

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Olga D. Vasović**

**C-reaktivni protein  
i kardiovaskularni rizik u starih osoba  
sa diabetes mellitus-om tip 2**

**Doktorska disertacija**

**Beograd, 2013**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE**

**Olga D.Vasović**

**C-reactive protein  
and cardiovascular risk in the elderly  
with type 2 diabetes**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2013**

**Mentor:** Prof dr Miroslava Zamaklar, Univerzitet u Beogradu,  
Medicinski fakultet

**Komentor:** Prof dr Dragoslav Milošević, Univerzitet u  
Beogradu, Medicinski fakultet

**Članovi Komisije:**

1. Prof dr Katarina Lalić, predsednik
2. Doc dr Nebojša Despotović, član
3. Prof dr Georgina Pudar, član

**Datum odbrane:**

*Ovu doktorsku disertaciju posvećujem svojim prerano preminulim roditeljima koji su me učili da se u životu ne osvrćem za prolaznim vrednostima već da tragam za istinom, rukovodim se ljubavlju i da u svim životnim okolnostima budem i ostanem čovek.*

*Beskrajna ljubav koja svemu daje smisao i kojom su me obasipali moji sinovi i suprug, bila mi je inspiracija i pružila mi je neophodnu snagu da istrajem do kraja.*

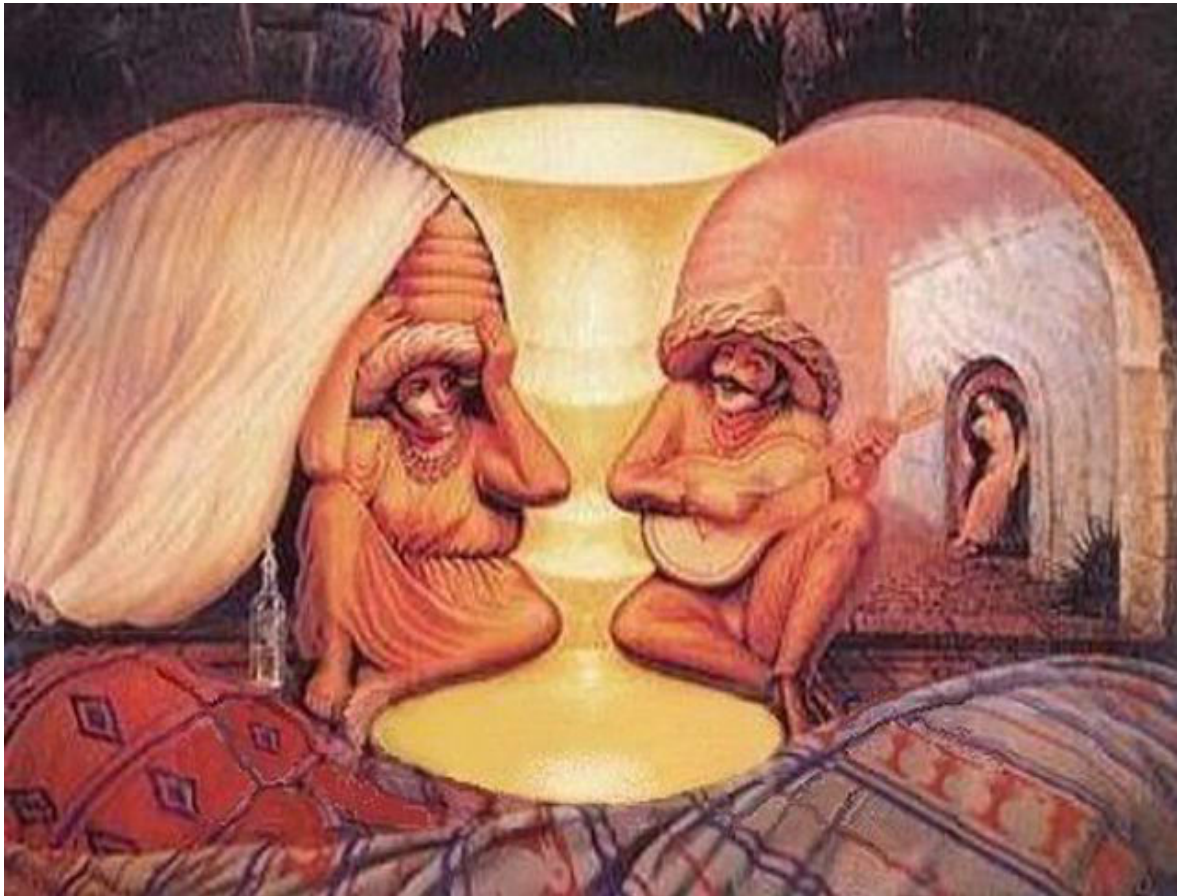
*Duboku zahvalnost dugujem svojim mentorima i uzorima, Prof dr Miroslavi Zamaklar i Prof dr Dragoslavu P. Miloševiću, na nesebičnoj podršci, razumevanju i konstruktivnim kritikama.*

*Moje poštovanje i zahvalnost dugujem i svim kolegama i saradnicima iz Zavoda za gerontologiju i palijativno zbrinjavanje, Beograd, kao i svim divnim ljudima, rodbini i prijateljima, koji su mi pružali podršku i verovali u mene.*

## **UMESTO PREDGOVORA**

*"Niko nije toliko star da ne bi mogao živeti još godinu dana." (Ciceron)*

*Starenje ili optička iluzija*



*Salvador Dalí " Stari par ili muzičar" (1930)*

# **C-reaktivni protein i kardiovaskularni rizik u starih sa diabetes mellitus-om tip 2**

## **- REZIME-**

### **UVOD**

U Srbiji, kao i u razvijenim zemljama, dijabetes je peti uzrok opterećenja bolešću. Osobe sa dijabetesom tip 2 su mnogobrojnije (95%) u poređenju sa obolelima od dijabetesa tip 1. Procenjuje se da je skoro polovina obolelih od dijabetesa tip 2 starija od 65 godina. Za obolele od dijabetesa se smatra da imaju isti kardiovaskularni rizik kao oboleli od kardiovaskularnih bolesti.

Kardiovaskularni mortalitet je vodeći uzrok smrti u starih. Već je poznato da tradicionalni kardiovaskularni faktori rizika nisu glavni prediktori kardiovaskularnih događaja u starih. Studije su pokazale da neki od ovih faktora rizika čak imaju suprotno dejstvo u najstarijih starih ( $\geq 85$  godina).

Starenje je udruženo sa aktiviranjem čitave inflamatorne kaskade. Inflamatorni markeri kao C-reaktivni protein (CRP), interleukin-6 i fibrinogen su udruženi sa kardiovaskularnim mortalitetom. Moguće je da su biomarkeri inflamacije jače povezani sa vaskularnim rizikom u starih, nego lipidni status ili drugi tradicionalni faktori rizika.

Inflamacija i hiperglikemija doprinose razvoju i progresiji ateroskleroze i često se nalaze u pacijenata sa klinički uznapredovalom bolešću. Uzimajući u obzir vezu inflamacije, hiperglikemije i ateroskleroze, prepostavili smo da povećan CRP i glikozilirani hemoglobin (HbA1c) zajedno doprinose kardiovaskularnom riziku u pacijenata sa dijabetesom tip 2 i klinički uznapredovalom aterosklerozom.

### **CILJ RADA**

Cilj rada bio je da se ispita značaj CRP kao prediktora glavnih kardiovaskularnih događaja (major cardiovascular events - MACE) u starih sa dijabetesom tip 2 (T2D).

## **METODE**

Doktorska disertacija je rađena u Gradskom zavodu za gerontologiju i palijativno zbrinjavanje, Beograd, kao prospektivna studija u trajanju 32 meseca. Učesnici studije bile su 253 stare osobe (65-99 godina), koje žive u svojim domovima. Ispitanici su podeljeni u četiri grupe:

- 1) GRUPA A- Pacijenti sa T2D i MACE
- 2) GRUPA B- Pacijenti sa T2D bez MACE
- 3) GRUPA C- Pacijenti bez T2D, sa MACE
- 4) GRUPA D- Pacijenti bez T2D i bez MACE– kontrolna grupa

Pacijenti su praćeni u šestomesečnim intervalima. Kontrolisani su kartoni pacijenata u smislu pojave novog MACE ili kardiovaskularnog mortaliteta. MACE je definisan kao medicinski dokumentovan infarkt miokarda i/ili šlog. Kardiovaskularni mortalitet je definisan kao mortalitet od infarkta miokarda, srčane insuficijencije, šloga, aneurizme, ili komplikacija nakon vaskularne hirurgije.

Bazalna biohemijska merenja su rađena iz jutarnjih uzoraka krvi nakon 12h gladovanja. Ispitivani su tradicionalni faktori rizika (starost, navika pušenja, lipidni status, krvni pritisak, antropometrija), inflamatorni markeri (leukociti, fibrinogen, hsCRP) i albumin kao marker malnutricije. Takođe smo razmatrali i ostale standardne biohemijske analize kao potencijalne faktore rizika. Sve analize su rađene u nacionalno akreditovanoj laboratoriji. Analize nisu ponavljane tokom perioda praćenja. Visoko senzitivno određivanje CRP (hsCRP) rađeno je imunoturbidometrijskom metodom na lateksu sa reagensima firme ByoSystems na Architect biohemijskom analizatoru (Abbott Diagnostics).

### *Statističke analize*

Srednje vrednosti ispitivanih parametara poređene su između četiri grupe jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA). Spirmanovom neparametrijskom korelacijom ispitivali smo udruženosti CRP sa drugim kardiovaskularnim faktorima rizika. Rizik za kardiovaskularni mortalitet ispitivan je Cox-ovom proporcionalnom regresionom analizom. Rezultati su prikazani kao relativni rizik (RR) i 95% interval poverenja (95% confidence intervals; 95%CI). Koristili smo rizične vrednosti dobijene ROC krivom da formiramo dihotomna obeležja od značajnih multivarijantnih

kontinuiranih prediktora. Razlike u Kaplan- Meier –ovim krivim preživljavanja ispitivane su Log rank testom. Statistički značajnim su označene verovatnoće  $p < 0,05$ . Sve analize su rađene korišćenjem SPSS softvera (verzija 15).

## REZULTATI

Na početku studije ispitanici su u proseku bili stari 82 god. (78,3% žena); 53,8% je imalo MACE; 53,4% dijabetes i 43.5% MetS (prema IDF kriterijumima). Tokom studije 109 pacijenata (43.1%) je umrlo od kardiovaskularnih bolesti.

- 1) U naših ispitanika nije bilo statistički značajnih razlika u nivou hsCRP između grupa sa i bez T2D, sa i bez MACE i sa i bez MetS.
- 2) HsCRP je imao statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa drugim markerima inflamacije, antropometrijskim merenjima, lipidnim odnosima, a značajnu negativnu korelaciju sa HDL holesterolom i albuminom.
- 3) T2D i MetS nisu bili prediktivni za kardiovaskularni mortalitet, kao ni metabolička kontrola (na osnovu HbA1c) dijabetesa.
- 4) Prethodni MACE je duplirao rizik za kardiovaskularni mortalitet (RR 2.113; 95%CI:1.417-3.150;  $p < 0.001$ )
- 5) Značajni multivarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta su bili: albumin  $< 40$  g/L, BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>, ukupni bilirubin  $< 10.5$  μmol/L, urea  $\geq 6.5$  mmol/L i hsCRP  $\geq 2.25$  mg/L. Na osnovu ovih pet prediktora izgradili smo prediktivni skor koji smo nazvali inflamatorno-malnutricijski risk skor (IMRIS - inflammatory malnutrition renal involved score). Skor je bio pozitivan ukoliko je tri i više od pet prediktora bilo pozitivno.
- 6) HsCRP  $\geq 2.25$  mg/L je duplirao rizik za kardiovaskularni mortalitet (RR 2.307; 95%CI: 1.555-3.421;  $p < 0.001$ ), a pozitivan IMRIS skoro četverostruko povećavao rizik (RR 3.908; 95%CI: 2.552-5.985;  $p < 0.001$ ).
- 7) U grupi sa T2D relativni rizik za kardiovaskularni mortalitet sa hsCRP  $\geq 2.25$  mg/L bio je 2.588 (95%CI: 1.477-4.537;  $p = 0.001$ ), vs. 2.058 (95%CI:1.180-3.589;  $p = 0.011$ ) u grupi bez T2D.
- 8) U grupi sa T2D relativni rizik za kardiovaskularni mortalitet sa pozitivnim IMRIS bio je 3.884 ( 95%CI: 2.172-6.948;  $p < 0.001$ ), vs.3.871 (95%CI: 2.066-7.253;  $p < 0.001$ ) u grupi bez T2D .



- 9) U grupi sa MACE relativni rizik za kardiovaskularni mortalitet sa hsCRP  $\geq 2.25$  mg/L bio je 2.208 (95%CI: 1.372-3.555; p=0.001) vs. 2.663 (95%CI:1.310-5.412;p=0.007) u grupi bez MACE.
- 10) U grupi sa MACE relativni rizik za kardiovaskularni mortalitet sa pozitivnim IMRIS bio je 4.326 ( 95%CI: 2.531-7.394; p<0.001), vs.3.185 (95%CI: 1.566-6.475; p=0.001) u grupi bez MACE.
- 11) U grupi sa MetS relativni rizik za kardiovaskularni mortalitet sa hsCRP  $\geq 2.25$  mg/L bio je 4.439 (95%CI: 2.042-9.651; p<0.001), vs. 1.701 (95%CI:1.053-2.746; p=0.030) u grupi bez MetS.
- 12) U grupi sa MetS relativni rizik za kardiovaskularni mortalitet sa pozitivnim IMRIS bio je 5.834 ( 95%CI: 2.786-12.217; p<0.001), vs. 3.208 (95%CI:1.860-5.533; p<0.001) u grupi bez MetS.
- 13) U kontrolnoj grupi nizak HDL-holesterol je bio jedini prediktor kardiovaskularnog mortaliteta ( za HDL $\leq 1.51$  relativni rizik je RR= 2.643; 95%CI:1,354-5,159; p=0.004).
- 14) HsCRP  $\geq 2.25$  mg/L i pozitivan IMRIS su bili prediktivni za kardiovaskularni mortalitet u T2D nezavisno od metaboličke kontrole dijabetesa (na osnovu HbA1c).

## ZAKLJUČAK

U našem istraživanju hsCRP  $\geq 2.25$  mg/L je bio prediktivan za kardiovaskularni mortalitet u pacijenata sa T2D nezavisno od tradicionalnih faktora rizika i metaboličke kontrole dijabetesa. Tradicionalni kardiovaskularni faktori rizika nisu bili prediktivni za kardiovaskularni mortalitet u naših ispitanika. Nizak HDL-holesterol je bio značajan prediktor kardiovaskularnog mortaliteta, ali samo u kontrolnoj grupi ispitanika.

**Ključne reči:** C-reaktivni protein, kardiovaskularni rizik, stari, inflamacija, dijabetes

**Naučna oblast:** medicina

**Uža naučna oblast:** endokrinologija, gerijartija

# **C-reactive protein and cardiovascular risk in the elderly with type 2 diabetes**

## **- Summary-**

### **INTRODUCTION**

In Serbia, as in developed countries, diabetes is the fifth cause of burden of disease. Persons with type 2 diabetes are numerous (95%) compared to those with type 1 diabetes. It is estimated that nearly half of patients with type 2 diabetes are over the age of 65 years. Diabetes is considered to carry the same cardiovascular risk as previous cardiovascular disease.

Cardiovascular mortality is the leading cause of death in elderly people. It's already known that traditional cardiovascular risk factors are not principal predictors for cardiovascular events in the elderly. Studies have shown that some of these risk factors even act in reverse direction with the oldest people ( $\geq 85$  years).

Aging is associated with activation of the entire inflammatory cascade. Inflammatory markers such as C-reactive protein, interleukin 6 and fibrinogen are all positively correlated with cardiovascular death. It is possible that biomarkers of inflammation are more strongly related to vascular risk in aged people than measures of plasma lipids, or others established risk factors.

The inflammation and hyperglycemia contribute to the development and progression of atherosclerosis and are often found in patients with clinically advanced disease. Taking into account the interplay between inflammation, hyperglycemia and atherosclerosis, we assumed that elevated CRP and glycosylated hemoglobin (HbA1c) all contribute to cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes and clinically advanced atherosclerosis.

### **OBJECTIVE**

Objective of this study is to examine the importance of CRP as a predictor of major cardiovascular events (MACE) in the elderly with type 2 diabetes.

### **METHODS**

PhD thesis was done at the Institute of Gerontology and Palliative Care, Belgrade. It was a prospective study with 32 months follow-up period. Participants of the study were 253 community dwelling elderly aged 65 to 99 years. Patients were divided

into four main groups:

- 1) GROUP A- Patients with type 2 diabetes and history of MACE
- 2) GROUP B- Patients with type 2 diabetes, without MACE
- 3) GROUP C- Patients without diabetes, with MACE
- 4) GROUP D- Patients without diabetes and without MACE– the control group.

Patients were followed for a six months period. We checked medical records for presence of new MACE or cardiovascular death. MACE was defined as self reported and medically documented myocardial infarction and/or stroke. Cardiovascular mortality was defined as mortality from myocardial infarction, heart failure, stroke, aneurism, or complications after vascular surgery.

Baseline biochemical measurements were made from fasting blood samples performed at home on the morning of the baseline examination. We investigated traditional risk factors (age, smoking habits, serum lipids, lipid fractions and ratios, blood pressure, anthropometrics), inflammatory markers (white blood cell count, fibrinogen, high sensitivity C-reactive protein) and albumin as marker of malnutrition. We also considered other standard biochemical measurements as potential risk factor. All analysis were done routinely in laboratory with national accreditation. We didn't repeat analysis during the follow-up period. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) was determined by latex-enhanced immunoturbidimetric method using reagents from ByoSystems on an Architect biochemistry analyzer (Abbott Diagnostics).

#### *Statistical analyses*

We compared means or proportions for baseline clinical characteristics by ANOVA test between four groups. Spearman correlation was used to see significant association hsCRP with other cardiovascular risk factors. The associations between mortality risk and different biomarkers were assessed using Cox proportional hazards (PH) regression. The results are presented as relative risk (RR) and 95% confidence intervals (95%CI). We used cutoff points based on ROC analysis to form dichotomy variables from significant multivariable predictors [31, 32]. Differences in Kaplan-Meier survival curves were tested by Log rank test. Statistically significant differences were  $p < 0.05$ . All analyses were carried out using SPSS software (version 15).

## RESULTS

The baseline mean age of participants was 82 years (78,3% women); 53,8% had prior MACE; 53,4% diabetes, and 43.5% MetS (according to IDF criteria). During the study 109 patients (43.1%) died from cardiovascular diseases.

