrokuje simptome nego dovodi samo do povećanja plaka.

Ako je ulceracija plaka dublja, može nastati prolazna potpuna okluzija krvne žile. Takva okluzija može trajati nekoliko minuta i proći sama od sebe. Takve okluzije mogu se opetovano događati (24). U ovim slučajevima javljat će se klinička slika nestabilne *angine pectoris*. Histološki se u tih bolesnika mogu pronaći slojevi tromba ugrađeni u arteriosklerotski plak. Ako je ruptura plaka duboka dolazi do izlaganja lipida i kolagena iz jezgre plaka struji krvi. To dovodi do trajne okluzije koja može trajati satima. U tim slučajevima nastaje klinička slika infarkta srca. (25)

Stabilna *angina pectoris* povezana je s trajnom stenozom koronarne arterije. Takve lezije su najčešće fibroateromi, tip V. Ovakve lezije su u većini slučajeva stabilne no ozbiljno opstruiraju protok krvi te je stupanj stenozе velik. Mali ateromi bogati lipidima češće rupturiraju i uzrokuju trombotske incidente. Za razliku od njih, velike arteriosklerotske lezije su stabilnije i rjeđe dovode do nastanka akutnog koronarnog sindroma (26) .

5. NESTABILNOST ARTERIOSKLEROTSKOG PLAKA

Nestabilnost arteriosklerotskog plaka određuje njegovu sklonost rupturi. Ruptura fibroznog pokrova plaka dovodi do tromboze i akutizacije arteriosklerotskog procesa. U koronarnim arterijama uzrokuje infarkt srca, a u karotidnim arterijama stvaranje embolusa, tranzitorne ishemijske atake i cerebrovaskularni inzult. Neki plakovi stvaraju se godinama i izazivaju progresivno smanjenje lumena krvne žile. Takvi plakovi su stabilni i vežu se uz kliničke entitete kao što su *angina pectoris* ili klaudikacije u nogama. Neki plakovi stvaraju akutne kliničke probleme, poput akutnog koronarnog sindroma, iako su veličinom mali i ne opstruiraju lumen. Takvi plakovi su nestabilni.

Arterioskleroza je kronična bolest u čijoj su osnovi upalni procesi i akumulacija lipida. Upala igra ključnu ulogu u aterogenezi (27). Imunosne stanice se u značajnoj mjeri nalaze u arteriosklerotskim plakovima. Uloga hipertenzije, hiperlipidemije i šećerne bolesti u stvaranju ateroma može se povezati s njihovim proinflamatornim učinkom (2). Vrijednost koncentracije CRP u serumu značajan su prediktor kardiovaskularnog rizika (28).

Međudjelovanje upale i odlaganja lipida dovodi do stvaranja plaka. Sudbinu plaka određuje debljina i čvrstoća vezivne kape plaka, na što utječu brojne stanice, citokini i njihovi međuodnosi. Važni sudionici tog procesa su endotelne stanice, stanice glatkih mišića stjenke krvne žile, makrofazi, limfociti, trombociti i mastociti.

Stabilnost plaka izravno je povezana s kvalitetom vezivne kape plaka. Glatke mišićne stanice (GMS) smatraju se glavnim proizvođačima kolagena i međustaničnog matriksa u AS plaku. Povećanje broja GSM u plaku doprinosi njegovoj stabilizaciji, ali istovremeno dovodi do rasta plaka i povećane opstrukcije lumena krvne žile. Upalni

citokini, poput interferona alfa, kojeg izlučuju limfociti T, inhibiraju sintezu kolagena u GMS (29). Apoptoza ovih stanica igra značajnu ulogu u destabilizaciji plaka. Raspadanje GMS uzrokuje stvaranje prokoagulacijskog mikrookoliša (30). Smrt GMS oslobađa citokine koji regrutiraju makrofage u AS plak (31). Količina odumrlih GMS u izravnoj je korelaciji sa nestabilnošću plaka (32).

Razgradnje kolagena u plaku dovodi do smanjenja fibroznog pokrova plaka i njegove destabilizacije. Glavni enzim u razgradnji komponenti međustaničnog matriksa u plaku su metaloproteaze matriksa (MPM). Upala i oksidativni stres potiču izlučivanje MMP u plaku. U uzorcima uzetih arterektomijom u bolesnika s AKS utvrđena je pojačana sinteza MPM djelovanjem makrofaga (33) i GMS (34) nego u uzorcima uzetih od bolesnika sa stabilnom *anginom pectoris*. Metaloproteaze matriksa imaju važnu ulogu i u agregaciji trombocita (35). Razina MPM u plazmi može ukazivati na buduće koronarne incidente (36).