- 15) In our patients there was no statistically significant difference in hsCRP levels between the groups with and without T2D, with and without MACE, and with and without MetS.
- 16) The hsCRP showed a statistically significant positive correlation with other markers of inflammation, with anthropometric measures and lipid ratios, and significant negative correlation with HDL cholesterol and albumin.
- 17) Presence of T2D and MetS were not predictive for cardiovascular mortality. Metabolic control of diabetes according to HbA1c didn't influence cardiovascular mortality rate.
- 18) Presence of prior MACE raised risk for cardiovascular mortality approximately twice (RR 2.113; 95%CI:1.417-3.150; p<0.001)
- 19) Significant multivariate predictors for cardiovascular mortality were: albumin <40 g/L, BMI<25 kg/m<sup>2</sup>, total bilirubin <10.5µmol/L, BUN≥6.5 mmol/L and hsCRP ≥2.25 mg/L. We built the score system with these five predictors. The score was positive if someone had three or more of these five predictors positive and we called it inflammatory-malnutrition-renal involved score (IMRIS).
- 20) The hsCRP ≥2.25 mg/L raised risk for cardiovascular mortality twice (RR 2.307; 95%CI: 1.555-3.421; p<0.001), and positive IMRIS nearly four times (RR 3.908; 95%CI: 2.552-5.985; p<0.001).
- 21) In group with T2D relative risk for cardiovascular mortality with hsCRP ≥2.25 mg/L was 2.588 (95%CI: 1.477-4.537; p=0.001), vs. 2.058 (95%CI:1.180-3.589; p=0.011) in group without T2D.
- 22) In group with T2D relative risk for cardiovascular mortality with positive IMRIS was 3.884 ( 95%CI: 2.172-6.948; p<0.001), vs.3.871 (95%CI: 2.066-7.253; p<0.001) in group without T2D .

- 23) In group with prior MACE relative risk for cardiovascular mortality with hsCRP  $\geq 2.25$  mg/L was 2.208 (95%CI: 1.372-3.555;  $p=0.001$ ) vs. 2.663 (95%CI:1.310-5.412; $p=0.007$ ) in group without MACE.
- 24) In group with prior MACE relative risk for cardiovascular mortality with positive IMRIS was 4.326 ( 95%CI: 2.531-7.394;  $p<0.001$ ), vs.3.185 (95%CI: 1.566-6.475;  $p=0.001$ ) in patients without MACE.
- 25) In group with MetS relative risk for cardiovascular mortality with hsCRP  $\geq 2.25$  mg/L was 4.439 (95%CI: 2.042-9.651;  $p<0.001$ ), vs. 1.701 (95%CI:1.053-2.746;  $p=0.030$ ) in group without MetS.
- 26) In group with MetS relative risk for cardiovascular mortality with positive IMRIS was 5.834 ( 95%CI: 2.786-12.217;  $p<0.001$ ), vs. 3.208 (95%CI:1.860-5.533;  $p<0.001$ ) in group without MetS.
- 27) In the control group low HDL-cholesterol was the only predictor for cardiovascular mortality (HDL $\leq 1.51$ , RR 2.643; 95%CI:1,354-5,159;  $p=0.004$ ).
- 28) The HsCRP  $\geq 2.25$  mg/L and the positive IMRIS were predictive for cardiovascular mortality in T2D independently of metabolic control of diabetes (according to HbA1c).

## CONCLUSION

In our study HsCRP  $\geq 2.25$  mg/L was predictive for cardiovascular mortality in patients with T2D regardless of traditional cardiovascular risk factors and metabolic control. Traditional cardiovascular risk factors were not predictive for cardiovascular mortality in our study group. Low HDL-cholesterol was important predictor for cardiovascular mortality, but only in the control group.

**Key words:** C-reactive protein, cardiovascular risk, elderly, inflammation, diabetes

**Science area:** medicine

**Close science area:** endocrinology, geriatrics

# SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD</b>	1
<b>1.1.</b>	<b>Starost i starenje</b>	1
1.1.1.	<i>Starenje, demografski podaci</i>	1
1.1.2.	<i>Definicije starenja</i>	2
1.1.3.	<i>Inflamacija i druge teorije starenja</i>	3
<b>1.2.</b>	<b>Dijabetes tip 2 u starih, morbiditet i mortalitet</b>	5
<b>1.3.</b>	<b>Kardiovaskularne bolesti u starih, morbiditet i mortalitet</b>	6
1.3.1.	<i>Dijabetes kao faktor rizika za kardiovaskularne bolesti u starih</i>	7
1.3.2.	<i>Hronična inflamacija kao faktor rizika za kardiovaskularne bolesti u starih</i>	8
<b>1.4.</b>	<b>C- reaktivni protein kao marker hronične inflamacije u populaciji starih, veza sa kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom</b>	10
1.4.1.	<i>Proces inflamacije u starih</i>	10
1.4.2.	<i>CRP- poreklo, struktura i biološka funkcija</i>	11
1.4.3.	<i>Uloga CRP u aterosklerozi</i>	14
1.4.4.	<i>Klinička upotrebljivost CRP kao biomarkera inflamacije</i>	20
1.4.5.	<i>CRP samo biomarker ili i faktor rizika u aterosklerozi</i>	22
1.4.6.	<i>CRP je potencijalni nezavisni faktor kardiovaskularnog rizika</i>	24
<b>2.</b>	<b>CILJEVI RADA</b>	26
<b>3.</b>	<b>MATERIJAL I METODE</b>	28
<b>4.</b>	<b>REZULTATI ISTRAŽIVANJA</b>	32
<b>4.1.</b>	<b>Kliničke karakteristike ispitanika</b>	32
4.1.1.	<i>Struktura po polu i grupama starosti</i>	32
4.1.2.	<i>Zastupljenost komorbiditeta u ispitanika</i>	34
4.1.3.	<i>Struktura ispitanika u odnosu na prisustvo dijabetesa tip 2, kardiovaskularnih bolesti i metaboličkog sindroma</i>	36
4.1.4.	<i>Funkcionalni status ispitanika</i>	37
4.1.5.	<i>Tradicionalni faktori rizika u ispitanika</i>	39
4.1.6.	<i>Markeri inflamacije u ispitanika</i>	42
4.1.7.	<i>Udruženost markera inflamacije sa drugim kardiovaskularnim faktorima</i>	43

<i>rizika</i>	
4.1.7.1. Statistički značajne korelacije hsCRP u svih pacijenata	43
4.1.7.2. Statistički značajne korelacije hsCRP u pacijenata sa i bez T2D	48
4.1.7.3. Statistički značajne korelacije hsCRP u pacijenata sa i bez KVB	50
4.1.7.4. Statistički značajne korelacije hsCRP u pacijenata sa i bez MetS	52
<b>4.2. Podela ispitanika u četiri grupe na osnovu prisustva T2D i KVB</b>	<b>53</b>
4.2.1. <i>Starosna i polna distribucija ispitanika po grupama</i>	53
4.2.2. <i>Funkcionalni status i komorbiditetni indeks u ispitivanim grupama</i>	54
4.2.3. <i>Navika pušenja u ispitivanim grupama</i>	58
4.2.4. <i>Sistolni, dijastolni krvni pritisak i puls u ispitivanim grupama</i>	58
4.2.5. <i>Antropometrijski parametri u ispitivanim grupama</i>	59
4.2.6. <i>Zastupljenost metaboličkog sindroma u ispitivanim grupama</i>	62
4.2.7. <i>Lipidi i aterogeni indeksi po grupama</i>	62
4.2.8. <i>Parametri metaboličke kontrole u ispitivanim grupama</i>	65
4.2.9. <i>Markeri inflamacije u ispitivanim grupama</i>	68
4.2.9.1. Upoređivanje prosečnih vrednosti parametara inflamacije po grupama	68
4.2.9.2. Udruženost hsCRP sa tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika u ispitivanim grupama	69
<b>4.3. Analiza preživljavanja po grupama ispitanika</b>	<b>75</b>
4.3.1. <i>Značajni univarijantni i multivarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika</i>	77
4.3.2. <i>Značajni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta po grupama</i>	78
<b>4.4. Formiranje novog prediktivnog skora zasnovanog na inflamatornim i malnutricijskim markerima</b>	<b>80</b>
4.4.1. <i>Ispitivanje novog IMRIS skora i upoređivanje sa hsCRP u predikciji kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika</i>	84
4.4.2. <i>IMRIS skor i hsCRP u predikciji kardiovaskularnog mortaliteta u grupama sa i bez KVB</i>	87
4.4.3. <i>IMRIS skor i hsCRP u predikciji kardiovaskularnog mortaliteta u grupama sa i bez T2D</i>	88

4.4.4.	<i>IMRIS skor i hsCRP u predikciji kardiovaskularnog mortaliteta po grupama zavisno od prisustva T2D i KVB</i>	90
4.4.5.	<i>Predikcija kardiovaskularnog mortaliteta u kontrolnoj grupi (grupi D)</i>	103
4.4.6.	<i>IMRIS skor i hsCRP u predikciji kardiovaskularnog mortaliteta po grupama zavisno od prisustva MetS</i>	106
4.4.7.	<i>Predikcija kardiovaskularnog mortaliteta u grupi sa T2D zavisno od metaboličke kontrole bolesti</i>	113
<b>5.</b>	<b>DISKUSIJA</b>	119
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI</b>	138
<b>7.</b>	<b>LITERATURA</b>	142
<b>8.</b>	<b>BIOGRAFIJA AUTORA</b>	165
<b>9.</b>	<b>PRILOZI</b>	167
	<i>Izjava o autorstvu</i>	167
	<i>Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada</i>	168
	<i>Izjava o korišćenju</i>	169



## Tabele

<b>Tabela 1.</b>	<i>Zastupljenost po polu i grupama starosti (dve starosne grupe)</i>	33
<b>Tabela 2.</b>	<i>Zastupljenost po polu i grupama starosti</i>	34
<b>Tabela 3.</b>	<i>Zastupljenost kardio i cerebro vaskularnih bolesti i njihovih komplikacija u naših ispitanika</i>	35
<b>Tabela 4.</b>	<i>Zastupljenost endokrinoloških, bolesti metabolizma i njihovih komplikacija u naših ispitanika</i>	35
<b>Tabela 5.</b>	<i>Zastupljenost neuropsihijatrijskih bolesti u ispitanika</i>	36
<b>Tabela 6.</b>	<i>Ispitanici sa kardiovaskularnim bolestima (KVB) u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma (MetS)</i>	36
<b>Tabela 7.</b>	<i>Ispitanici sa kardiovaskularnim bolestima (KVB) u odnosu na prisustvo dijabetesa tip 2 (T2D)</i>	37
<b>Tabela 8.</b>	<i>Distribucija pacijenata prema broju ADL koje nisu u stanju da obave ni uz tuđu pomoć</i>	38
<b>Tabela 9.</b>	<i>Distribucija pacijenata prema broju IADL koje nisu u stanju da obave ni uz tuđu pomoć</i>	38
<b>Tabela 10.</b>	<i>Tradicionalni kardiovaskularni faktori rizika u naših ispitanika</i>	40
<b>Tabela 11.</b>	<i>Statistički značajne razlike u osnovnim kliničkim parametrima</i>	41
<b>Tabela 12.</b>	<i>Markeri inflamacije u ukupnom broju ispitanika</i>	42
<b>Tabela 13.</b>	<i>Struktura ispitanika u odnosu na nivo hsCRP i rizik za KVB</i>	42
<b>Tabela 14.</b>	<i>Prosečne vrednosti markera inflamacije zavisno od prisustva T2D, KVB i MetS</i>	43
<b>Tabela 15.</b>	<i>Kliničke karakteristike ispitanika i njihova udruženost sa hsCRP i HbA1c</i>	44
<b>Tabela 16.</b>	<i>Krvni pritisak i puls u ispitanika i njihova udruženost sa hsCRP i HbA1c</i>	45
<b>Tabela 17.</b>	<i>Antropometrijski parametri i njihova udruženost sa hsCRP i HbA1c</i>	46
<b>Tabela 18.</b>	<i>Glikemija i lipidski faktori kardiovaskularnog rizika i njihova udruženost sa hsCRP i HbA1c</i>	47
<b>Tabela 19.</b>	<i>Inflamatorni i drugi biohemijski parametri i njihova udruženost sa hsCRP i HbA1c</i>	48
<b>Tabela 20.</b>	<i>Statistički značajne korelacije hsCRP u ispitanika bez T2D</i>	49
<b>Tabela 21.</b>	<i>Statistički značajne korelacije hsCRP u ispitanika sa T2D</i>	49

<b>Tabela 22.</b>	<i>Statistički značajne korelacije hsCRP u ispitanika bez KVB</i>	50
<b>Tabela 23.</b>	<i>Statistički značajne korelacije hsCRP u ispitanika sa KVB</i>	51
<b>Tabela 24.</b>	<i>Statistički značajne korelacije hsCRP u ispitanika bez MetS</i>	52
<b>Tabela 25.</b>	<i>Statistički značajne korelacije hsCRP u ispitanika sa MetS</i>	52
<b>Tabela 26.</b>	<i>Broj i prosečna starost ispitanika po grupama</i>	53
<b>Tabela 27.</b>	<i>Statistički značajne razlike prosečne starosti ispitanika po grupama</i>	54
<b>Tabela 28.</b>	<i>Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama prema broju ADL koje nisu u stanju da obave ni uz tuđu pomoć</i>	55
<b>Tabela 29.</b>	<i>Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama prema broju IADL koje nisu u stanju da obave ni uz tuđu pomoć</i>	56
<b>Tabela 30.</b>	<i>Charlsonov indeks komorbiditeta prilagođen za težinu bolesti (CWCI) u ispitivanim grupama</i>	57
<b>Tabela 31.</b>	<i>Prosečne vrednosti krvnog pritiska i pulsa po grupama</i>	59
<b>Tabela 32.</b>	<i>Prosečne vrednosti antropometrijskih parametara po grupama</i>	60
<b>Tabela 33.</b>	<i>Bonferroni značajnost po grupama i između grupa u antropometrijskim parametrima</i>	61
<b>Tabela 34.</b>	<i>Grupe ispitanika u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma</i>	62
<b>Tabela 35.</b>	<i>Prosečne vrednosti lipida kod ispitanika po grupama</i>	63
<b>Tabela 36.</b>	<i>Bonferroni značajnost u nivou triglicerida po grupama i između grupa</i>	64
<b>Tabela 37.</b>	<i>Aterogeni indeksi po grupama</i>	64
<b>Tabela 38.</b>	<i>Bonferroni značajnost po grupama i između grupa u nivou TG/HDL-h</i>	65
<b>Tabela 39.</b>	<i>Prosečne vrednosti parametara metaboličke kontrole po grupama</i>	66
<b>Tabela 40.</b>	<i>Prosečne vrednosti parametara inflamacije po grupama</i>	68
<b>Tabela 41.</b>	<i>Kliničke karakteristike ispitanika i njihova udruženost sa hsCRP po grupama</i>	69
<b>Tabela 42.</b>	<i>Krvni pritisak i puls u ispitanika po grupama i njihova udruženost sa hsCRP</i>	70
<b>Tabela 43.</b>	<i>Antropometrijski parametri i njihova udruženost sa hsCRP u ispitivanim grupama</i>	71
<b>Tabela 44.</b>	<i>Glikemija, HbA1c i lipidski faktori kardiovaskularnog rizika i njihova udruženost sa hsCRP po grupama ispitanika</i>	72

<b>Tabela 45.</b>	<i>Lipidski indeksi kao faktori kardiovaskularnog rizika i njihova udruženost sa hsCRP po grupama ispitanika</i>	73
<b>Tabela 46.</b>	<i>Inflamatorni i drugi biohemijski parametri i njihova udruženost sa hsCRP po grupama ispitanika</i>	74
<b>Tabela 47.</b>	<i>Mortalitet po grupama</i>	75
<b>Tabela 48.</b>	<i>Statistički značajne razlike u preživljavanju između grupa</i>	76
<b>Tabela 49.</b>	<i>Statistički značajni univarijantni i multivarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u svih ispitanika</i>	77
<b>Tabela 50.</b>	<i>Prediktori kardiovaskularnog mortaliteta unutar grupa A,B,C i D</i>	79
<b>Tabela 51.</b>	<i>Statistički značajni multivarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta</i>	80
<b>Tabela 52.</b>	<i>Finalni model baziran na pet značajnih multivarijantnih prediktora kardiovaskularnog mortaliteta prema Cox-ovoj regresionoj analizi</i>	81
<b>Tabela 53.</b>	<i>Uticaj broja prisutnih komponenti IMRIS skora na preživljavanje u ispitanika</i>	82
<b>Tabela 54.</b>	<i>Prethodna KVB, hsCRP i IMRIS skor kao univarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta</i>	84
<b>Tabela 55.</b>	<i>Prethodna KVB i hsCRP kao multivarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika</i>	84
<b>Tabela 56.</b>	<i>Prethodna KVB, hsCRP i IMRIS skor kao multivarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika</i>	85
<b>Tabela 57.</b>	<i>IMRIS skor i hsCRP kao prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika</i>	85
<b>Tabela 58.</b>	<i>HsCRP kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika</i>	85
<b>Tabela 59.</b>	<i>IMRIS skor kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika</i>	86
<b>Tabela 60.</b>	<i>HsCRP i IMRIS skor kao prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u grupama sa i bez KVB</i>	88
<b>Tabela 61.</b>	<i>Kardiovaskularni mortalitet u ispitanika sa i bez T2D , zavisno od prisustva inflamacije</i>	88
<b>Tabela 62.</b>	<i>Kardiovaskularni mortalitet u ispitanika sa i bez T2D , zavisno od vrednosti IMRIS skora</i>	89
<b>Tabela 63.</b>	<i>HsCRP i IMRIS skor kao prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u grupama sa i bez T2D</i>	89
<b>Tabela 64.</b>	<i>HsCRP i IMRIS skor kao prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u grupama sa i bez T2D na osnovu Cox-ovog regresionog modela</i>	90

<b>Tabela 65.</b>	<i>HsCRP kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta unutar grupa A,B,C i D</i>	91
<b>Tabela 66.</b>	<i>IMRIS skor kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta unutar grupa A,B,C i D</i>	91
<b>Tabela 67.</b>	<i>Hs CRP kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta po grupama ispitanika</i>	92
<b>Tabela 68.</b>	<i>IMRIS skor kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta po grupama ispitanika</i>	93
<b>Tabela 69.</b>	<i>HsCRP i IMRIS skor kao prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u grupama ispitanika</i>	94
<b>Tabela 70.</b>	<i>Multivarijantni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u kontrolnoj grupi ispitanika prema Cox-ovoj regresionoj analizi</i>	104
<b>Tabela 71.</b>	<i>Kardiovaskularni mortalitet u grupi D zavisno od nivoa HDL- holesterola</i>	104
<b>Tabela 72.</b>	<i>HsCRP kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u grupama sa i bez MetS</i>	107
<b>Tabela 73.</b>	<i>Kardiovaskularni mortalitet u ispitanika sa i bez MetS , zavisno od prisustva inflamacije</i>	107
<b>Tabela 74.</b>	<i>IMRIS skor kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u grupama sa i bez MetS</i>	110
<b>Tabela 75.</b>	<i>Kardiovaskularni mortalitet u ispitanika sa i bez MetS , zavisno od vrednosti IMRIS skora</i>	110
<b>Tabela 76.</b>	<i>HsCRP i IMRIS skor kao prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u grupama zavisno od metaboličke kontrole dijabetesa (Log Rank test)</i>	113
<b>Tabela 77.</b>	<i>HsCRP i IMRIS kao prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u ispitanika sa T2D, zavisno od metaboličke kontrole dijabetesa (Cox-ova regresiona analiza)</i>	114