Makrofagi imaju ključnu ulogu u destabilizaciji plaka. Oni proizvode razne enzime, bioaktivne medijatore, citokine. U puno većem broju nalaze se u lezijama u kojima je upalni odgovor žešći. Makrofagi su glavni izvor MPM u plaku (37). Unutar plaka oksidiraju LDL, proizvode dušikov oksid i proapoptotičke medijatore kao što je Fas (38). Aktivnost makrofaga doprinosi apoptozi i razvoju nekrotičkog središta plaka što doprinosi destabilizaciji plaka (39)

U razvoju arterioskleroze ulogu igraju i druge stanice. Trombociti, uz to što igraju ključnu ulogu u stvaranju krvnog ugruška i hemostazi, sudjeluju i u upalnim reakcijama i aterogenezi (40). Prema pokazateljima interakcija trombocita i drugih stanica ima ulogu u kružnom mehanizmu razvoja arterioskleroze (41). U aterogenezi sudjeluju i

limfociti te mastociti. U arteriosklerozi je nađena uglavnom aktivnost Th1 limfocita (42), dok su mastociti prema patohistološkim analizama prisutni na mjestima rupture plaka (43). Mastociti proizvode velike količine serinskih proteaza koje su povezane s aktivacijom MPM (44).

6. ENDOTELNA LIPAZA I PROCJENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA

Endotelna lipaza je enzim kojeg sintetiziraju endotelne stanice, glatke mišićne stanice i makrofagi (5). Povećana koncentracija EL u plazmi povezana je s povećanim koncentracijama upalnih citokina: interleukina 6, čimbenika nekroze tumora α i C reaktivnog proteina (45).

Brojna istraživanja povezuju endotelnu lipazu s arteriosklerozom. Arterioskleroza je povezana s destabilizacijom endotela, dolazi do poremećaja njegove homeostaze i funkcije što je povezano s akumulacijom oksidiranih LDL čestica u stijenci krvne žile. (2). Arteriosklerotske promjene na stijenci krvnih žila povezane su i s proinflamatornim citokinima (46). Upalni procesi igraju ključnu ulogu u destabilizaciji arteriosklerotskog plaka koja se očituje promjenama vezivne kape plaka, stanjivanjem kape, krvarenjem u plak, stvaranjem erozija na plaku, rupturom i trombozom (47).

Arteriosklerotske lezije su česte u karotidnim arterijama. Endarterektomija karotidnih arterija je česta metoda liječenja arteriosklerotske bolesti karotidnih arterija i važan izvor uzoraka tkiva za istraživanje.

Analizom uzoraka arteriosklerotskih plakova dobivenih endarterektomijom karotidnih arterija nađena je značajna količina EL i mRNA za proizvodnju EL unutar makrofaga u plaku. Uočeno je da monociti nakon transformacije u makrofage sadrže 25 do 500 puta više mRNA za sintezu EL. Nakon daljnje transformacije makrofaga u pjenaste stanice količina mRNA za EL se smanjila, ali je količina proteina EL ostala visoka. Makrofazi su diferencirani uz pomoć acetiliranog LDL-a, oponašajući mehanizam kojim se to događa u prirodnim uvjetima unutar krvne žile (15). Poznato je da prelazak monocita u makrofage i makrofaga u pjenaste stanice unutar AS plaka

izravno povezan s rastom i destabilizacijom plaka. Korelacija ekspresije EL u makrofazima s diferencijacijom makrofaga u plaku povezuje EL sa destabilizacijom plaka.