## **Grafikoni**

<b>Grafikon 1.</b>	<i>Struktura ispitanika po polu</i>	32
<b>Grafikon 2.</b>	<i>Struktura ispitanika po kategorijama starosti</i>	33
<b>Grafikon 3.</b>	<i>Prisustvo navike pušenja u ispitanika</i>	39
<b>Grafikon 4.</b>	<i>Polna struktura ispitanika po grupama</i>	54
<b>Grafikon 5.</b>	<i>Navika pušenja u ispitivanim grupama</i>	58

<b>Grafikon 6.</b>	<i>Terapijski režimi u ispitanika sa dijabetesom</i>	66
<b>Grafikon 7.</b>	<i>Metabolička kontrola u naših pacijenata A) strožija kontrola, B) manje strogi kriterijumi</i>	67
<b>Grafikon 8.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja po grupama</i>	75
<b>Grafikon 9.</b>	<i>ROC krive za značajne multivarijantne prediktore kardiovaskularnog mortaliteta</i>	81
<b>Grafikon 10.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u ukupnom broju ispitanika zavisno od broja prisutnih komponenti IMRIS skora</i>	82
<b>Grafikon 11.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u ukupnom broju ispitanika zavisno od hsCRP</i>	86
<b>Grafikon 12.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u ukupnom broju ispitanika zavisno od IMRIS skora</i>	87
<b>Grafikon 13.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi A zavisno od vrednosti hsCRP</i>	95
<b>Grafikon 14.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi A zavisno od vrednosti IMRIS skora</i>	96
<b>Grafikon 15.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi B zavisno od vrednosti hsCRP</i>	97
<b>Grafikon 16.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi B zavisno od vrednosti IMRIS skora</i>	98
<b>Grafikon 17.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi C zavisno od vrednosti hsCRP</i>	99
<b>Grafikon 18.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi C zavisno od vrednosti IMRIS skora</i>	100
<b>Grafikon 19.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi D zavisno od vrednosti hsCRP</i>	101
<b>Grafikon 20.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi D zavisno od vrednosti IMRIS skora</i>	102
<b>Grafikon 21.</b>	<i>ROC kriva za HDL – holesterol kao nezavisni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u kontrolnoj grupi ispitanika</i>	103
<b>Grafikon 22.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u kontrolnoj grupi ispitanika zavisno od nivoa HDL-holesterola</i>	105
<b>Grafikon 23.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u svih ispitanika zavisno od prisustva MetS</i>	106
<b>Grafikon 24.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika bez MetS zavisno od nivoa hsCRP</i>	108
<b>Grafikon 25.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika sa MetS</i>	109

	<i>zavisno od nivoa hsCRP</i>	
<b>Grafikon 26.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika bez MetS zavisno od vrednosti IMRIS skora</i>	111
<b>Grafikon 27.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika sa MetS zavisno od vrednosti IMRIS skora</i>	112
<b>Grafikon 28.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika sa T2D i HbA1c&lt;7% zavisno od vrednosti hsCRP</i>	115
<b>Grafikon 29.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika sa T2D i HbA1c&lt;7% zavisno od vrednosti IMRIS skora</i>	116
<b>Grafikon 30.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika sa T2D i HbA1c&lt;8% zavisno od vrednosti hsCRP</i>	117
<b>Grafikon 31.</b>	<i>Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika sa T2D i HbA1c&lt;8% zavisno od vrednosti IMRIS skora</i>	118

## Figure

<b>Figura 1.</b>	<i>Molekulska struktura i morfologija humanog CRP : Vrpčasti dijagram kristalne strukture koji pokazuje lecitinske omče i po dva atoma kalcijuma na ligand-vezujućim mestima svakog protomera</i>	12
<b>Figura 2.</b>	<i>Uloga inflamacije u ranoj aterogenezi</i>	15
<b>Figura 3.</b>	<i>Uloga CRP u aterogenezi</i>	18
<b>Figura 4.</b>	<i>Depoziti CRP u aterosklerotskom plaku</i>	20
<b>Figura 5.</b>	<i>Uloge CRP značajne za proces ateroskleroze</i>	25
<b>Figura 6.</b>	<i>Novi skor sistem za identifikovanje starih osoba u visokom riziku za kardiovaskularni mortalitet – IMRIS (inflammatory-malnutrition-renal involved score) –inflamatorno - malnutricijski - risk skor</i>	83

# 1. UVOD

## 1.1. Starost i starenje

### 1.1.1. Starenje, demografski podaci

Prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO), precizno definisanje godina života od kojih se ljudi mogu svrstavati u grupaciju starih je u velikoj meri arbitrarno pa tako često zavisi i od starosne granice nakon koje radno sposobno stanovništvo ostvaruje pravo na penzionisanje (1). Većina razvijenih zemalja prihvata da ljudi starosti 65 i više godina spadaju u kategoriju starih, dok su oni stari 80 i više godina u grupi takozvanih starih starih (2,3).

SZO upozorava da svetska populacija rapidno stari. Pri tome, iako se razvijene zemlje već suočavaju sa ovim izazovom, najnoviji podaci pokazuju da 70% starih živi u srednje i slabo razvijenim zemljama u kojima se i nadalje očekuje ubrzaniji trend starenja opšte populacije (4). S druge strane, razvijene zemlje očekuje sve veći porast populacije najstarijih starih, tj. starih 80 i više godina. Žene preovlađuju u ovoj dobnoj grupi u praktično svim zemljama i to u odnosu 2:1 prema broju muškaraca (4).

Prosečna starost stanovnika Srbije u 2009.god. bila je 41,2 godina (muškarci 39,9 godina, a žene 42,5 godina). Ukupan indeks starenja stanovništva\* (\*ukoliko je indeks starenja stanovništva veći od 40 indeksnih poena ukazuje da je stanovništvo staro) u istom periodu bio je 108,6; tj. 91,7 indeksnih poena za muškarce i 126,4 za žene (5).

Prema popisu stanovnika Srbije iz 2002.godine, od ukupnog broja 16,7% stanovnika je bilo starosti 65 godina i više (42,2% muškaraca i 57,8% žena). Među muškarcima 14,5% je bilo staro 65 i više godina, dok je 18,7% žena bilo u ovoj starosnoj grupi (5). U razdoblju od 2002. do 2011. godine, broj stanovnika Srbije se smanjio za oko 241 hiljadu, prosečna godišnja stopa rasta iznosila je -3,3 na 1000 stanovnika. Prosečna starost stanovništva Republike Srbije porasla je od 40,2 godina (2002) na 41,6 (2011). Prosečan životni vek muškog i ženskog stanovništva u Republici Srbiji produžen je u poslednjih deset godina za blizu dve godine (sa 69,7 na 71,6 godine kod muškaraca, a sa 75,0 na 76,8 godina kod žena (6). Prema najnovijem popisu (2011), procenat odraslog

stanovništva starosti 60 i više godina u Republici Srbiji iznosi 24.7%, a starih 65 i više godina 17,4% (7).

Osnovna odlika kretanja projektovanog stanovništva Republike Srbije 2002.-2032. godine jeste odvijanje procesa depopulacije. Stanovništvo bi demografski ostarilo, tako da bi se za trideset godina udeo osoba starijih od 65 godina povećao sa 17% na 22%. Na kraju projektovanog perioda skoro svaki četvrti stanovnik bio bi stariji od 65 godina, a stopa demografske zavisnosti starijeg stanovništva tokom projektovanog razdoblja porasla bi sa 25 posto na 33% (6).

Iz navedenog možemo zaključiti da populacija starih predstavlja rastući segment opšte populacije i to ne samo u svetu, već i kod nas, pa su potrebna i medicinska istraživanja koja će biti sprovedena u ovoj dobnoj grupi. Nije dobro vršiti procenu na osnovu istraživanja sprovedenih u sredovečnih muškaraca i žena jer su se ovakve aproksimacije pokazale naučno neutemeljenim.

### **1.1.2. Definicije starenja**

Starenje se obično definiše kao akumulacija različitih štetnih promena koje se dešavaju u ćelijama i tkivima tokom godina života, a koje su odgovorne za povećan rizik od bolesti i smrti (8). Zapažanje da većina životinja koje žive u prirodnom okruženju retko doživi starost, već umire ranije od bolesti, gladi ili postane plen jačih životinja (9), sugeriše da je starenje fenomen jedinstven za ljudsku vrstu (10). Drugim rečima, starenje je tekovina civilizacije i razvoja biomedicinskih nauka i tehnologija, što za neposrednu posledicu ima sve veći broj starijih ljudi u razvijenim zemljama (11).

Očekivana dužina života je definisana kao prosečan ukupan broj godina života. Očekivana dužina života se značajno povećala (oko 27 godina tokom prošlog veka) u razvijenim zemljama. Ovo je nastalo kao posledica efikasne prevencije (higijena, zdravstvena prosvetćenost) i lečenja infektivnih (antibiotici, vakcine) i drugih bolesti. S druge strane, maksimalna dužina života za ljudsku jedinku nije se znatno promenila tokom proteklih 100 000 godina i iznosi oko 125 godina (12).

Važno je istaći da starenje nije bolest. Na osnovu ove pretpostavke, Hayflick je procenio da bi potencijalno lečenje od vodećih uzroka smrti u starijem životnom dobu (kardiovaskularnih bolesti, šloga, karcinoma) vodilo samo 15-godišnjem produženju



očekivane dužive života (10). Dakle, čak ni u ovom hipotetičkom stanju, mi nećemo postati besmrtni, već ćemo moći da iskusimo kako izgleda kada se smrt javlja u odsustvu bolesti. Pošto starenje predstavlja smanjenu sposobnost održavanja homeostatske ravnoteže i adaptacije na stres, a povećanu incidencu patoloških procesa, to je smrt krajnja posledica starenja (12). Na ovom stadijumu razvoja nauke nismo u mogućnosti da produžimo maksimalnu dužinu života i dostignemo, vekovima priželjkivanu, besmrtnost, ali smo u obavezi da preveniramo i lečimo patološke procese povezane sa procesom starenja (13).

### **1.1.3. Inflamacija i druge teorije starenja**

Glavne teorije starenja (na pr. Teorija slobodnih radikala (8), imunološka teorija (14), teorija inflamacije (15), teorija mitohondrija (16) su sve specifične za određeni uzrok starenja i daju korisne i značajne uvide u starenjem uzrokovane fiziološke promene. Ipak, globalni pogled je potreban kada se raspravlja o procesu koji je još uvek nejasan u nekim svojim aspektima (9). U tom smislu, traganje za jednim uzrokom starenja je u današnje vreme zamenjeno sagledavanjem starenja kao izuzetno kompleksnog, multifaktorijalnog procesa (17). U suštini, najverovatnije je da nekoliko procesa istovremeno deluje na različitim nivoima funkcionalne organizacije (18). Dakle, različite teorije starenja ne treba posmatrati kao međusobno isključive, već naprotiv, komplementarne u objašnjenju nekih ili svih karakteristika normalnog procesa starenja (17). Mi ćemo se ukratko osvrnuti na, za naše istraživanje značajnu, ulogu inflamacije u procesu starenja, koja je definisana kroz inflamatornu teoriju starenja.

I pored toga što je dokazano da je proces inflamacije uključen u nekoliko subkliničkih stanja (kao npr. ateroskleroza, diabetes, demencija), značaj inflamacije u procesu starenja je prepoznat u skorije vreme (15). Ipak, inflamacija se sve više smatra kamenom temeljcem mehanizma na kome se zasniva proces starenja, tako da je čak generisan neologizam „inflamatorno starenje“ („inflamm-aging“) (14).

Inflamacija je normalni mehanizam odbrane organizma na fiziološke i nefiziološke stresore. Akutni kao i hronični inflamatorni odgovor se sastoje iz nekoliko faza, kontrolisanih od strane humoralnih i celularnih stimulusa: 1) intracelularna aktivacija; 2)

proinflatorne ćelije u tkivu; 3) povećanje vaskularne permeabilnosti; 4) oštećenje tkiva i ćelijska smrt (15).

Postoje hipoteze o postojanju individualnog praga sposobnosti da se organizam izbori sa stresom. Ukoliko godinama starosti uslovljena inflamacija (ili inflamatorno starenje) pređe taj prag, javlja se prelazak sa uspešnog ka neuspešnom starenju.

Iako ističemo povezanost inflamacije i starenja, neophodno je uočiti povezanost ovog mehanizma sa drugim teorijama starenja. U suštini, bliska veza između inflamacije i oksidativnog oštećenja je dobro poznata u literaturi (19). Bazično, reaktivne kiseonične grupe (ROS, reactive oxygen species) i reaktivni azotne grupe (reactive nitrogen species) su u velikoj meri uključeni u proces inflamacije. Hiperprodukcija i nekontrolisano oslobađanje reaktivnih grupa su glavni uzročni faktor u tkivnoj inflamaciji.

S druge strane, postoji povezanost hronične inflamacije i teorije starenja koja uključuje teoriju imunosti, ili mrežnu teoriju (14) prema kojoj se pretpostavlja da je starenje indirektno kontrolisano mrežom ćelijskih i molekularnih odbrambenih mehanizama. Glavni delovi ove mreže sastoje se od enzima popravke DNK, aktiviranja poli (ADP-ribozomalnih) polimeraza, enzimskih i neenzimskih sistema antioksidanata (kao superoksid dizmutaze, katalaze, glutation peroksidaze), produkcije proteina toplotnog udara (heat shock proteins) (18). Ovi mehanizmi ograničavaju negativne efekte različitih fizičkih, hemijskih i bioloških stresora. Efikasnost ove mreže je genetski kontrolisana i razlikuje se između različitih vrsta i individua, čime se objašnjava zapažena razlika u dužini života. Konkretno, Franceschi identifikuje makrofage kao primarne modulatore začaranog kruga koji postoji između urođene imunosti, inflamacije i stresa. Aktivacija makrofaga koja nastaje kao posledica hroničnog stresa je moguće potencijalno objašnjenje subkliničkog inflamatornog statusa koje karakteriše starije osobe i karakteriše proces starenja. Limfociti su takođe zahvaćeni stalnim godinama života uslovljenim antigenim stresom, što rezultuje u hroničnoj stimulaciji odgovornoj za ekspanziju memorijskih ćelija, smanjenje (čak iscrpljenje) naivnih ćelija i smanjenje T-ćelijskog repertoara. Podrška ove teorije i značaja sistema imunosti u determinisanju starenja je dokaz visoke incidence tumora i veće sklonosti ka infekcijama u starih. Sugerisano je da ostarele osobe koje zadržavaju svoje imune funkcije na izuzetno visokom nivou imaju duži životni vek (20).

## **1.2. Dijabetes tip 2 u starih, morbiditet i mortalitet**

Dijabetes (diabetes mellitus, šećerna bolest), predstavlja heterogenu grupu metaboličkih bolesti koju karakteriše hiperglikemija kao posledica defekta u sekreciji insulina, insulinskoj aktivnosti ili u obe ove funkcije (21). Dijabetes je jedno od najčešćih hroničnih nezaraznih oboljenja i predstavlja veliki javno- zdravstveni problem (22). Svetska zdravstvena organizacija (World Health Organization – WHO) i Međunarodna federacija za dijabetes (International Diabetes Federation – IDF) procenjuju da je 2012. godine u svetu od dijabetesa bolovalo 371 milion ljudi, a da će se broj obolelih od dijabetesa do 2030. godine povećati na 552 miliona. Iako se najviše stope incidencije registruju u razvijenim zemljama, najveći porast broja obolelih očekuje se u zemljama u razvoju, gde spada i naša zemlja (23).

Na osnovu podataka Međunarodne federacije za proučavanje dijabetesa (International Diabetes Federation-IDF) prevalenca dijabetesa u Republici Srbiji u 2012. godini iznosi 9.38%. Prema projekcijama za 2030. godinu očekuje se da će u Republici Srbiji broj obolelih porasti sa sadašnjih 673.760 osoba na 752 040, sa prevalencom od 10.52% i sa brojem osoba starosti 60-79 godina koje imaju dijabetes od 388 550 (23).

Istraživanja sprovedena u Evropi (DECODE Study Group, 2003.) pokazala su da svega 30% osoba starijih od 70 godina ima normalnu glikoregulaciju. Ostalih 70% čine osobe u kojih je dijagnostikovano dijabetes (20%), osobe sa poremećenom tolerancijom glikoze (IGT) ili povećanom glikozom našte (IFG) (30%) i čak 20% osoba koje imaju dijabetes, ali im ta bolest još uvek nije dijagnostikovana. Ovakva istraživanja stavljaju terapiju dijabetesa u fokus interesovanja lekara koji se bave lečenjem osoba starijih od 65 godina. (24)

U Srbiji, kao i u razvijenim zemljama sveta, dijabetes je peti uzrok opterećenja bolešću (25). Broj osoba sa tipom 2 dijabetesa je mnogostruko veći (95%) u odnosu na osobe sa tipom 1 dijabetesa (23). Pri tom, prema procenama domaćih eksperata i na osnovu rezultata međunarodnih studija, najmanje polovina osoba sa tipom 2 dijabetesa nema postavljenu dijagnozu i ne zna za svoju bolest (26-28). Uzrasno specifične stope stope incidencije dijabetesa tip 2 eksponencijalno rastu sa godinama starosti i gotovo su 100 puta veće u poznim godinama u odnosu na rano detinjstvo. (22) Procenjuje se da je gotovo polovina obolelih od tip 2 dijabetesa starija od 65 godina (29). Kod starijih osoba

tip 2 dijabetesa otkriva se relativno kasno, kada su već prisutne brojne kardiovaskularne komplikacije (30).

Dijabetes se nalazi među pet vodećih uzroka smrti u većini zemalja u svetu (23). U strukturi svih uzroka smrti, u Srbiji je 1997.god. dijabetes bio peti, a 2007.godine četvrti vodeći uzrok smrtnosti (22). U posmatranom periodu u Srbiji se beleži porast standardizovanih stopa mortaliteta od šećerne bolesti i one su bile dvostruko veće u odnosu na zemlje Evropske unije (28). Takođe, u ovom periodu u Srbiji, više stope smrtnosti od dijabetesa u 2007. u odnosu na 1997.godinu bile su kod osoba starih 75 godina i starijih (22). U 2011. godini, Srbija je na osnovu standardizovane stope mortaliteta od 17,1 na 100.000 stanovnika, pripadala grupi evropskih zemalja sa visokim stopama umiranja od ove bolesti (27, 30).

### **1.3. Kardiovaskularne bolesti u starih, morbiditet i mortalitet**

Prema istraživanju iz 2000.godine ukupno opterećenje bolešću u Srbiji bilo je najvećim delom uzrokovano ishemijskom bolešću srca (IBS) (MKB-10: I20-I25) (31). Opterećenje IBS je bilo veće kod muškaraca nego kod žena i raslo je sa godinama života kod osoba oba pola. Ovi podaci su u skladu sa podacima SZO, prema kojima više od 60% ukupnog opterećenja IBS potiče iz zemalja u razvoju (32). Značajni rezultati u redukciji umiranja i obolevanja od IBS u razvijenim zemljama sveta postignuti su merama primarne prevencije. Korist od primenjenih mera prisutna je u svim uzrasnim kategorijama stanovništva (31). Tako, na primer, prema podacima SZO, prestanak pušenja cigareta u dobi od 60-75 godina, smanjuje za 50% rizik od prerane smrti (33).

Opterećenje cerebrovaskularnim bolestima (CVB) (MKB-10: I60-I69) je u stalnom porastu, a prema procenama SZO u 2020.godini 80% ovog opterećenja će poticati iz zemalja u razvoju (32). Procenjuje se da godišnje u svetu približno 15 miliona osoba doživi šlog. Kod trećine je ishod letalan, a kod druge trećine ostaju trajne posledice, što dovodi do toga da ove osobe postaju zavisne od pomoći drugih (32). Kod 30% neophodna je pomoć u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, 20% zahteva pomoć van kuće, a 16% se institucionalno zbrinjava (34). Sve ovo narušava njihov kvalitet života.

U ukupnom opterećenju bolestima u Srbiji, opterećenje CVB je na drugom mestu. Kod žena je opterećenje CVB na prvom mestu, za razliku od muškaraca kod kojih je

opterećenje IBS izraženije. Stope DALY-ja (*DALY – Disability Adjusted Life Years*) za CVB i kod muškaraca i žena rastu sa uzrastom i imaju najviše vrednosti u uzrastu od 75 i više godina (25). U strukturi svih uzroka smrti u našoj zemlji u 2007. godini CVB su imale učešće od skoro 17%, a dnevno je od IBS umiralo 35 stanovnika Srbije (mada se, zbog nedostataka u šifriranju osnovnog uzroka smrti, pretpostavlja da je ovaj broj čak i veći (31).

### **1.3.1. Dijabetes kao faktor rizika za kardiovaskularne bolesti u starih**

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti u populaciji starih  $\geq 65$  godina (35). Sve se više pažnje poklanja prevenciji i uticaju na faktore rizika za kardiovaskularne bolesti. Među njima, izdvaja se dijabetes koji mnogi smatraju ekvivalentom kardiovaskularne bolesti (36). S druge strane, dijabetes tip 2 (T2D) je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta sa brojem obolelih koji dostiže pandemijske procenete (35).

Dijabetes udružen sa drugim kardiovaskularnim faktorima rizika u značajnoj meri utiče na pojavu kardiovaskularnih komplikacija, tako da 25% starih sa dijabetesom ima ishemijsku bolest srca, srčanu slabost 13% - 38%, šlog je preležalo 10-15%, a periferna arterijska bolest je prisutna u 25% (37). Pacijenti od oba tipa dijabetesa imaju povećan rizik od fatalnih kardiovaskularnih događaja. Dok oko 75% bolesnika sa T2D umire od makrovaskularnih komplikacija, ovo je slučaj u oko 35% pacijenata sa dijabetesom tip 1. Značajna razlika je moguće povezana sa insulinskom rezistencijom i  $\beta$  ćelijskom disfunkcijom, koje su u osnovi dijabetesa tip 2 (38,39). Dalje, u razvijenim zemljama glavni uzrok smrti u starih sa dijabetesom je kardiovaskularnog porekla (ishemijska bolest srca i šlog) (40). Najzad, udruženost dijabetesa, drugih faktora rizika, komorbiditeta i mortaliteta se širi i na stanje predijabetesa, poremećenu glikemiju naštinu, koja je veoma zastupljena u starih (41).

Iako je prevalencija tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika u starih ( $\geq 65$  god.) veoma visoka, ipak je ona u pacijenata sa dijabetesom iznad očekivane. Za pojedine faktore rizika nije toliko u pitanju njihova visoka prevalencija, već različit profil u bolesnika sa dijabetesom. To je slučaj sa holesterolom. Iako je prevalenca hiperholesterolemije slična onoj u nedijabetičara, bolesnici sa dijabetesom imaju u većoj

meri zastupljene male guste LDL čestice koje su izuzetno aterogene, a pokazuju i niže koncentracije HDL holesterola (42,43).

Pojedini autori smatraju da se sa praktičnog stanovišta može smatrati da svaka stara osoba sa dijabetesom ima već subkliničku kardiovaskularnu bolest (37). U kliničkim preporukama iz 2004.godine od strane European Diabetes Working Party for Older People preporučeno je da sve stare osobe inicijalno moraju imati urađenu procenu kardiovaskularnog rizika, pri čemu se napominje da ne postoje istraživanja u osoba  $\geq 75$  godina starosti, te se ista preporučuju (44). Postavlja se pitanje interrekcije više faktora rizika u istog bolesnika (na pr. gojaznost, hipertenzija, dislipidemija). Podaci iz Framinghamske studije ukazuju da efekat nije dodatni već se rizik multiplicira (45).

Cilj procene kardiovaskularnog rizika u opštoj populaciji je da se utvrdi rizik pojave kliničke kardiovaskularne bolesti tokom sledećih 10 godina,(46) dok u populaciji starih postoji još jedan cilj: otkriti one sa rizikom buduće posledične funkcionalne nesposobnosti (47).

### **1.3.2. Hronična inflamacija kao faktor rizika za kardiovaskularne bolesti u starih**

Tokom prethodne dve decenije sve više se smatra da imuni sistem ima odlučujuću ulogu na svakom nivou procesa ateroskleroze od početne lezije do rupture aterosklerotičnog plaka (48). Uloga imunog sistema je toliko bitna da se sada ateroskleroza smatra primarno inflamatornim fenomenom (49). Inflamatorni model je koristan u interpretaciji velike količine epidemioloških podataka i objašnjava zašto serumski nivo proteina kao što su ceruloplasmin, fibrinogen i albumin su povezani sa kardiovaskularnim rizikom (50,51). Ovi proteini su svi reaktanti akutne faze, što znači da se menjaju na karakterističan način tokom akutne povrede i infekcije (52). Tokom akutne infekcije neki reaktanti (C-reaktivni protein (CRP), serum amiloid A (SAA)) mogu se povećati nekoliko stotina puta, dok drugi, kao albumin, menjaju se manje dramatično. Epidemiološko istraživanje u populaciji sredovečnih unapredilo je razumevanje u ovoj oblasti pokazujući da čak promene u CRP i drugim proteinima akutne faze unutar tzv. normalnih referentnih vrednosti ukazuju na one sa visokim i one sa niskim rizikom od ateroskleroze (53-56).

Američko Udruženje kardiologa (American Heart Association-AHA) i Centar za kontrolu bolesti (Center for Disease Control-CDC) dali su 2003. godine preporuke kako inflamatorni markeri treba da se koriste zajedno sa drugima u proceni kardiovaskularnog (KV) rizika (57). Izveštaj je fokusiran na CRP zbog raspoloživosti i standardizovanih metoda određivanja kao i velikog broja dostupnih podataka. Merenje CRP može doprineti u predviđanju koronarnih događaja, pa iako su preporuke protiv testiranja celokupne populacije, CRP može biti od koristi u onih sa 10-godišnjim apsolutnim rizikom za IBS od 10%-20% (57). Ove preporuke imaju značajne implikacije na populaciju starih. Uticaj starosti na rezultate Framingham risk skora implicira da praktično svi muškarci i skoro sve žene preko 65 godina starosti imaju 10-godišnji CHD rizik od minimum 10%, tako da bi se preporuke skrininga odnosile na većinu starih osoba (58). Treba notirati da skoro nijedan dokaz na kome se baziraju date preporuke ne potiče iz populacije starih.

Ekstrapolacija iz sredovečnih ka starima je problematična iz više razloga :

1. Prediktivna sposobnost standardnih faktora rizika menja se u populaciji starih. Na pr., totalni holesterol i LDL su slabiji prediktori budućih događaja u populaciji starih (59,60) Čak je u nekim populacijama starih nizak holesterol udružen sa povećanim rizikom (61,62). Zato postoji potreba za boljim markerima KV rizika u starih.
2. Stare osobe imaju u velikom broju subkliničku vaskularnu bolest. Prevalenca je čak 54% u Cardiovascular Health Study među starima 65 i više (63). Nije jasno da li je jačina udruženosti faktora rizika ista u onih sa subkliničkom bolesti.
3. Starije osobe više imaju prisutne komorbiditete koji su takođe povezani sa inflamacijom (64,65).
4. Najzad, spektrom kardiovaskularne patologije se može menjati sa starošću. U preglednom članku slučajeva iznenadne srčane smrti Burke i sar. Našli su dokaze akutne tromboze u mnogo većoj proporciji kod mlađih nego kod starijih (66).

Obzirom da je varljivo direktno primenjivanje rezultata sredovečnih na populaciju starih, značajno je istražiti dokaze koji povezuju markere inflamacije sa KV rizikom u starih 65 i više godina.

## **1.4. C-reaktivni protein kao marker hronične inflamacije u populaciji starih, veza sa kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom**

### **1.4.1. Proces inflamacije u starih**

Proces inflamacije je kompleksan i nepotpuno razjašnjen. Inflammatory odgovor počinje kada se inflamatorni citokini kao IL-1 i TNF- $\alpha$  oslobode iz oštećenog tkiva. Ovo dalje vodi oslobađanju IL-6, citokina koji je primarno odgovoran za indukovanje produkcije proteina akutne faze od strane jetre. Promene u sintezi proteina uključuju desetine proteina, uključujući veliki porast u sintezi i oslobađanju CRP, manje dramatičnom povećanju sinteze drugih proteina kao fibrinogena i inhibiciji sinteze drugih, kao što je albumin (67). Inflammatory proces je uključen u različita hronična stanja koja pogađaju populaciju starih: depresiju, paradentozu, plućne bolesti, osteoporozu, artritis i kognitivne poremećaje (68-71). Takođe, inflamatorni markeri u starih predviđaju ukupni Mt isto ili bolje nego što predviđaju Mt od KVB (72-74) Penninx i sar. su pokazali da IL-6, CRP i nivo TNF- $\alpha$  predviđaju početak funkcionalne zavisnosti čak i nakon isključenja svih pacijenata sa KVB bazalno ili interkurentnim KV događajima tokom perioda praćenja (75)

Postoje dvoumljenja oko toga jesu li inflamatorni markeri znaci aktivnog procesa aterosklerozne bolesti ili su uzročno povezani sa razvojem iste. Ovo je značajno zbog uticaja na razvoj i cilj terapije. Postoje snažni dokazi da je inflamatorni proces značajan u progresiji aterosklerotične bolesti i razvoju i rupturi plaka (76). Nije jasno da li nivo citokina izmeren u krvi potiče primarno iz same lezije ili doprinos iz drugih tkiva takođe ubrzava proces ateroskleroze. U miševa, davanje fizioloških nivoa IL-6 može ubrzati aterosklerozu (77).

U ljudi, autoimune bolesti udružene sa visokim nivoima citokina takođe su praćene sa povećanim rizikom od aterosklerotske bolesti (68-79). Hronične infektivna stanja kao paradentozu takođe ima povećan rizik od ateroskleroze (80-82).

S druge strane, podaci pokazuju snažniju udruženost sa događajima koji se dešavaju ubrzo nakon bazalnog merenja, nego sa kasnijim događajima, što sugerise da je nivo markera povišen kao znak patološkog procesa koji je u toku. Mnoge studije u starih



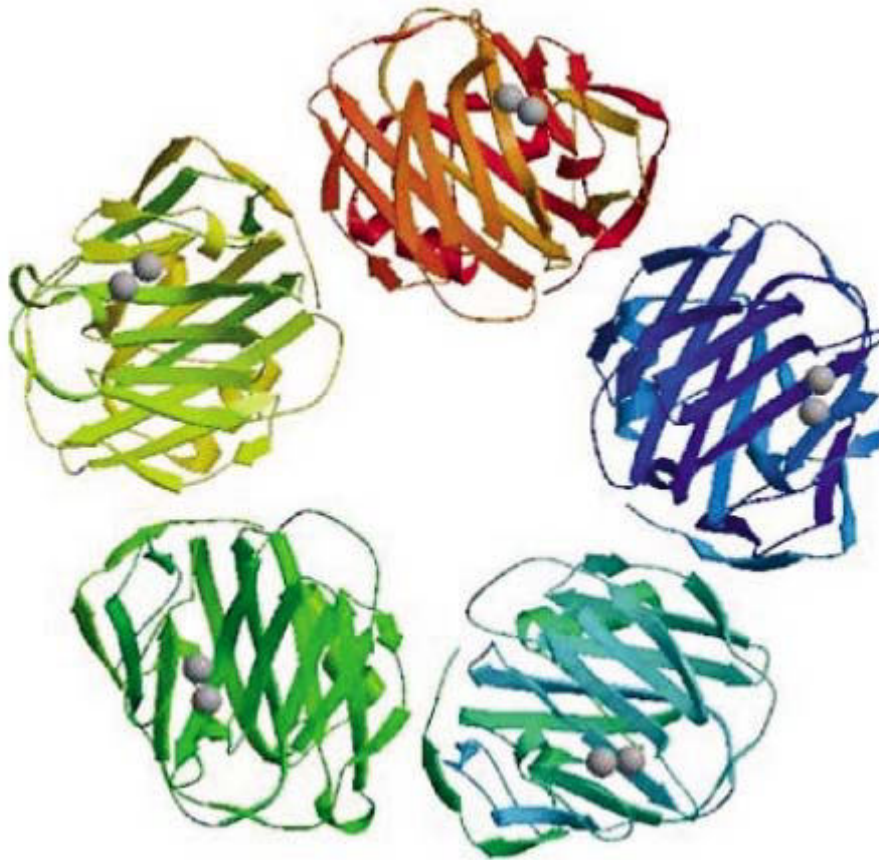
imaju kratak period praćenja da bi rešile ovo pitanje. Podaci u mlađih ukazuju na postojanje predikcije tokom dužeg niza godina (83).

#### **1.4.2. CRP- poreklo, struktura i biološka funkcija**

CRP, nazvan po svojoj sposobnosti da staloži telesni C-polisaharid *Streptococcus pneumoniae*, bio je prvi protein akutne faze koji je opisan i koji je izuzetno senzitivian sistemski marker inflamacije i tkivnog oštećenja (76). Odgovor akutne faze uključuje nespecifične fiziološke i biohemijske odgovore toplokrvnih životinja na skoro sve vrste tkivnih oštećenja, infekcije, inflamacije i maligne neoplazije. Sinteza velikog broja proteina je rapidno podignuta na viši nivo, posebno u hepatocitima, pod kontrolom citokina koji nastaju na mestu patološkog dešavanja. Drugi proteini akutne faze su inhibitori proteinaza i proteini komplementa, koagulacije i transportni, ali jedini koji pokazuje senzitivnost, brzinu odgovora i dinamski opseg komparabilan sa CRP je serumski amiloid A(SAA) (76).

CRP pripada pentraksinskoj familiji kalcijum zavisnih ligand vezujućih plazma proteina, čiji je drugi član kod ljudi serumska amiloid P komponenta (SAP). Pentraksinska familija, nazvana po svom izgledu pod elektronskim mikroskopom od Grčkog penta (pet) ragos (bobice), tokom evolucije je visoko konzervirana. Ipak postoje značajne varijacije u CRP između različitih vrsta, pa zato i oprezno treba vršiti ekstrapolaciju od animalnih modela ka ljudskim (76).

Molekul CRP (Mr 115,135) u ljudi se sastoji od pet identičnih neglikoziliranih polipeptidnih subjedinica (Mr23,027), koje se svaka sastoje od 206 amino kiselinskih ostataka. Protomeri su nekovalentno udruženi u prstenastu konfiguraciju sa cikličnom pentamernom simetrijom (84). (Figura 1) Svaki protomer ima karakterističan lecitinski navoj, koji se sastoji od dvoslojnog  $\beta$  lista sa spljoštenom želatinoznom topologijom. Ligand vezujuće mesto, koje se sastoji od omči sa dva kalcijumska jona vezana 4 Å razmaka od proteinske strane lanaca, je locirano na konkavnoj površini. Druga površina nosi jedan  $\alpha$ -heliks. (Figura 1)



*Figura 1.* Molekulska struktura i morfologija humanog CRP : Vrpčasti dijagram kristalne strukture koji pokazuje lecitinske omče i po dva atoma kalcijuma na ligand-vezujućim mestima svakog protomera (adaptirano iz Mark B. Pepys and Gideon M. Hirschfield. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest 2003; 111:1805–1812. doi:10.1172/JCI200318921.)

Ljudski CRP se vezuje sa najvećim afinitetom za fosfolipidske rezidue, ali se takođe vezuje za različite druge autologe i spoljne ligande i agregira ili precipitira ćelije, čestice ili molekularne strukture koje nose te ligande. Autologi ligandi obuhvataju native i modifikovane plazma lipoproteine, oštećene ćelijske membrane, veliki broj različitih fosfolipida i od njih zavisnih jedinjenja, male ribonukleoproteine jezgra, i apoptotične ćelije (85).

Spoljni ligandi uključuju različite konstituente mikroorganizama, kao što su kapsularne i telesne komponente bakterija, gljiva i parazita, kao i produkte biljaka. Kada agregira ili veže makromolekulske ligande, ljudski CRP je prepoznat od strane C1q i potencijalno aktivira klasični put aktivacije komplementa, privlačenjem C3, glavnog

adhezionog molekula sistema komplementa i kompleksa C5-C9 (86). Vezani CRP može takođe omogućavati drugo vezno mesto za faktor H i zato regulisati alternativni put pojačanjem i C5 konvertazama.

CRP-om posredovana aktivacija komplementa je ograničena na početnu fazu koja uključuje C1-C4 komponente i čini se da smanjuje količinu kasnije agresivne aktivacije komplementa putem ushodne regulacije ekspresije komplement-inhibitornih faktora od strane endotelnih ćelija. Kao posledica ovoga, CRP učestvuje u odbrani domaćina dok ograničava potencijalno oštećujuće efekte komponenti kasnije faze aktivacije komplementa, što konačno vodi hroničnoj inflamaciji (40).

CRP može doprinositi odbrani domaćina od infekcija, što je funkcija proinflamatornog medijatora, i učestvovati u fiziološkoj i patofiziološkoj obradi autologih konstituenata. Odsustvo poznatih deficita ili proteinskih polimorfizama humanog CRP, kao i filogenetska konzervacija njegove strukture kao i njegova ligand vezujuća specifičnost za fosfoholin i srodne supstance, sugeriše da ovaj protein mora imati značaj u preživljavanju. Mikrobne infekcije su glavna pokretačka snaga tokom evolucije i CRP ima mnogo osobina kompatibilnih sa ulogom u urođenoj imunosti. Dodatno, smanjen odgovor CRP u aktivnom sistemskom lupusu i značajna spontana antinuklearna autoimunost u miševa bez SAP su kompatibilni sa mogućnošću da funkcija pentraksina je da prevenira autoimunost (87).

Fosfoholin je komponenta mnogih prokariota i skoro univerzalno prisutan u eukariota (88), pa veliki broj prirodnih antitela, slično CRP, specifično prepoznaje fosfoholin. Kapacitet vezivanja ovih rezidua može zato biti značajan za odbranu domaćina i manipulaciju autologim konstituentima uključujući nekrotične i apoptotične ćelije (85,89)

Interesantno, spektar autologih liganda koje prepoznaje CRP se poklapa sa onim kod antifosfolipidnih antitela koja su udružena sa preranom kardiovaskularnom bolesti u autoimunim sindromima (76).