Količini i raspodjelu EL u plaku moguće je izravno povezati sa stupnjem nestabilnosti plaka u karotidnim arterijama. Endarterektomijom dobiveni plakovi patohistološkom analizom su razvrstani u skupine prema Stary klasifikaciji (47). Podijeljeni su na vezivne, ulcerirane bez komplikacija i ulcerirane s komplikacijama. Vezivni plakovi su oni s debelom i neoštećenom vezivnom kapom. Ulcerirani plakovi bez komplikacija imaju tanku, oštećenu vezivnu kapu. Ulcerirani plakovi s komplikacijama uz oštećenje tanke vezivne kape u unutrašnjosti imaju i krvarenje ili trombozu. U vezivnim plakovima EL je pronađena u manjoj količini u endotelu i rijetkim makrofagima unutar plaka u svega 33 % plakova. U nestabilnim plakovima bez komplikacija EL je nađena u 50 % plakova. U najvećoj mjeri EL je nađena u nestabilnim, ulceriranim plakovima s komplikacijama, u čak 79% takvih plakova. Tražena je veza između nestabilnosti plaka, količine EL unutar plaka i simptomatske bolesti karotidnih arterija. Simptomatska bolest karotidnih arterija je ona u kojoj je bolesnik doživio iznenadni neurološki simptom poput ipsilateralnog moždanog udara, tranzitorne ishemijske atake ili monokularne sljepoće unutar 4 mjeseca prije endarterektomije. Većina bolesnika koja je doživjela ove simptome imala je nestabilne AS plakove u kojima je nađena najveća količina EL (48).

Mjerenjem koncentracije EL u plazmi enzimski vezanim imunoapsorpcijskim testom (ELISA, engl. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) utvrđena je korelacija između koncentracije EL u plazmi i simptomatske arteriosklerotske bolesti karotidnih arterija. Istraživanje je provedeno na 66 bolesnika sa značajnom stenozom karotidnih arterija od 70 % do 99 %. Koncentracija EL u plazmi bila je statistički značajno veća u

bolesnika koji su imali cerebrovaskularni incident poput ipsilateralnog moždanog udara, tranzitorne ishemijske atake ili monokularne sljepoće u protekla četiri mjeseca. Istraživanje je pokazalo da bi razina EL u serumu mogla biti koristan pokazatelj rizika za cerebrovaskularni incident (49.).

Uz arteriosklerotsku bolest karotidnih arterija, značajan izvor mortaliteta i morbiditeta je i arteriosklerotska bolest koronarnih arterija.

Utvrđena je povezanost koncentracija EL u plazmi i čimbenika rizika za koronarnu bolest srca. Koncentracija EL u pozitivnoj je korelaciji sa hipertenzijom, pušenjem, indeksom tjelesne mase i opsegom struka te sa dobi ispitanika. Pronađena je obrnuto proporcionalna ovisnost koncentracije EL i intenziteta vježbanja. U pacijenata je utvrđen kardiovaskularni rizik uz pomoć MSCA calcium score (CAC) tehnike. Tom tehnikom pomoću x-zraka iz posebnog uređaja za kompjuteriziranu tomografiju određuje se količina kalcifikata u koronarnim arterijama koja dobro korelira sa uznapredovalošću arteriosklerotskog procesa. Usporedba koncentracije EL i CAC scorea pokazala je izravnu povezanost. Povezanost je potvrđena i kada su rezultati kontrolirani po pitanju dobi, spola i drugih dokazanih kardiovaskularnih rizika (16).

Endotelna Lipaza nađena je u arteriosklerotskim lezijama unutar koronarnih arterija. Imunohistokemijski je određivan smještaj EL unutar koronarnih arterija dobivenih nakon autopsije. Uzorci koronarnih arterija podijeljeni su na arteriosklerotski promijenjene i one bez arteriosklerotskih lezija. U uzorcima bez AS lezija, EL je pronađena na endotelu i glatkim mišićnim stanicama. I u AS lezijama EL je nađena na endotelu i GMS, te u značajnoj mjeri u makrofazima koji su infiltrirali lezije i unutar neovaskulature (50).

Pronađene su razlike u plazmatskoj koncentraciji EL ovisno o vrsti koronarne bolesti. Bolesnici sa stabilnom koronarnom bolesti imali su povećanu koncentraciju EL za razliku od bolesnika s akutnim koronarnim sindromom koji nisu imali povećane koncentracije EL. Utvrđena je značajno veća količina EL u akutnoj koronarnoj bolesti u žena nego u muškaraca. Nije pronađena povezanost između plazmatske koncentracije EL i izraženosti arterioskleroze mjerenoj Gensini skalom, skalom koja mjeri ozbiljnost arteriosklerotskog procesa na koronarnim krvnim žilama, uzimajući u obzir postotak opstrukcije lumena, smještaj arteriosklerotskih lezija i postojanje kolaterala. Nije nađena niti povezanost između EL i broja zahvaćenih segmenata koronarnih krvnih žila (51).