### 1.4.3. Uloga CRP u aterosklerozi

#### ➤ A) INICIJACIJA I RAZVOJ ATEROSKLEROTSKIH LEZIJA

Inflamacija učestvuje u aterosklerozi od početka pa na dalje (90). Masne pruge ne uzrokuju simptome i mogu ili progredirati u kompleksnije lezije ili involuisati. Masne pruge imaju fokalno povećanje koncentracije lipoproteina u regionu intime, gde se udružuju sa komponentama ekstracelularnog matriksa kao što su proteoglikani, usporavajući njihov uzlazak. Ove nakupine zadržanih lipoproteina unutar intime su izolovane od antioksidanata u plazmi i zato su podložni oksidativnim promenama (91,92). Oksidativno promenjene LDL partikule čine nedefinisane mešavine zato što i lipidi i proteini mogu proći oksidativnu modifikaciju. Činioci ovih modifikovanih lipoproteinskih partikula mogu indukovati inflamatorni odgovor (93).

Endotelne ćelije (EĆ) su normalno otporne na adheziju leukocita. Proinflamatorni stimuli, uključujući dijetu bogatu zasićenim mastima, hiperholesterolemiju, gojaznost, hiperglikemiju, insulinsku rezistenciju, hipertenziju i pušenje, predstavljaju okidače za endotelnu ekspresiju adhezionih molekula kao što su E-selectin i adhezioni molekul -1 (VCAM-1) (94), koji posreduju priljublivanje cirkulišućih monocita i limfocita (95). Interesantno, aterosklerotske lezije se često formiraju na bifurkacijama arterija, regionima koje karakteriše poremećen protok krvi, koji smanjuje aktivnost endotelnih ateroprotektivnih molekula kao što je azot monoksid i potpomaže regionalnu ekspresiju VCAM-1 (96).

Faktori hemotakse, što uključuje monocitni protein hemotakse-1 (monocyte chemoattractant protein-1), koje proizvode ćelije zida krvnog suda u odgovoru na modifikovane lipoproteine, upravljaju migracijom i dijapedezom adherentnih molekula (90). Ćelije monocita direktno reaguju sa humanim EĆ povećavajući stvaranje monocitne matriks metalproteinaze 9 (MMP-9) nekoliko puta, dozvoljavajući dalje infiltraciju leukocitima kroz zid endotela i njegovu bazalnu membranu. Unutar intime, monociti sazrevaju u makrofage pod uticajem faktora koji stimuliše stvaranje kolonija makrofaga (macrophage colony stimulating factor), koji je preterano ekspresivan na inflamiranoj intimi (90). Ovaj faktor stimulacije takođe stimuliše ekspresiju nekoliko receptora na makrofagima, članovima superfamilije obrazac prepoznavanja (pattern-recognition) receptora, tako da makrofagi potom „gutaju“ modifikovane lipoproteine endocitozom koja je posredovana receptorima. Akumulacija estara holesterola u citoplazmi pretvara makrofage u „penaste“ ćelije, što predstavlja prvu fazu u razvoju ateroskleroze.

Paralelno, makrofage proliferišu i uvećavaju inflamatorni odgovor kroz sekreciju nekoliko faktora rasta i citokina, uključujući faktor tumorske nekroze -  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) (TNF- $\alpha$ ) i interleukin (IL)-1 $\beta$ . Skorašnji dokazi podržavaju selektivno nakupljanje podgrupe proinflamatornih monocita u nastajućem ateromu u miševa (97,98). Sve ovo ukazuje na značaj inflamacije u ranoj aterogenezi. (Figura 2)

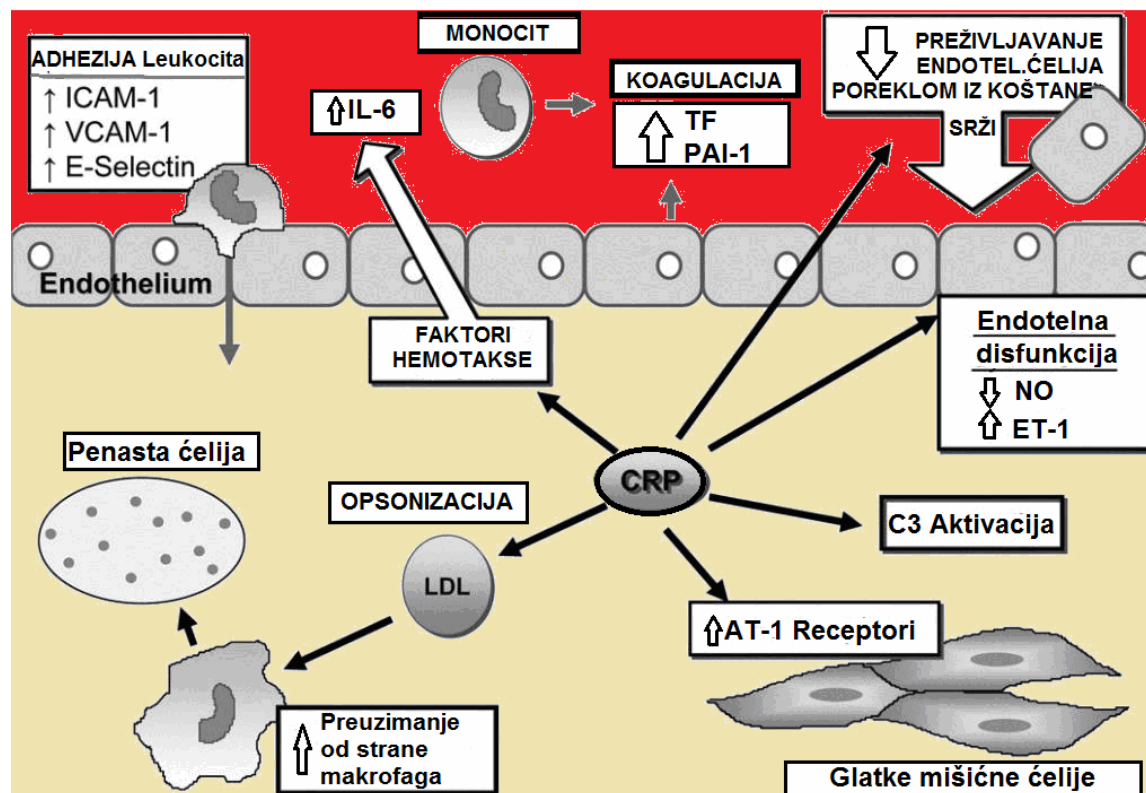


Figura 2 . Uloga inflamacije u ranoj aterogenezi

T-ćelije, koje predstavljaju adaptivnu polugu imunog odgovora, takođe imaju kritičnu ulogu u aterogenezi, ulazeći u lezije kao odgovor na protein 10 koji indukuje hemokine (chemokine-inducible protein-10), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) koji indukuje monokine i interferonom indukovani T-ćelijski  $\alpha$ -hemoatraktant. U lezijama dominira CD4+ subtip, koji prepoznaje antigene koji su predstavljeni kao fragmenti vezani za molekule glavnog histokompatibilnog kompleksa II. Interesantno, ljudske lezije sadrže CD4+ T ćelije reaktivne na antigene povezane sa bolešću koji su udruženi sa oksidisanim LDL (90). Aterosklerotske lezije sadrže citokine koji pomažu odgovor T-helper 1 ćelija, indukujući aktivirane T ćelije da diferentuju u T-helper 1 efektorske ćelije (99). Ove ćelije uvećavaju lokalnu inflamatornu aktivnost proizvodnjom proinflamatornih citokina, kao što su IFN- $\gamma$  i CD40 ligand (CD40L, CD154), koji značajno doprinose progresiji plaka (90).

## ➤ B) PROGRESIJA U KOMPLEKSNE ATEROSKLEROTSKE LEZIJE

Makrofagi i T ćelije infiltriraju aterosklerotsku leziju i nalaze se posebno u obodnim delovima, tamo gde aterom raste. Dok akumulacija „penastih“ ćelija karakteriše masne pruge, depoziti fibroznog tkiva predstavljaju uznapredovalu aterosklerotsku leziju. Glatke mišićne ćelije (GMĆ) sintetišu glavni deo ekstracelularnog matriksa, koji karakteriše ovu fazu evolucije plaka (100). U odgovoru na faktor rasta iz trombocita, koji oslobađaju aktivirani makrofagi i endotelne ćelije, i nemi rascep plaka koji vodi ka stvaranju klinički očiglednog zidnog tromba, GMĆ migriraju iz tunike medije u intimu kroz razgrađen ekstracelularni matriks, što su posredovali MMP-9 i druge proteinaze (90). U intimi, GMĆ proliferišu pod uticajem različitih faktora rasta i sekretuju proteine ekstracelularnog matriksa, uključujući intersticijalni kolagen, posebno u odgovoru na transformišući faktor rasta -  $\beta$  i faktor rasta iz trombocita. Ovaj proces uzrokuje da lezija evoluiru iz plaka bogatog lipidima u fibrozni i na kraju kalcifikovani plak koji može uzrokovati stenozu.

Ateromi kod ljudi eksprimuju IL-18 i povećanu koncentraciju njegove receptorske subjedinice IL-18R $\alpha/\beta$  (101). IL-18 se javlja uglavnom kao zrela 18-kD forma i kolokalizuje sa mononuklearnim fagocitima, dok EĆ, GMĆ i makrofagi svi eksprimuju IL-18R $\alpha/\beta$ . Značajno, prenos signala putem IL-18 pobuđuje ključne faktore uključene u aterogenezu, tj. adhezione molekule (VCAM-1), hemokine (IL-18), citokine (IL-6) i matriks metaloproteinaze (MMP-1/-9/-13). Dodatno, IL-18, posebno u kombinaciji sa IL-12, je početni induktor i regulator ekspresije IFN- $\gamma$ , glavnog proinflamatornog citokina tokom aterogeneze. IL-18 indukuje ekspresiju IFN- $\gamma$  ne samo u T ćelijama, već i u makrofagama i čak u GMĆ, pa tako aktivira parakrinim putem nekoliko proinflamatornih puteva tokom aterogeneze (90,101).

Neovaskularizacija, koja nastaje iz arterijskih vasa vasorum doprinosi progresiji lezije na više načina. Omogućava još jedan ulaz za prolaz leukocita u aterosklerotsku leziju. (102) Dodatno, ovi fragilni novonastali krvni sudovi mogu favorizovati hemoragiju unutar plaka koja omogućava mehanizam za prekid uvećanja aterosklerotske ploče. Lokalna hemoragija unutar plaka stvara trombin, koji aktivira EĆ, monocite/makrofage, GMĆ i trombocite. (103) Ove ćelije odgovaraju na trombin tako što stvaraju širok spektar inflamatornih medijatora, uključujući CD40L, RANTES (regulisan aktivacijom, sekretovan i eksprimovan od strane normalnih T ćelija) i faktor inhibicije migracije makrofaga. Ovi molekuli dalje pomažu formiranje lezije i favorizuju trombotske komplikacije ateroskleroze (90). Trombociti takođe igraju centralnu ulogu

u biologiji ateroskleroze putem stvaranja inflamatornih medijatora kao što su CD40L, mijeloidni protein-8/14 i faktor rasta iz trombocita, kao i putem usmeravanja inkorporacije leukocita u plak putem adhezije posredovane trombocitima. Ovi rezultati ukazuju na sinergizam između inflamacije i tromboze u patobiologiji aterotromboze (103).

CD40L igra značajnu ulogu u ovoj fazi aterogeneze. Svi glavni tipovi ćelija uključeni u aterokslerozu, uključujući EĆ, makrofage, T ćelije, GMĆ, i trombociti eksprimuju ovaj proinflamatorni citokin kao i njegov receptor, CD40. Vezivanje za CD40 je okidač za ekspresiju adhezionih molekula i sekreciju brojnih citokina i MMP-a uključenih u degradaciju ekstracelularnog matriksa (90). Značajno, CD40L ima protrombotski efekat, uključujući ekspresiju tkivnog faktora od strane EĆ (104), makrofaga, i GMĆ, koji potom započinje koagulacionu kaskadu, kada se izloži faktoru VII. Prema tome, inhibicija prenosa signala putem CD40 smanjuje otpočinjanje ateroskleroze u eksperimentalnim studijama, kao i njen razvoj (90). (*Figura 3*)



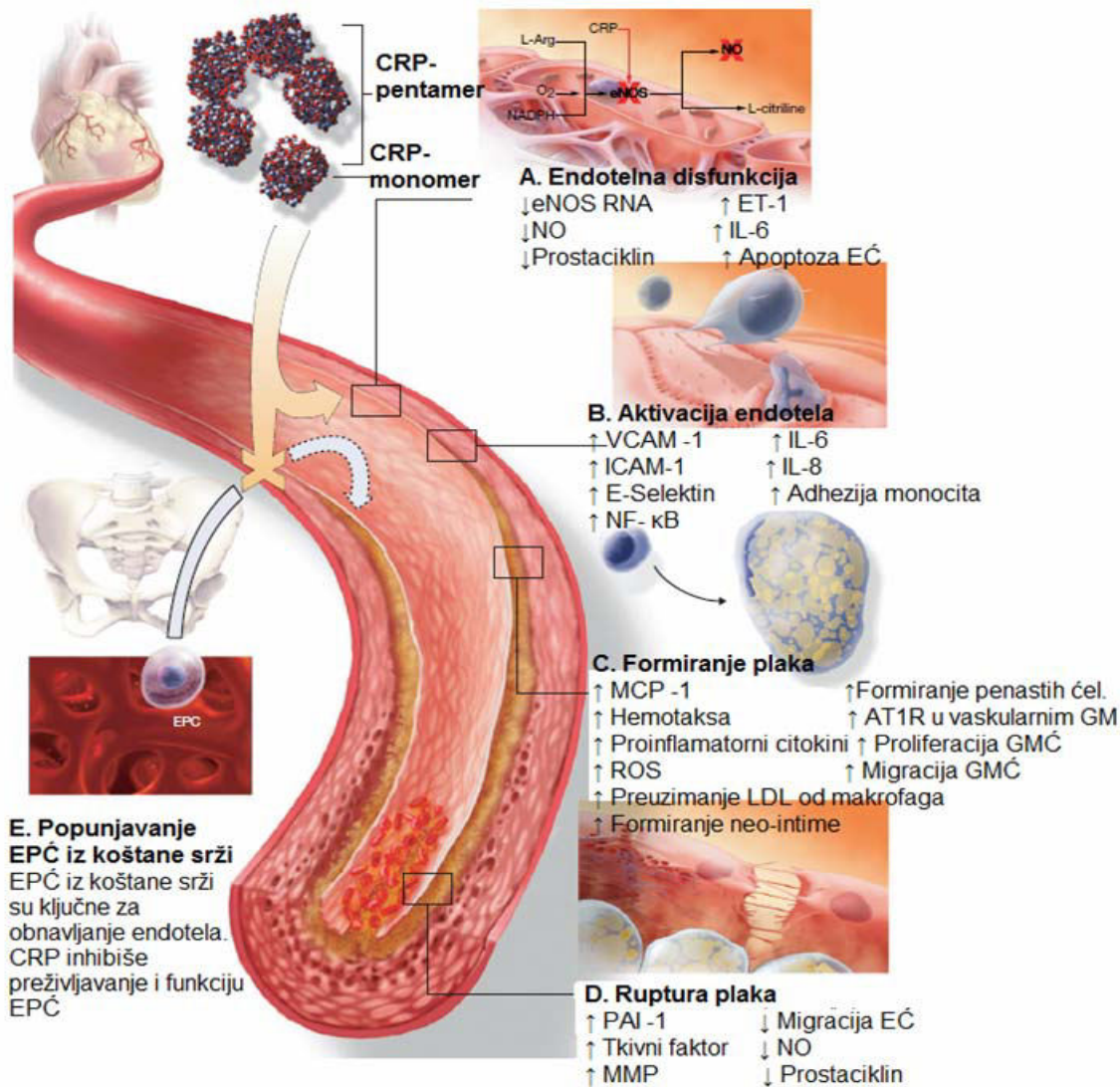


Figura 3. Uloga CRP u aterogenezi ( Adaptirano prema : Verma S, Szmitko PE, Ridker PM. C-reactive protein comes of age. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2005;2(1):29-36 )

AT1R, angiotenzin tip I receptor; CRP, C-reaktivni protein; eNOS, endotelna azot oksid sintetaza; EPC, endotelne progenitor ćelije; ET-1, endotelin-1; ICAM-1, intercelularni adhezioni molekul-1; IL-6, interleukin 6; IL-8, interleukin 8; MCP, monocitni protein hemotakse -1; MMP, matriks metaloproteinaze; NADPH, nicotinamid adenin dinukleotid fosfat; NFκB, nuklearni faktor κB; NO, azot monoksid; PAI-1, inhibitor aktivacije plazminogena tip I; ROS, reaktivne kiseonične grupe; GMC, glatke mišićne ćelije; VCAM-1, vaskularni ćelijski adhezioni molekul-1; GM, glatki mišići.



➤ **C) RUPTURA PLAKA I PATOGENEZA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA (AKS)**

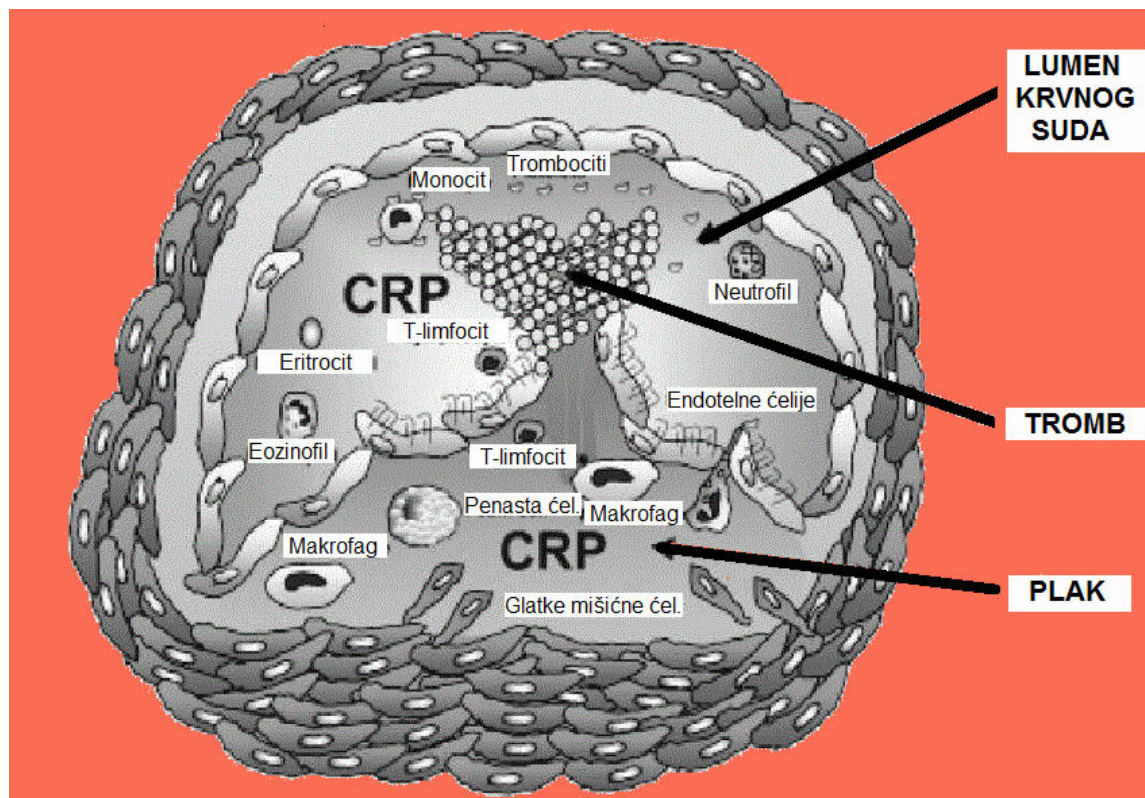
Ruptura plaka i sledstvena tromboza često uzrokuju najopasnije akutne komplikacije ateroskleroze. U mnogo slučajeva, glavna ateroskleroza ne uzrokuje suženje koronarnih arterija koje se može identifikovati (90). Takođe, čini se da aktivacija inflamacije, a ne stepen stenozе čine aterosklerotski plak sklon rupturi i ubrzavaju trombozu u sledstvenu tkivnu ishemiju (105). Uznapredovali kompleksni ateromi pokazuju manjak GMĆ na mestu ruptуре i mnoštvo makrofaga, ključnih histoloških karakteristika rupturiranih plakova koji su uzrokovali fatalnu koronarnu trombozu. Inflamacija može interferirati sa integritetom intersticijskog kolagena fibrozne kape stimulisanjem destrukcije postojećih kolagenih vlakana i blokiranjem nastajanja novog kolagena (90).

IFN- $\gamma$ , sekretovan od strane aktiviranih T-ćelija, inhibiše produkciju kolagena od strane GMĆ. T-limfociti takođe mogu doprineti kontroli razgradnje kolagena. CD40L takođe kao i IL-1 produkovan od strane T-ćelija, indukuje makrofage da oslobađaju intersticijske kolagenaze, uključujući MMP-1, -8 i -13. Rubni delovi plaka kao i deo sa „penastim“ ćelijama sadrže MMP-9 (90). Interesantno, prekomerna ekspresija aktivne forme MMP-9 u makrofagima indukovana retrovirusima, indukuje morfološki izgled kao kod ruptуре plaka (106). Analiza humanih ateroma je pokazala da MMP-9 je katalizator koji može dovesti do disregulacije ekstracelularnog matriksa koje vodi do ruptуре plaka tokom komplikacija aterotromboze. Dalji dokazi sugerišu da lokalna preterana ekspresija MMP-9 olakšava intravaskularnu trombozu preko povećane ekspresije tkivnog faktora i aktivacije koagulacione kaskade tkivnim faktorom (107). Ovi podaci podržavaju značajnu ulogu MMP-9 u nekoliko stadijuma ateroskleroze.

Akutni koronarni sindrom (AKS) najčešće je rezultat fizičke ruptуре fibrozne kapice, koja potom dozvoljava krvi da dođe u kontakt sa trombogenim materijalom u lipidnom jezgru ili subendotelu intime (105). Ovaj kontakt inicira formiranje tromba, koji može voditi iznenadnoj i dramatičnoj opstrukciji krvne struje u zahvaćenoj arteriji. Ako je tromb neokluzivan ili prolazan, on može ili ostati klinički nem ili uzrokovati simptome karakteristične za AKS. U pogledu sklonosti ruptуре datog plaka da uzrokuje okluzivni tromb, značajna je koncentracija PAI-1 i fibrinogena u tekućoj krvi (108,109). Takođe, oštećena fibrinoliza može biti rezultat poremećenog balansa između enzima iz ugruška i njihovih endogenih inhibitora, prvenstveno PAI-1 (110). PAI-1 pripada grupi inhibitora serin proteaze i potiče sa više mesta, uključujući endotel, jetru, masno tkivo. Eksperimentalni radovi korišćenjem transgenih miševa koji

preterano eksprimiraju stabilnu formu humanog PAI-1 pokazuju udruženost hronično povećanih koncentracija PAI-1 i od starosti zavisne koronarne arterijske tromboze (111).

U zaključku, inflamacija je uključena u sve faze ateroskleroze od njenog započinjanja do progresije i destabilizacije. Dodatno, infalamacija reguliše i stabilnu trombotski potencijal u plaku i protrombotski i antifibrinolitički kapacitet krvi (90). (Figura 4)



*Figura 4.* Depoziti CRP u aterosklerotskom plaku. Adaptirano iz : Montecucco F, Mach F. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor. Clin Interv Aging. 2008 June; 3(2): 341–349.

#### 1.4.4. Klinička upotrebljivost CRP kao biomarkera inflamacije

Obzirom na nova shvatanja o centralnoj ulozi inflamacije u aterogenezi, pitanje je da li inflamatorni biomarkeri, nezavisno od holesterola i regulacije krvnog pritiska, dalje doprinosti različitim aspektima patogenetskih mehanizma ateroskleroze.

Biomarkeri inflamacije uključuju adhezione molekule kao što su VCAM-1; citokine kao što su faktor tumorske nekroze, IL-1 i IL-18; proteaze kao što je MMP-9; messenger citokine IL-6; produkte trombocita uključujući CD40L i myeloid-related protein (MRP) 8/14; adipokine kao

što je adiponektin, i na kraju reaktante akutne faze kao što su C-reaktivni protein (CRP), PAI-1 i fibrinogen (90).

Da bi imao kliničku iskoristljivost biomarker treba da dodaje informaciju preko one koja se dobija klasičnim faktorima rizika, treba da je pogodan za analizu, stabilan nezavisno od ishrane i doba dana, kao i od dana do dana. Idealno, biomarker bi trebalo ne samo da daje nezavisnu informaciju o kardiovaskularnom riziku, a takođe da može da se meri jednostavnim i jeftinim testovima, koji su standardizovani (90).

Imajući ovo u vidu, CRP ima najviše prednosti jer se lako meri standardizovanim esejima, ima neznatne dnevne varijacije, ne zavisi od unosa hrane, i ima dug poluživot. Lako se meri standardizovanim visokosenzitivnim imunoesejima koji detektuju vrednosti CRP<10mg/L i daju slične rezultate u svežoj, sačuvanoj ili smrznutoj plazmi, odražavajući stabilnost proteina, koji se pojavljuje kao snažan (112) iako kontroverzan (113,114,115) klinički marker. Drugi reaktanti akutne faze, kao PAI-1 i fibrinogen, jasno učestvuju u patogenezi aterotromboze. Čine se manje korisnim od CRP zbog smanjenog opsega merenja. PAI-1 cirkuliše sa poluživotom od 6 min i ima cirkadijarne varijacije. Dalje, da bi se merio PAI-1 krv se mora pažljivo uzeti i brzo analizirati, što nije praktično. Fibrinogen varira u toku dana i njegovo merenje i dalje nije standardizovano. Adiponektin ima male dnevne varijacije, pa je pogodniji za merenje. Drugi medijatori, kao IL-1 mogu biti potencijalno bolji biomarkeri u predikciji, ali imaju kratak poluživot. IL-6 takođe ima kratak poluživot u plazmi (90).

U grupi zdravih ispitanika, koncentracija CRP bazalno u plazmi je oko 0,8 mg / L, i delimično je genetski regulisana (116). Polimorfizam jednog nukleotida (SNP Single nucleotide polymorphisms) u oba i genu za CRP i nizu drugih gena koji regulišu lučenje CRP su povezani s bazalnim nivoom CRP u ljudi (117-121). Iako još uvek kontroverzna, modulacija CRP nivoa putem drugih genskih proizvoda može se smatrati vrlo obećavajućim poljem za buduća istraživanja. Kod ljudi, gen koji kodira CRP je mapiran na hromozomu 1 (1q23-24), i sastoji se od dva eksona. SNPs u promotoru CRP gena su povezane s razlikama u bazalnim nivoima serumskih CRP (122,123). Osim toga, takođe polimorfne sekvence u drugim delovima CRP gena su identifikovane (124) i povezane su s imunološki posredovanim bolestima ili interindividualnim varijacijama bazalne CRP proizvodnje (124,125). Nedavna studija Kathiresan i saradnika (125) pokazala je zajednički trialelni CRP SNP doprineo malo početnom nivou CRP u učesnika Framingham Heart Study. Klinička obeležja su najvažnije varijable upletene u varijacije CRP (125). To su potvrdile i druge studije koje pokazuju da su najčešći uzroci CRP

nedostatka insuficijencija jetre ili terapije koje utiču na stimulaciju akutne faze (126). Zato, SNPs u drugim genima i kliničkim stanjima se pojavljuju kao upleteni u regulaciju početnog nivoa CRP pre nego SNP u CRP genu. S druge strane, CRP sekrecija raste usled infekcije (bakterijske, gljivične, mikobakterije, ili teške virusne), tkivne nekoze, traume, neoplazije, i drugih inflamatornih bolesti, uključujući aterosklerozu (116). U svim tim kliničkim sindromima, serumski nivoi CRP su povećani zbog povećane proizvodnje jetre u odgovoru na razne upalne citokine, kao što su IL-6, TNF-alfa i IL-1 (126).

#### **1.4.5. CRP samo biomarker ili i faktor rizika u aterosklerozi**

Razlika između biomarkera i medijatora bolesti je prilično zbunjujuća. Pojedini molekuli mogu jasno biti uključeni u patogenezu, ali nisu korisni biomarkeri. Solubilni VCAM-1, na primer, ne predviđa rizik budućeg IM u naizgled zdravih muškaraca. Nasuprot tome, ponovljena istraživanja su nedvosmisleno pokazala njegovu ključnu ulogu u eksperimentalnim aterosklerotskim lezijama, njihovom započinjanju i progresiji (90).

S druge strane, koristan biomarker ne mora da bude uključen u patogenezu bolesti. Što se tiče CRP, većina podataka podržava njegovu korisnost kao biomarkera rizika, ne samo u naizgled zdravih osoba, već i u onih sa dijagnostikovanom bolesti. Ipak, uloga CRP kao medijatora bolesti ostaje manje sigurna. Naime, mnoge in vitro studije sa CRP koristile su visoke koncentracije molekula, uzrokujući zabrinutost zbog kontaminacije endotoksinom ili reagensima za čuvanje preparata sa CRP koji mogu imati negativne efekte na ćelije. Eksperimentalni rezultati sugerišu da CRP pokazuje direktni proinflamatorni efekat na endotelne ćelije i posreduje preuzimanje LDL od strane makrofaga (90). Rezultati in vivo studija, kako u životinja, tako i u ljudi, sugerišu da CRP može pomagati procese koji su uključeni u patogenezu aterotromboze, uključujući disregulaciju fibrinolize povećanjem ekspresije i aktivnosti PAI-1 (127). Skorašnje studije su pokazale da CRP ne nastaje samo u jetri, već i u drugim tkivima, uključujući GMĆ iz normalnih koronarnih arterija (128) i obolelih koronarnih arterija sa by-pass graftovima (129), kao i iz endotelnih ćelija koronarnih arterija (130), što može dati objašnjenje za potencijalne lokalne efekte CRP.

Različite populacije ćelija, lokalizovane u aterosklerotskom plaku ili drugim tkivima, su sposobne da eksprimiraju (130) ili sekretuju CRP (128). Iako se količina CRP koju proizvodi jetra i druga tkiva ne može uporediti, nedavni rad pokazao je da aterosklerotski plakovi su sposobni da oslabljavaju CRP u krv i menjaju lokalne krvne nivoe CRP (131). Dakle, ti dokazi snažno

potvrđuju CRP ne samo kao endokrini (sistemski) inflamatorni marker, već i kao parakrini (lokalni) pro-aterosklerotski faktor.

Brojne prospektivne epidemiološke studije su pokazale da kod zdravih ispitanika serumski CRP predviđa smrtnost od infarkta miokarda (132), perifernu vaskularnu bolest (133), kongestivnu srčanu insuficijenciju (134), moždani udar (73) i aritmije, uključujući i iznenadne srčane smrti (138). Meta-analiza 14 prospektivnih dugoročnih studija pokazala je da nakon korekcije za starost, pušenje, kardiovaskularne činioce rizika, i pokazatelje socioekonomskog statusa, CRP je snažno povezan s koronarnom bolesti srca (55). U tim istraživanjima, CRP nije bio pod uticajem *Helicobacter pylori*, HIV seropozitivnosti, ili *Chlamydia pneumoniae* imunoglobulin (IgG) titra. Zato, u ovom radu ovi podaci podržavaju CRP kao moćan kardiovaskularni marker rizika, koji nije povezan s drugim hroničnim upalnim stanjima, kao što su hronične infekcije. Međutim, druge studije su pokazale da su nivoi CRP u serumu povećani u autoimunim bolestima i infekcijama (136). Novija klinička studija Danesh i saradnika (113) snažno je smanjila uticaj CRP kao prediktora kardiovaskularnih događaja. Autori, nakon meta-analize dvadeset dve prospektivne studije, zaključuju da je CRP "relativno umeren" prediktor koronarne bolesti srca. Na temelju tih različitih rezultata, specifičnosti CRP za kardiovaskularne bolesti, koja se čini niska i preporuke u vezi klinička upotreba za predviđanje akutnih kardiovaskularnih događaja zahteva proveru. S druge strane, povezanost između hroničnih upalnih bolesti (s visokim vrednostima CRP) i povećanog rizika od srčanih bolesti (136,137) sugeriše da CRP može biti smatran kardiovaskularnim faktorom rizika pre nego markerom. Da sumiramo, visoki nivoi CRP u serumu izazvani u nekoliko upalnih stanja i nisu specifični za ateroskleroza. Međutim, jednom uspostavljen visok nivo CRP povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti. Na temelju tih još uvek kontroverznih dokaza, American Heart Association i Centar za kontrolu i prevenciju bolesti preporučili su da se koristi CRP kao marker rizika za kardiovaskularne bolesti u pojedinca s rezultatom Framingham rizika između 10% i 20% (57). Ova podgrupa pacijenata može imati koristi od merenja nivoa visoko senzitivnog (hs)-CRP, uglavnom zbog toga što su doktori često neodlučni u lečenju pacijenta za koje se smatra da su na intermedijernom riziku. U ovom slučaju, hs-CRP test može dati odgovor doktoru u smislu odluke da li primeniti umerenu ili intenzivniju prevenciju bolesti. Međutim, korišćenje hs-CRP takođe je ograničeno prisustvom drugih popratnih inflamatornih bolesti. Dakle, još ne postoje definitivni odgovori na pitanje "je li bilo svrsishodno merenje hsCRP?". Još uvek je

odgovor "zavisi" (138). Potrebna su dalja istraživanja kako bi bolje okarakterisali CRP kao marker za poboljšanje stratifikacije kardiovaskularnog rizika.

#### **1.4.6. CRP je potencijalni nezavisni faktor kardiovaskularnog rizika**

Kako bi istražili ulogu CRP u imunološkom odgovoru, nekoliko radova prethodno je naznačilo da je potrebno isključiti moguće pro-upalne artefakte zbog kontaminacije CRP komercijalnim preparatima. Kontaminanti (uglavnom natrijum azid, LPS ili IgG fragmenti) su pokazali da podstiču značajno pro-inflamatorne efekte na nekoliko tipova ćelija (139,140). Iako sa tim ograničenjima, nekoliko studija je pokazalo da je CRP u stanju da aktivira komplement i veže lipoproteine ili lizofosfolipide, takođe generisane nakon infarkta miokarda (141). Ovi dokazi pokazuju da je CRP mogao biti ne samo marker nevinog promatrača, već i aktivan činilac u imunološkom odgovoru na kojem počiva aterosklerotski proces.

Direktan doprinos CRP aterosklerozi je predložen na osnovu oba in vitro i in vivo rezultata na različitim ćelijskim populacijama, kao što su endotelne ćelije, leukociti i glatke mišićne ćelije. CRP povećava ekspresiju adhezionih molekula, kao što su ICAM, VCAM, E-selectin u endotelnim ćelijama ljudske umbilikalne vene (EC) (142). Dalje, CRP smanjuje i protein i mRNA za endotelnu azot monoksid sintetazu (eNOS) u endotelnim ćelijama ljudskih koronarnih arterija (HAEC) i endotelnim ćelijama ljudskih vena (143). Naprotiv, inducibilna aktivnost azot monoksid sintetaze (iNOS) je povećana sa CRP. Porast ekspresije adhezionih molekula i iNOS aktivnosti i smanjenje eNOS jasno podupiru ključnu ulogu CRP na aktivaciju endotela. Daljnji dokazi takođe podupiru CRP kao ključni faktor endotelne disfunkcije (144,145,146). Takođe CRP je okidač za pro-aterosklerotske funkcije monocita-makrofaga. Visoke nivo CRP izaziva hemotaksu monocita i diferencijaciju (147), produkciju citokina, ushodnu regulaciju integrin CD11b i hemokinskih receptora (148), agregacije monocita- trombocita (149) i preuzimanja oksidisanih lipoproteina male gustine (LDL) (150) kroz vezivanje za Fc- $\gamma$  receptor I (CD64) i II (CD32). Ove studije ukazuju na pro-aterosklerotsku ulogu CRP uglavnom u ranim fazama ateroskleroze. Međutim, drugi istraživači nedavno su pokazali da bi CRP mogao biti uključen i u kasnijim fazama ateroskleroze, indukovanjem ekspresije oba i matričnih metaloproteinaza (MMP) -1 i MMP-9 i aktivnosti kolagenaza u ljudskim monocitima-makrofagima (151). Funkcija neutrofila je takođe modulirana od strane CRP. CRP inhibira hemotaksu neutrofila i proizvodnju superoksida. CRP takođe moduliše pro-aterosklerotske funkcije glatkih mišićnih ćelija. CRP ushodno reguliše angiotenzin tip-1 receptore (AT1R) na ćelijama glatkih mišića i

povećava angiotenzinom II-indukovanu migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih ćelija (152). In vivo studije su pokazale moguću direktnu ulogu CRP kao pro-aterosklerotskog faktora. Mali značaj proteina akutne faze u animalnim modelima predstavlja snažno ograničenje u razvoju in vivo modela. Mišji CRP protein koji se nalazi u tragu s koncentracijom koja nije prelazila 2 mg / l, čak i nakon upalnog nadražaja (76). Nedavno, važna studija je pokazala da transgenični miševi sa manjkom apolipoproteina E (ApoE), izloženi visokim serumskim nivoima ljudskog CRP (100 mg / L), razvijaju ubrzano formiranje ateroskleroznih lezija u poređenju s kontrolom 7-meseči starih muških ApoE deficitarnih miševa (153). Jako ograničenje ove studije je prisustvo visokih nivoa CRP u tih miševa, što se ne može uporediti s vrednostima CRP (1-10 mg / L) otkrivenih kod ljudi s povećanim kardiovaskularnim rizikom (57). Uzimajući u obzir ulogu CRP u upalnim procesima u hiperholesterolemijskih zečeva (154), ove životinje i takođe transgenični miševi koji su izloženi zečijem CRP mogli bi predstavljati dobar in vivo model za proučavanje uloge CRP u aterosklerozi (155). Međutim, dalja istraživanja su potrebna kako bi potvrdili ovaj eksperimentalni pristup.