Proučavana je moguća prediktivna vrijednost plazmatske koncentracije EL na neželjene posljedice kardiovaskularne arteriosklerotske bolesti. Istraživanje je provedeno na 272 pacijenta kojima je obavljena perkutana koronarna intervencija. Pacijenti su podijeljena u dvije skupine ovisno o vrijednosti koncentracije EL u plazmi i praćeni tijekom dvije godine. Bez kardiovaskularnog incidenta u grupi s manjom koncentracijom EL bilo je 77,2 % pacijenata. Bez kardiovaskularnog incidenta u grupi s velikom plazmatskom koncentracijom EL bilo je 65,4 % pacijenata. Zaključeno je da je ukupna plazmatska koncentracija EL nezavisni prognostički čimbenik rizika budućeg kardiovaskularnog incidenta (52).

7. ZAKLJUČAK

Endotelna lipaza je novootkriveni enzim iz porodice lipaza. Dokazana je povezanost endotelne lipaze i arterioskleroze i enzim je lociran u arteriosklerotskim plakovima. Prikazano je da s razvojem plaka i napretkom arteriosklerotske bolesti, u plaku raste ekspresija endotelne lipaze. Mjerenje plazmatske koncentracije pokazalo se kao moguća metoda utvrđivanja postojanja sistemske arterioskleroze i kardiovaskularnog rizika. Još nije ustvrđena povezanost koncentracije EL u plazmi i ozbiljnosti arteriosklerotske bolesti u pojedinim krvnim žilama. Moguć uzrok nesrazmjera sistemske koncentracije EL i lokalnog stadija arterioskleroze je nesrazmjer lokalnog djelovanja EL kao aterogenog čimbenika i sistemskog otpuštanja EL. Endotelna lipaza mogla bi u budućnosti biti marker lokalne nestabilnosti arteriosklerotskog plaka u patohistološkim analizama. Uz to EL bi se u budućnosti mogla pokazati kao dobar marker općeg kardiovaskularnog rizika te bi mogla biti dobar pokazatelj općeg rizika sa razvoj kronične koronarne bolesti i neurovaskularnih incidenata, poput tranzitorne ishemijske atake, monokularne sljepoće i razvoja moždanog udara.

8. ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici, prof. dr. sc. Vesni Degoricija, dr. med., što me je svojim primjerom naučila odgovornosti i profesionalnosti, što me je na propedeutici naučila umijeću pregleda, na internoj medicini umijeću dijagnoze i liječenja, a kroz svih šest godina studiranja temeljima i osnovama liječničkog umijeća.

Zahvaljujem svome prijatelju i cimeru Stjepanu Milobari koji mi je u nebrojenim trenucima pomogao svojim izuzetnim znanjem rada u MS Wordu.

Hvala mojoj obitelji na podršci i ljubavi koju su mi pružili tijekom cijelog života, a pogotovo za vrijeme studija.

9. LITERATURA

1. Libby P, Ridker PM, Maseri A (2002) Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105(9):1135–1143
2. Hansson GK. (2005) Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352:1685-1695,
3. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, (2014) *Patologija*, Zagreb, Medicinska naklada
4. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, (2008) *Interna Medicina*, Zagreb, Naklada Ljevak
5. Hirata K, Dichek HL, Cioffi JA, Choi SY, Leeper NJ, Quintana L, Kronmal GS, et al.(1999) Cloning of a unique lipase from endothelial cells extends the lipase gene family. *J Biol Chem.* 274(20):14170-14175.
6. Jaye M, Lynch KJ, Krawiec J, et al (1999). A novel endothelial-derived lipase that modulates HDL metabolism. *Nat Genet* ;21:424–8.
7. Griffon N, Budreck EC, Long CJ, et al, (2006) Substrate specificity of lipoprotein lipase and endothelial lipase: studies of lid chimeras. *J Lipid Res* ;47:1803–11.
8. McCoy MG, Sun GS, Marchadier D, Maugeais C, Glick JM, Rader DJ. (2002) Characterization of the lipolytic activity of endothelial lipase. *J Lipid Res* ;43:921–9.
9. Yasuda T, Ishida T, Rader DJ (2010) Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis. *Circ J* 74(11):2263–2270
10. Ishida T, Choi S, Kundu RK, et al. (2003) Endothelial lipase is a major determinant of HDL level. *J Clin Invest* 2003;111:347–55.

11. Maugeais C, Tietge UJ, Broedl UC, et al. (2003) Dose-dependent acceleration of high-density lipoprotein catabolism by endothelial lipase. *Circulation* ;108:2121–6.
12. Jin W, Millar JS, Broedl U, Glick JM, Rader DJ.(2003) Inhibition of endothelial lipase causes increased HDL cholesterol levels in vivo. *J Clin Invest*;111:357–62.
13. Hirata K, Ishida T, Matsushita H, Tsao PS, Quertermous T. (2000) Regulated expression of endothelial cell-derived lipase. *Biochem Biophys Res Commun* ;272:90–3.
14. Kojima Y, Hirata K, Ishida T, et al. (2004) Endothelial lipase modulates monocyte adhesion to the vesselwall: a potential role in inflammation. *J Biol Chem*;279:54032–8.
15. Bartels ED, Nielsen JE, Lindegaard ML, Hulten LM, Schroeder TV, Nielsen LB. (2007) Endothelial lipase is highly expressed in macrophages in advanced human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis*;195:e42–9.
16. Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, Rader DJ.(2008) Endothelial lipase is increased in vivo by inflammation in humans. *Circulation*; 117:678–85.
17. Shiu SWM, Tan KCB, Huang Y, Wong Y. (2008) Type 2 diabetes mellitus and endothelial lipase. *Atherosclerosis* ;198:441–7.
18. Qiu G, Hill JS. (2007) Atorvastatin decreases lipoprotein lipase and endothelial lipase expression in human THP-1 macrophages. *J Lipid Res.* 2007;48:2112–22.
19. Azumi H, Hirata K, Ishida T, et al. (2003) Immunohistochemical localization of endothelial cell-derived lipase in atherosclerotic human coronary arteries. *Cardiovasc Res* ;58:647–54.

20. Qiu G, Hill JS. (2009) Endothelial lipase promotes apolipoprotein AI-mediated cholesterol efflux in THP-1 macrophages. *ArteriosclerThromb Vasc Biol* ;29:84–91.
21. Ishida T, Choi SY, Kundu RK, et al. (2004) Endothelial Lipase Modulates Susceptibility to Atherosclerosis in Apolipoprotein-E-deficient Mice. *J Bio Chem* ;279:45085–92.
22. Ko KW, Paul A, Ma K, Li L, Chan L. (2005) Endothelial lipase modulates HDL but has no effect on atherosclerosis development in apoE2/2 and LDLR2/2 mice. *J Lipid Res* ;46:2586–94
23. Johnson JM, Kennelly MM, Decesare D, Morgan S, Sparrow A. 1985. Natural history of asymptomatic carotid plaque. *Arch Surg.*; 120:1010-1012.
24. Falk E. 1989. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.*; 63:114E-120E.
25. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. 1988. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation.*; 77:1213-1220.
26. Kragel AH, Gertz SD, Roberts WC. 1991. Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions in the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*; 18:801-808.
27. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. 2002. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 347:5-12,
28. Ridker PM. 2003. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107:363-369,

29. Libby P, Sukhova G, Lee RT, et al. 1995. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Pharmacol* 25 Suppl 2: S9-S12,
30. Littlewood TD, Bennett MR. 2003. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 14:469-475,
31. Schaub FJ, Han DK, Liles WC, et al. 2000. Fas/FADD mediated activation of a specific program of inflammatory gene expression in vascular smooth muscle cells. *Nat Med* 6:790-796,
32. Walsh K, Smith RC, Kim HS. 2000. Vascular cell apoptosis in remodeling, restenosis, and plaque rupture. *Circ Res* 87:184-188,
33. Kunte H, Amberger N, Busch MA, et al. 2008. Markers of instability in high-risk carotid plaques are reduced by statins. *J Vasc Surg* 47:513-522,
34. Newby AC. 2007. Metalloproteinases and vulnerable atherosclerotic plaques. *Trends Cardiovasc Med* 17: 253-258,
35. Galt SW, Lindemann S, Allen L, et al. 2002. Outside-in signals delivered by matrix metalloproteinase-1 regulate platelet function. *Circ Res* 90:1093-1099,
36. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, et al. 2003. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation* 107: 1579-1585,
37. Johnson JL. 2007. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 5:265-282,
38. Boyle JJ, Weissberg PL, Bennett MR. 2003. Tumor necrosis factor-alpha promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 1553-1558,