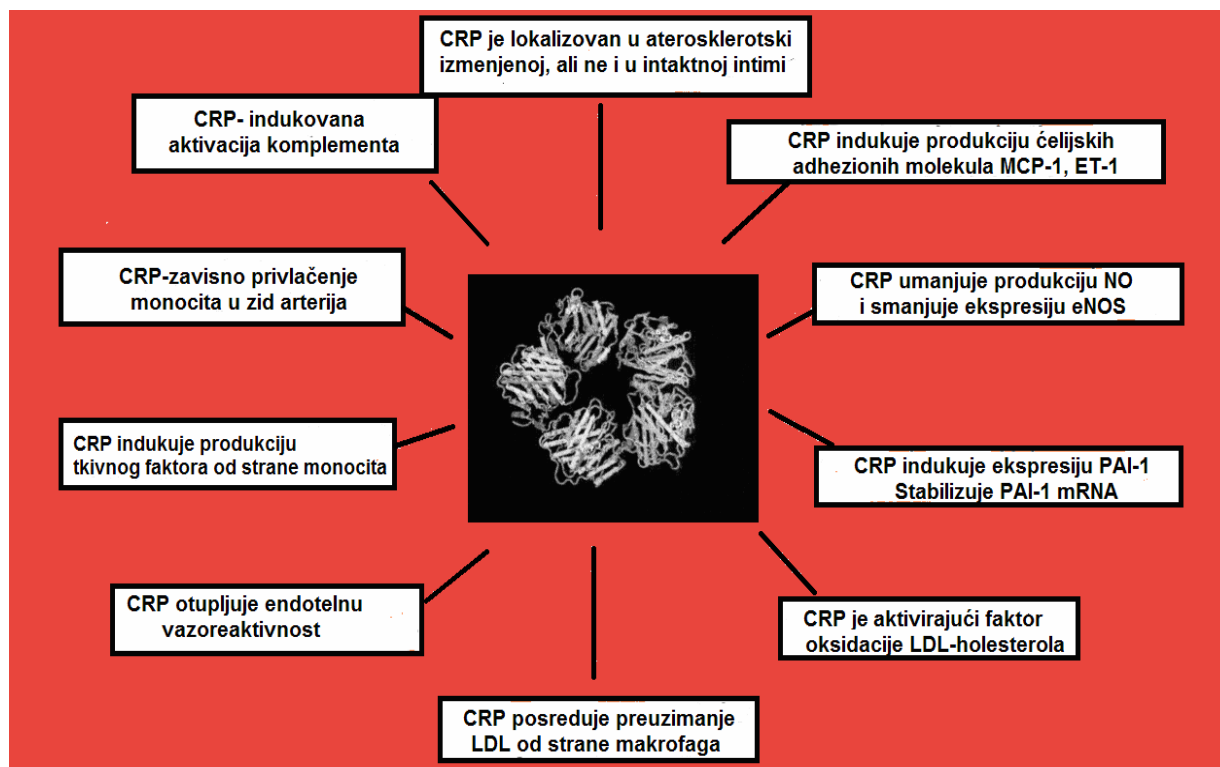


Figura 5. Uloge CRP značajne za proces ateroskleroze

I pored ograničenja zbog mogućeg uticaja onečišćivača u komercijalnim preparatima i kontroverzi u genetskim istraživanjima (124, 156, 157), možemo smatrati CRP potencijalnim nezavisnim pro-aterosklerotskim faktorom. (Figura 5)

## 2. CILJEVI RADA

Predviđanje budućih kardiovaskularnih događaja u pacijenata sa visokim rizikom i već uznapređovalom aterosklerozom predstavlja izazov, zato što tradicionalni faktori rizika samo delimično doprinose individualnoj sklonosti ka lošem ishodu. Sve je više dokaza da veza inflamacije i hiperglikemije može dati prognostičku informaciju od velikog kliničkog značaja. U tom smislu, hronična inflamacija se javlja kao nova patofiziološka determinanta diabetes mellitusa. Veza između visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP), hiperglikemije, i ateroskleroze je već opisana u eksperimentalnim i kliničkim opservacijama, mada još uvek nije jasno na koji način hiperglikemija potencira proaterogene efekte hsCRP. HsCRP nije samo marker aterosklerotičkog rizika, već takođe izaziva aktivaciju endotelnih ćelija, ekspresiju adhezionih molekula, i rezultatnu disfunkciju.

Uzimajući u obzir interreakciju između inflamacije, hiperglikemije i ateroskleroze postavili smo sledeću radnu hipotezu: CRP je nezavisan faktor rizika za buduće glavne kardiovaskularne i cerebrovaskularne događaje u starih sa dijabetesom tip 2. Kako bi ispitali ovu radnu hipotezu postavili smo sledeće ciljeve istraživanja:

- 1) Utvrditi da li postoje razlike u nivou hs CRP u starih osoba, zavisno od prisustva dijabetesa i od preležanih glavnih kardio i cerebrovaskularnih događaja (infarkt miokarda i šlog).
- 2) Ispitati udruženost markera inflamacije sa tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika.
- 3) Ispitati udruženost hs CRP sa tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika u starih osoba sa i bez dijabetesa (hipertenzija, lipidni status, gojaznost abdominalnog tipa, pušenje, porodično opterećenje) i u onih sa i bez preležanih glavnih kardiovaskularnih događaja (infarkt miokarda, šlog)
- 4) Utvrditi značaj prisustva T2D, MetS i prethodne KVB na kardiovaskularni mortalitet u starih.
- 5) Ispitati značajnost hsCRP kao prediktora kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika i pojedinačno unutar stratuma zavisno od prisustva dijabetesa i prethodne KVB.



- 6) Utvrditi značajne prediktore kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika.
- 7) Ispitati utvrđene značajne prediktore kardiovaskularnog mortaliteta pojedinačno unutar stratuma zavisno od prisustva T2D i prethodne KVB.
- 8) Utvrditi prediktivnu sposobnost hsCRP za kardiovaskularni mortalitet u starih sa i bez MetS.
- 9) Utvrditi uticaj metaboličke kontrole T2D na kardiovaskularni mortalitet.
- 10) Utvrditi značaj inflamacije na predikciju kardiovaskularnog mortaliteta zavisno od metaboličke kontrole T2D.

### 3. MATERIJAL I METODE

#### *Studijska populacija*

Rađena je prospektivna studija u trajanju 32 meseca u koju su uključene stare osobe koje žive u svojim domovima i pokrivne su kućnim lečenjem i negom od strane Gradskog zavoda za gerontologiju i palijativno zbrinjavanje, Beograd. Od ukupno 1390 pacijenata starosti 65-99 godina ( od kojih je 650 pacijenata obolelih od dijabetesa), radom je bilo obuhvaćeno 258 ispitanika (odabranih metodom slučajnog uzorka). Pet ispitanika je isključeno iz studije jer nisu imali odrađene sve neophodne analize pri uključanju u studiju. U ispitivanje nisu uključivani pacijenti koji se nalaze u terminalnim stadijumima bolesti ( srčane insuficijencije, HOBP itd. ), dijagnostikovane uznapredovale demencije, oboleli od malignih bolesti, težih (onesposobljavajućih) formi artritisa i pacijenti sa amputacijama delova tela usled bilo kog uzroka (traumatski, vaskularni itd). Pacijenti koji su bili na terapiji sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, hipolipemicima, ili na kortikosteroidnoj terapiji su takođe isključeni. Svi ispitanici su bili saglasni da učestvuju u ispitivanju. Protokol ispitivanja je odobren od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

#### *Merenja*

Ispitali smo tradicionalne faktore rizika ( godine života, naviku pušenja, lipidni status, krvni pritisak, antropometrijska merenja), inflamatorne markere (broj leukocita, fibrinogen, C-reaktivni protein meren visokosenzitivnom metodom) i albumin kao marker malnutricije. Takođe smo razmatrali standardne biohemijske parametre kao potencijalne kardiovaskularne faktore rizika.

Biohemijska merenja su rađena iz jutarnjeg uzorka krvi dobijenog tokom kućne posete, a uzetog nakon 12h gladovanja. Sve biohemijske analize rađene su rutinski u akreditovanoj laboratoriji. Bazalno uzete analize nisu nakon toga ponavljane tokom perioda praćenja. Za analize je korišćen biohemijski analizator ARCHITECT iz Abbot Diagnostics i reagensi iste kompanije. Lipidni status je rađen reagensima iz Abbott Diagnostics (osim LDL holesterol koji je rađen sa BioSystems reagensima), na istom analizatoru, a Adult Treatment Panel III vrednosti

su korišćene kao referentne vrednosti. Hemoglobin A1c je rađen imunoturbidometrijskom metodom sa MULTIGENT HbA1c Reagent Kit iz Abbott Diagnostics. Referentne vrednosti za HbA1c ovom metodom su <6.5%. Visokosenzitivno određivanje C-reaktivnog proteina (hsCRP) rađeno je imunoturbidimetrijskom metodom testovima firme BioSystems, sa limitom detekcije 0,06 mg/L na Architect biohemijском analizatoru (Abbott Diagnostics). Koristili smo kao referentne vrednosti one preporučene od strane Nacionalne akademije za kliničku biohemiju iz 2009 godine [National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) 2009 guidelines] kao značajne vrednosti za kardiovaskularni rizik (niski rizik < 1.0 mg/L, prosečan rizik 1.0-3.0 mg/L, visok rizik > 3.0 mg/L, veoma visok rizik ≥ 10mg/L) (158). Za broj leukocita korišćen je hematološki analizator ABX-Micros, sa referentnim intervalom 4-10x10<sup>9</sup>/L. Fibrinogen je rađen sa FIBRINTIMER: Thrombotrack – referentne vrednosti 2.0-4.0 g/L.

Na početku, standardna anamneza je uzeta kako bi se ispitale prethodne i sadašnje bolesti, sva terapija koja se koristi i navike (pušenje). Pušenje je klasifikovano kao sadašnji, pređašnji (nije pušio prethodnih šest meseci) ili nepušač. Dobijeni podaci su dopunjeni sa informacijama iz medicinske dokumentacije kako bi se popunio Charlson Comorbidity Index – CCI (159). Funkcionalni status u vreme intervjuja je procenjen na osnovu sposobnosti obavljanja aktivnosti dnevnog života iz Katz ADL skale (160) i sposobnosti obavljanja instrumentalnih aktivnosti dnevnog života iz Lawton IADL skale (161). Nivo funkcionalne zavisnosti je kategorisan kao nezavistan, sposoban uz pomoć, i u potpunosti zavistan od tuđe pomoći. Svi učesnici su imali teškoće sa jednom ili više IADL i imali su teškoće ili trebali pomoć pri obavljanju najmanje jedne ADL, što bi ih označilo kao funkcionalno zavisne.

Visina je merena pomoću ROSS metra sa limitom detekcije 0.1cm, a težina pomoću SECA 804 body analyzer scale sa limitom detekcije 0.1kg. Obim struka i kuka su mereni korišćenjem standardnog elastičnog metra sa limitom detekcije 0.1cm. Krvni pritisak je meren sa standardnim živinim sfingomanometrom u sedećem položaju nakon 15 min. odmora.

Indeks telesne mase (ITM) je dobijen po formuli  $ITM (kg/m^2) = TT / TV^2$ ; gde TT označava telesnu težinu, a TV telesnu visinu ispitanika. Normalne vrednosti ITM prema važećim preporukama SZO su 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Prisustvo visceralnog tipa gojaznosti određivano je na osnovu merenja obima struka - za muškarce > 94 cm, a za žene > 80 cm (Prema preporukama Svetske organizacije za borbu protiv dijabetesa - IDF). Vrednosti odnosa obima struka/kuka (OSK) > 1,0 za muškarce i > 0,8 za žene označavale su prisustvo abdominalnog tipa gojaznosti.

Kao povišen krvni pritisak označene su vrednosti  $\geq 140/90$  mmHg - prema zajedničkim važećim preporukama Američkog i Evropskog udruženja kardiologa (AHA/ESC). Postojanje hipertenzije (HTA) definisano je kao izmeren povišen krvni pritisak i/ili uzimanje lekova za hipertenziju. Prisustvo kardiovaskularnih bolesti (KVB) definisano je kao preležani glavni kardio/cerebrovaskularni događaj (infarkt miokarda, šlog). Prisustvo metaboličkog sindroma (MetS) definisano je na osnovu preporuka IDF. Prisustvo dijabetesa tip 2 (T2D) definisano je na osnovu izmerene glikemije našte  $\geq 7,0$  mmol/L i/ili uzimanje terapije za dijabetes.

Pacijenti su kontrolisani na šest meseci, kako bi se utvrdila pojava novog kardio/cerebrovaskularnog događaja ili smrti usled kardiovaskularnih uzroka. Obzirom na starosnu strukturu pacijenata novi glavni kardiovaskularni događaj uglavnom se prezentovao smrtnim ishodom tako da se praćenje svelo na praćenje kardiovaskularnog mortaliteta. Kardiovaskularni mortalitet je definisan kao smrt usled infarkta miokarda, srčane insuficijencije, šloga, aneurizme, ili komplikacije nakon vakularne hirurgije.

### *Statistička analiza*

Deskriptivna statistika za kontinuirane varijable je prikazana kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija, ili medijana sa interkvartil rangom (IQR). Srednje vrednosti ili proporcije, učestalosti bazalnih merenja su poređene Studentovim t testom ili Mann-Whitney sumom rangova testom (za kontinuirane varijable), i  $\chi^2$  testom (za kategorijske varijable) između grupa sa i bez T2D, sa i bez KVB, sa i bez MetS. Nakon podele na četiri grupe poređenja su vršena pomoću jednofaktorske analize varijanse ANOVA, i između grupa sa Bonferonni post hoc analizom. Korelacije hsCRP sa drugim biohemijskim parametrima i kliničkim karakteristikama ispitanika rađene su neparametrijskim Spearman r koeficijentom. Cox-ov regresioni model je korišćen da bi se utvrdile udruženosti različitih biomarkera sa kardiovaskularnim mortalitetom. Prvo su rađene univarijantne analize, a nakon toga multivarijantne sa uključenjem značajnih univarijantnih prediktora. Rezultati su prikazani kao relativni rizik (RR) i 95% interval poverenja (95% confidence intervals, 95%CI). Analiza ROC krive je korišćena kako bi se odredile rizične vrednosti utvrđenih multivarijantnih prediktora i potom napravile dihotomne varijable (162,163). Potom smo ponovili Coxov univarijantni i multivarijantni regresioni model sa ovim novim kategorijskim varijablama. Koristili smo likelihood ratio statistiku da ispitamo značaj dodavanja svake od dobijenih kategorijskih varijabli u prediktivni model. Konačno, napravili smo

prediktivni model koji uključuje hsCRP, kao marker inflamacije, ali koji bolje predviđa kardiovaskularni mortalitet od samog hsCRP. Model smo testirali pojedinačno u stratumima sa i bez T2D, sa i bez KVB, sa i bez MetS, ali i pojedinačno u četiri napravljene grupe (A-sa T2D i KVB; B- sa T2D bez KVB; C- sa KVB bez T2D; D- kontrolna grupa). Internu validaciju prediktivnog modela uradili smo pomoću tehnike bootstrap (164,165). Razlike u Kaplan-Meierovim krivim preživljavanja testirane su Log rank testom. Statistički značajnim označene su razlike sa verovatnoćom (p)  $p \leq 0,05$ . Sve analize su rađene korišćenjem SPSS softvera (verzija 15).

## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

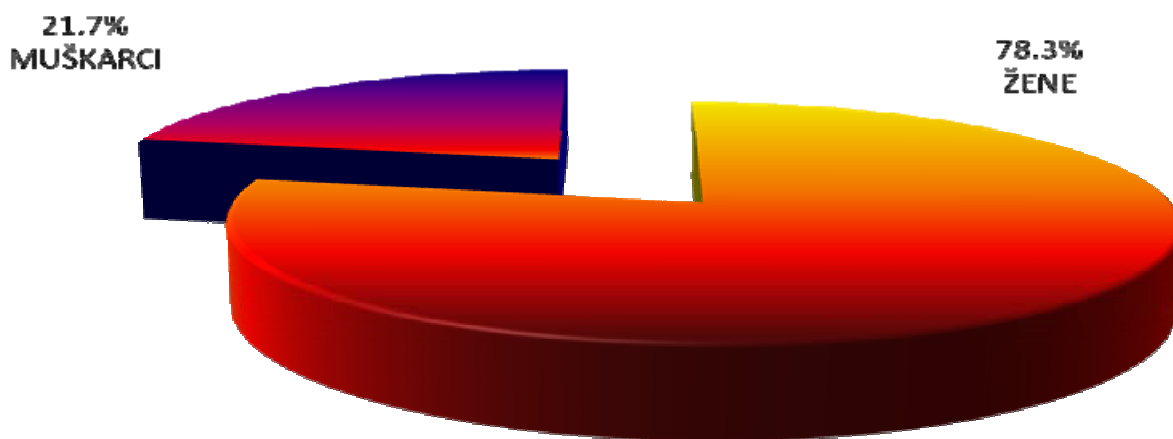
Istraživanje je rađeno kao prospektivna studija u trajanju od 32 meseca od 2006. do 2009. godine. U istraživanje je uključeno 258 pacijenata Gradskog zavoda za gerontologiju, Beograd. Ispitanici su oba pola starosti 65 i više godina. Tokom perioda praćenja verifikovani su pojava glavnog kardio/cerebro-vaskularnog događaja (infarkt miokarda, šlog, pojava aneurizme ili by-pass hirurgija) ili smrti usled kardiovaskularnih bolesti u ispitanika, a obzirom na starosnu strukturu praktično se praćenje svelo na praćenje kardiovaskularnog mortaliteta koji je posledica navedenih glavnih kardiovaskularnih događaja.

Zbog nepotpunosti podataka iz daljeg praćenja je isključeno 5 pacijenata, pa se statistički podaci odnose na preostalih 253 ispitanika.

### 4.1. Kliničke karakteristike ispitanika

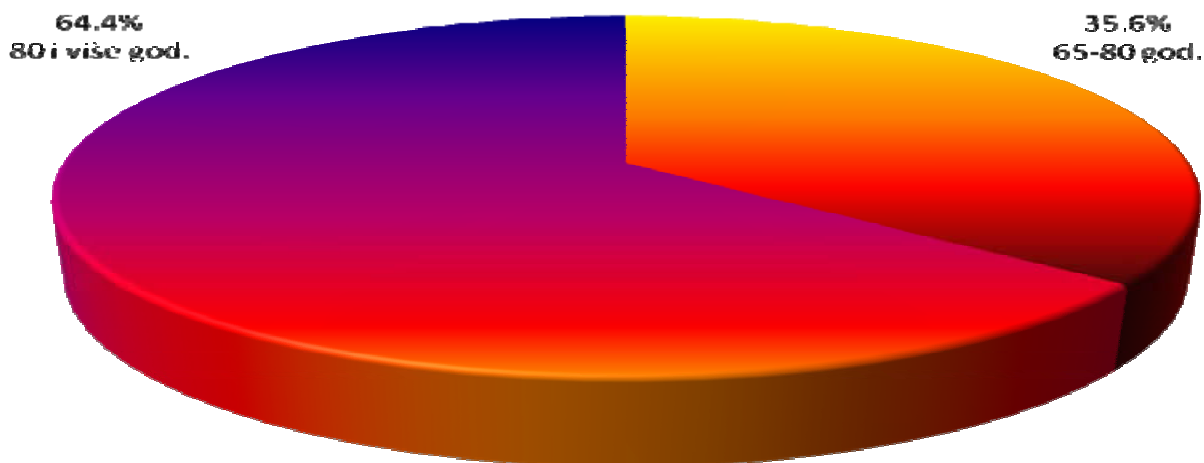
#### 4.1.1. Struktura po polu i grupama starosti

Od 253 ispitanika 78,3% je bilo ženskog pola (N=198), dok su 21,7% (N=55) bili ispitanici muškog pola. (*Grafikon 1.*)



*Grafikon 1. Struktura ispitanika po polu*

Naši ispitanici su bili prosečne starosti  $81,6 \pm 6,5$  godina (65-99 godina), ali kada se podele na dve osnovne starosne grupacije *starih* (65-80 godina) i *starih starih* ( $\geq 80$  godina), vidimo da preovlađuju ispitanici stari 80 i više godina (N=136). (*Grafikon 2.*)



**Grafikon 2. Struktura ispitanika po kategorijama starosti**

Distribucija po polu je slična u obe starosne grupe, tj.  $\chi^2$ -testom nije utvrđena statistički značajna razlika između prikazanih grupa starosti po polu. (Tabela 1.)