39. Tabas I. 2007. Apoptosis and efferocytosis in mouse models of atherosclerosis. *Curr Drug Targets* 8:1288-1296
40. Li N. 2008. Platelet-lymphocyte cross-talk. *J Leukoc Biol* 83: 1069-1078,
41. Langer HF, Gawaz M 2008. Platelet-vessel wall interactions in atherosclerotic disease. *Thromb Haemost* 99: 480-486,
42. Daugherty A, Rateri DL .2002. T lymphocytes in atherosclerosis: the yin-yang of Th1 and Th2 influence on lesion formation. *Circ Res* 90:1039-1040,
43. Jeziorska M, McCollum C, Woolley DE .1998. Calcification in atherosclerotic plaque of human carotid arteries: associations with mast cells and macrophages. *J Pathol* 185:10-17,
44. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. 1995. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 92:1084-1088
45. Paradis ME, Badellino KO, Rader DJ, Deshaies Y, Couture P, Archer WR, Bergeron N, Lamarche B (2006) Endothelial lipase is associated with inflammation in humans. *J Lipid Res* 47(12): 2808–2813
46. Schieffer B, Selle T, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Grote K, Tietge U.J.F, et al. (2004) Impact of Interleukin-6 on Plaque Development and Morphology in Experimental Atherosclerosis, *Circulation* 110; 3493–3500
47. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW (1995) A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15(9):1512–1531

48. Trbušić M, Riederer M, Vučić M, Lovričević I, Krušlin B, Gauster M, Mohrenz S, Berghold A, Tiran B, Degoricija V, Frank S (2011), Increased expression of endothelial lipase in symptomatic and unstable carotid plaques. *J Neurol* (2012) 259:448-456 DOI 10.1007/s00415-011-6198-3
49. Riederer M, Trbušić M, Degoricija V, Frank S (2011.) Endothelial lipase plasma levels are increased in patients with significant carotid stenosis and history of neurological impairment. *J Clin Med Res* (2011); 4(1):49-51
50. Azumi H, Hirata K, Ishida T, Kojima Y, Rikitake Y, Takeuchi S, et al. (2003) Immunohistochemical localisation of endothelial cell-derived lipase in atherosclerotic human coronary arteries, *Cardiovascular Research* 58; 647-654
51. Trbušić M, Potočnjak I, Tiran B, Bodrožić-Džakić T, Milošević M, Degoricija V, Frank S (2016) Endothelial lipase plasma levels are increased in both sexes in stable coronary artery disease and only in women with acute coronary syndrome but not associated with the severity of coronary artery disease. *Croat Med J.* 2016; 57:482-92 <https://doi.org/10.3325/cmj.2016.57.482>
52. Nago M, Myashita K, Mori K, Irino Y, Toh R, Hara T, Hirata K, Shinohara M, Nakajima K, Ishida T (2019) Serum concentration of full-length and carboxy-terminal fragments of endothelial lipase predicts future cardiovascular risks in patients with coronary artery disease. *Journal of Clinical Lipidology* 13, 839-846

10. ŽIVOTOPIS

Luka Maršić rođen je 1995. godine u Slavonskom Brodu. Osnovnu školu Ivana Gorana Kovačića i Klasičnu gimnaziju fra Marijana Lanosovića završio je u Slavonskom Brodu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao je 2014. godine. Tijekom studija bio je demonstrator na predmetima Temelji liječničkog umijeća i Klinička propedeutika.

Ljubitelj je sporta i tjelesne aktivnosti. Svakog dana trenira u teretani. Bicikl mu je omiljeno prijevozno sredstvo i koristi ga u svim vremenskim uvjetima u svakodnevnom putovanju. Jedna od najdražih aktivnosti mu je planinarenje. Propješačio je Velebit od njegovog sjevera, Premužićevom stazom preko Baških oštarija sve do južnog kraja u Paklenici. Jedna od želja mu je popeti se na sve značajnije vrhove Republike Hrvatske i propješačiti cijelu hrvatsku obalu planinarskom stazom Via Adriatica.

Uživa u kuhanju i vrtlarstvu. Posebno ga zanimaju tehnike restorativnog uzgoja kojima se pokušavaju dobiti nutritivno bogate namirnice bez upotrebe pesticida i umjetnih hranjiva istovremeno oplemenjujući tlo. Zanima ga nutricionizam i prehrana i kako najbolje uskladiti prehranu s ciljem promicanja zdravlja i poboljšanja kvalitete života.

U medicini ima širok spektar interesa. Najviše ga zanima interna medicina, kardiovaskularne i metaboličke bolesti. U svojoj budućoj liječničkoj praksi želio bi objediniti najmodernije medicinske spoznaje, tehnologiju i tehnike liječenja s pokušajem poboljšanja psihofizičkog zdravlja, a sve s ciljem unaprjeđenja kvalitete života svojih budućih pacijenata.