**Tabela 1. Zastupljenost po polu i grupama starosti (dve starosne grupe)**

POL	STAROST (god.)		UKUPNO N (%)
	65 do 80 god. N (%)	80 i više god. N (%)	
<b>Muškarci</b>	19 (21,4%)	36 (22,1%)	55 (21,7%)
<b>Žene</b>	71 (78,6%)	127 (77,9%)	198 (78,3%)
<b>UKUPNO</b>	90 (35,6%)	163 (64,4%)	253 (100,0%)

Daljom podelom ispitanika na manje starosne podgrupe uočavamo da su ispitanici uglavnom bili starosti 76-85 godina (čak 49,7% ukupnog broja ispitanika), dok je svega 15,4% bilo mlađe, a 24,9% starije od ove starosne grupacije. Dominantna zastupljenost žena se i dalje održava, s tim što se u grupi najstarijih starih (91 i više godina), skoro izjednačava procentualna zastupljenost muškog i ženskog pola ispitanika. (Tabela 2.)

**Tabela 2. Zastupljenost po polu i grupama starosti**

POL		STAROSNE GRUPE (god.)						UKUPNO
		65 - 70	71-75	76-80	81-85	86-90	91 i više	
Muškarci	N	3	3	14	20	5	10	55
	(%)	(21,4%)	(12,0%)	(22,6%)	(22,5%)	(12,2%)	(45,5%)	(21,7%)
Žene	N	11	22	48	69	36	12	198
	(%)	(78,6%)	(88,0%)	(77,4%)	(77,5%)	(87,8%)	(54,5%)	(78,3%)
UKUPNO	N	14	25	62	89	41	22	253
	(%)	(5,5%)	(9,9%)	(24,5%)	(35,2%)	(16,2%)	(8,7%)	(100,0%)

*Analizom značajnosti razlika  $\chi^2$ -testom utvrđena je statistički značajna razlika u polnoj strukturi između grupa  $\chi^2=10.916$ ;  $p=0,053$*

#### **4.1.2. Zastupljenost komorbiditeta u ispitanika**

Kao što je već rečeno, u ispitivanje nisu uključivani pacijenti koji se nalaze u terminalnim stadijumima bolesti (srčane insuficijencije, HOBP itd.), dijagnostikovane uznapredovale demencije, oboleli od malignih bolesti, težih (onesposobljavajućih) formi artritisa i pacijenti sa amputacijama delova tela usled bilo kog uzroka (traumatski, vaskularni itd). Treba napomenuti da je ipak 24 (9.5%) ispitanika imalo hroničnu opstruktivnu bolest pluća, ali u njenom blažem obliku, koji ne zahteva kortikosteroidnu terapiju.

Zastupljenost tri glavne grupe bolesti i njihovih komplikacija koje su od značaja za naše istraživanje prikazane su u Tabelama 3., 4. i 5.



**Tabela 3. Zastupljenost kardio i cerebro vaskularnih bolesti i njihovih komplikacija u naših ispitanika**

<b>Kardiovaskularne, cerebrovaskularne bolesti i njihove sekvele</b>	<b>N</b>	<b>Procenat (%)</b>
Infarkt miokarda (I21, I25)	34	13,4
Cerebrovaskularni inzult (I60-I63)	102	40,3
Tranzitorni ishemijski atak (G45)	5	2,0
Hemiplegija and hemipareza kao sekvele CVI (G81)	17	6,7
Kardiomiopatija (I42)	90	35,6
Angina pectoris (I20)	55	21,7
AV blok i blok leve grane Hissovog snopa (I44)	8	3,2
Druge srčane aritmije (I49)	23	9,1
Hipertenzija (I10)	197	77,9

**Tabela 4. Zastupljenost endokrinoloških, bolesti metabolizma i njihovih komplikacija u naših ispitanika**

<b>Endokrinološke, bolesti metabolizma i njihove komplikacije</b>	<b>N</b>	<b>Procenat (%)</b>
Insulin nezavisni dijabetes tip 2 (E11)	109	43,1
Insulin zavisni dijabetes tip 2 (E11)	26	10,3
Dijabetesna polineuropatija (G63)	9	3,6
Dijabetesna retinopatija sa gubitkom vida (H54)	5	2,0
Bubrežna insuficijencija (N18)	2	0,8
Hiperitreoza (E05)	3	1,2
Hipotireoza (E03)	7	2,8
Hiperlipoproteinemije (E78)	4	1,6
Osteoporoza sa patološkom frakturom (M80)	69	27,3

Obzirom da su pacijenti koji su bili na terapiji hipolipemicima isključeni iz istraživanja, četvero pacijenata koji su imali registrovanu hiperlipoproteinemiju u medicinskoj dokumentaciji lečeno je dijetom.

**Tabela 5. Zastupljenost neuropsihijatrijskih bolesti u ispitanika**

Neuropsihijatrijske bolesti	N	Procenat (%)
Demencija (F03)	46	18,2
Depresija (F32)	11	4,3
Parkinsonova bolest (G20)	11	4,3
Alchajmerova bolest (G30)	1	0,4
Epilepsija (G40)	2	0,8

Pacijenti sa dijagnostikovanom demencijom nisu imali teži oblik demencije (Mini Mental Skor >15 od mogućih 30). Isto se odnosi i na pacijente sa Parkinsonovom i Alchajmerovom bolesti.

#### **4.1.3. Struktura ispitanika u odnosu na prisustvo dijabetesa tip 2, kardiovaskularnih bolesti i metaboličkog sindroma**

U ukupnom broju ispitanika 53,4% (N=135) je bilo sa tipom 2 dijabetesa (T2D), 53,8% (N=136) sa kardiovaskularnim bolestima (KVB), tj. verifikovanim preležanim glavnim kardio/cerebrovaskularnim događajima, a 43,5% (N=110) sa metaboličkim sindromom (MetS).

**Tabela 6. Ispitanici sa kardiovaskularnim bolestima (KVB) u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma (MetS)**

KVB	Bez MetS N (%)	Sa MetS N (%)	UKUPNO N (%)
Bez KVB	63 (53,8%)	54 (46,2%)	117 (46,2%)
Sa KVB	80 (58,8%)	56 (41,2%)	136 (53,8%)
UKUPNO	143 (56,5%)	110 (43,5%)	253 (100,0%)

$$\chi^2=0.534, df=1, p>0,05$$

MetS predstavlja faktor rizika za KVB, ali u naših pacijenata sa KVB nije postojala statistički značajna razlika ( $\chi^2$ - testom) u prisustvu MetS u odnosu na pacijente bez KVB ( $\chi^2=0.534$ ,  $df=1$ ,  $p=0.426$ ) (Tabela 6.) Ovo je bio slučaj i sa prisustvom T2D, tj nije postojala statistički značajna razlika ( $\chi^2$ - testom) u zastupljenosti T2D između pacijenata sa i bez KVB. ( $\chi^2=0.131$ ,  $df=1$ ,  $p=0.718$ ) (Tabela 7.)

**Tabela 7. Ispitanici sa kardiovaskularnim bolestima (KVB) u odnosu na prisustvo dijabetesa tip 2 (T2D)**

<b>KVB</b>	<b>Bez T2D</b> <b>N (%)</b>	<b>Sa T2D</b> <b>N (%)</b>	<b>UKUPNO</b> <b>N (%)</b>
<b>Bez KVB</b>	56 (47,9%)	61 (52,1%)	117 (46,2%)
<b>Sa KVB</b>	62 (45,6%)	74 (54,4%)	136 (53,8%)
<b>UKUPNO</b>	118 (46,6%)	135 (53,4%)	253 (100,0%)

$$\chi^2=0.131, df=1, p>0,05$$

#### 4.1.4. Funkcionalni status ispitanika

Bazalni funkcionalni status ispitanika određivan je na osnovu šest komponenti Katz aktivnosti dnevnog života (ADL) i Lawtonovih osam instrumentalnih aktivnosti dnevnog života (IADL- sposobnost da koristi telefon, da kupuje, priprema hranu, vodi sopstvene finansije, vodi računa o propisanoj terapiji, pere veš, održava kuću čistom, koristi prevozna sredstva). Pacijenti su obzirom na sposobnost da obavljaju svaku od ovih aktivnosti svrstani na: sposobne samostalno da obavljaju aktivnost, sposobne uz tuđu pomoć da obavljaju aktivnost i nesposobne u potpunosti (čak i uz tuđu pomoć) da obavljaju datu aktivnost.

Broj i procenat pacijenata koji su u potpunosti nesposobni (čak i uz tuđu pomoć) da obave ADL i IADL su prikazani u tabelama 8. i 9.

**Tabela 8. Distribucija pacijenata prema broju ADL koje nisu u stanju da obave ni uz tuđu pomoć**

<b>Broj aktivnosti dnevnog života (ADL)</b>	<b>N</b>	<b>Procenat (%)</b>	<b>Kumulativni procenat (%)</b>
Sposoban za sve ADL	190	75,1	75,1
Nesposoban za 1 ADL	32	12,6	87,7
Nesposoban za 2 ADL	17	6,7	94,5
Nesposoban za 3 ADL	5	2,0	96,4
Nesposoban za 4 ADL	6	2,4	98,8
Nesposoban za 5 ADL	1	0,4	99,2
Nesposoban za 6 ADL	2	0,8	100,0
<b>UKUPNO</b>	253	100,0	

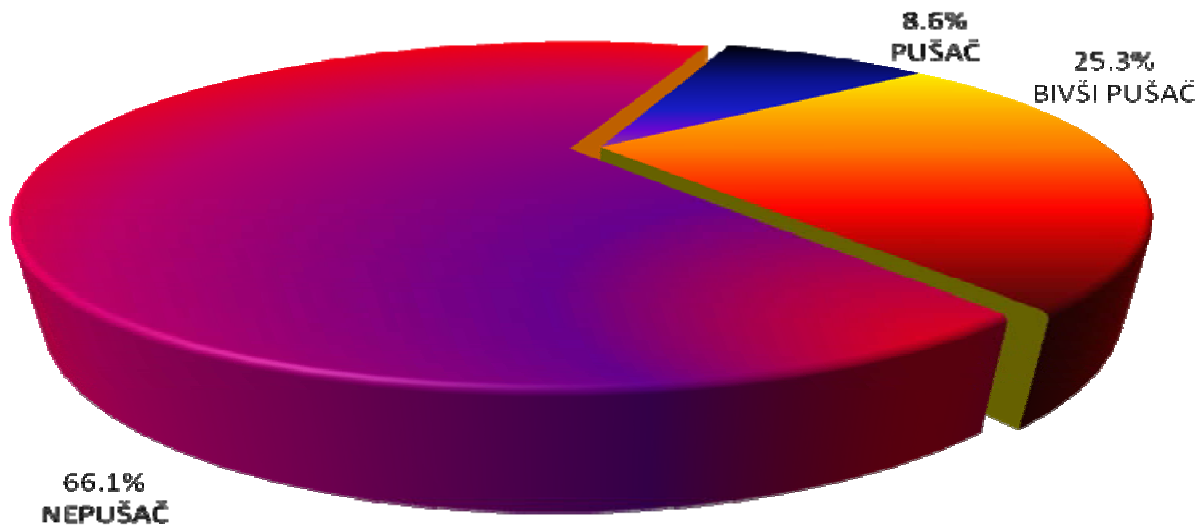
**Tabela 9. Distribucija pacijenata prema broju IADL koje nisu u stanju da obave ni uz tuđu pomoć**

<b>Broj instrumentalnih aktivnosti dnevnog života (IADL)</b>	<b>N</b>	<b>Procenat (%)</b>	<b>Kumulativni procenat (%)</b>
Sposoban za sve IADL	56	22,1	22,1
Nesposoban za 1 IADL	28	11,1	33,2
Nesposoban za 2 IADL	39	15,4	48,6
Nesposoban za 3 IADL	31	12,3	60,9
Nesposoban za 4 IADL	38	15,0	75,9
Nesposoban za 5 IADL	21	8,3	84,2
Nesposoban za 6 IADL	19	7,5	91,7
Nesposoban za 7 IADL	12	4,7	96,4
Nesposoban za 8 IADL	9	3,6	100,0
<b>UKUPNO</b>	253	100,0	

Iz tabela se može videti da 12,3% naših ispitanika je potpuno nesposobno za obavljanje 2 i više ADL, a čak 66,8% njih je u potpunosti nesposobno za obavljanje 2 i više IADL.

#### 4.1.5. Tradicionalni faktori rizika u ispitanika

Naši ispitanici su uglavnom bili nepušači (N=151), dok je svega 20 ispitanika pripadalo grupi aktivnih pušača. (Grafikon 3.).



Grafikon 3. Prisustvo navike pušenja u ispitanika

Pored navike pušenja ispitivani su i sledeći tradicionalni kardiovaskularni faktori rizika : godine života, sistolna, dijastolna tenzija, puls, pulsni pritisak, lipidni faktori rizika (holesterol, HDL-holesterol, LDL-holesterol, trigliceridi, NonHDL holesterol, kao i aterogeni indeksi LDL/HDL-h., UH/HDL-h., NonHDL/HDL-h, Tg/HDL-h), potom antropometrijski faktori rizika (obim struka, kuka, odnos struk/kuk, ITM, odnos obima struka/telesne visine). (Tabela 10.)

Naši ispitanici su uglavnom ( N=197 , tj. njih 77,9% ) primali terapiju za povišen krvni pritisak. Ipak, nezavisno od terapije, u ukupnom broju ispitanika izmerene vrednosti sistolnog krvnog pritiska  $\geq 140$  mmHg imalo je 47,0% ispitanika, a samo 13,4% ispitanika je imalo dijastolni krvni pritisak  $\geq 90$  mmHg, što bi govorilo u prilog preovlađujuće izolovane sistolne hipertenzije u onih koji boluju od hipertenzije.

**Tabela 10. Tradicionalni kardiovaskularni faktori rizika u naših ispitanika**

<b>Klinički parametri</b>	<b>N</b>	<b>Srednja vrednost</b>	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
<b><i>Krvni pritisak i puls</i></b>					
<b>Sistolna TA (mmHg)</b>	253	135,69	13,35	86,00	205,00
<b>Dijastolna TA (mmHg)</b>	253	76,63	8,53	50,00	100,00
<b>Pulsni pritisak</b>	253	59,06	12,91	28,00	135,00
<b>Puls (br/min)</b>	253	75,28	7,45	52,00	110,00
<b><i>Antropometrijski parametri</i></b>					
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	253	25,90	4,41	16,60	44,00
<b>Obim struka (cm)</b>	253	87,18	13,34	58,00	130,00
<b>Obim kuka (cm)</b>	253	100,98	12,60	61,00	133,00
<b>Obim struka/TV</b>	252	0,54	0,09	0,36	0,98
<b>OSK</b>	253	0,86	0,08	0,63	1,26
<b><i>Lipidski faktori rizika</i></b>					
<b>Holesterol (mmol/L)</b>	253	5,72	1,24	2,51	9,08
<b>HDL-holesterol (mmol/L)</b>	253	1,47	0,33	0,62	2,59
<b>LDL-holesterol (mmol/L)</b>	253	3,53	1,03	0,58	6,75
<b>Trigliceridi (mmol/L)</b>	253	1,50	0,72	0,45	5,15
<b>LDL-h/HDL-h</b>	253	2,46	0,68	0,80	4,60
<b>Ukupni holesterol/HDL-h</b>	253	3,95	0,84	1,90	6,80
<b>NonHDL- h. (mmol/L)</b>	253	4,24	1,11	1,57	7,36
<b>NonHDL-h/HDL-h</b>	253	2,98	0,86	0,98	5,78
<b>Trigliceridi/HDL-h</b>	253	1,10	0,65	0,32	4,06

Ispitanici sa T2D i sa KVB su bili statistički značajno mlađi od grupe ispitanika bez ovih bolesti. Interesantno je da pacijenti bez MetS imaju statistički značajno niži albumin, kao marker malnutricije, u odnosu na one sa MetS. ( *Tabela 11.*) U Tabeli nisu prikazane dobijene statistički značajne razlike u antropometrijskim merenjima i lipidnom statusu koje su bile i očekivane kada se porede pacijenti sa i bez T2D i oni sa i bez MetS. Interesantno je da pacijenti sa KVB nisu pokazali statistički značajne razlike ni u jednom od ispitivanih antropometrijskih i lipidnih parametara u odnosu na grupu bez KVB.

***Tabela 11. Statistički značajne razlike u osnovnim kliničkim parametrima¶***

PARAMETRI	GRUPE	N	X±SD	T-test	Verovatnoća (p)	
STAROST (god.)	Bez T2D	118	83,50 ± 6,58	4,421	<0,001**	
	T2D	135	79,89 ± 6,39			
	Bez KVB	117	82,76 ± 5,69	2,639	0,009**	
	KVB	136	80,55 ± 7,35			
	Bez MetS	143	82,13 ± 6,99	1,496	0,136	
	MetS	110	80,85 ± 6,30			
	SISTOLNA TA (mmHg)	Bez T2D	118	133,29 ± 13,46	-2,345	0,020*
		T2D	135	137,79 ± 16,60		
Bez MetS		143	133,57 ± 13,58	-2,532	0,012**	
MetS		110	138,45 ± 17,07			
PULSNI PRITISAK	Bez T2D	118	57,19 ± 11,63	-2,169	0,031*	
	T2D	135	60,69 ± 13,76			
	Bez MetS	143	57,30 ± 10,86	-2,491	0,013**	
	MetS	110	61,34 ± 14,91			
ALBUMIN (g/L)	Bez T2D	118	39,07 ± 5,59	-2,816	0,005**	
	T2D	135	40,90 ± 4,74			
	Bez MetS	143	39,31 ± 5,15	-2,581	0,010**	
	MetS	110	41,00 ± 5,18			

¶ Prikazani su samo parametri koji su pokazali statistički značajne razlike

\*Statistička značajnost je na nivou verovatnoće  $p < 0,05$

\*\* Statistička značajnost je na nivou verovatnoće  $p < 0,01$

#### 4.1.6. Markeri inflamacije u ispitanika

Srednje vrednosti ispitivanih markera inflamacije u ukupnom broju ispitanika prikazane su u *Tabeli 12*. Struktura ukupnog broja ispitanika grupisanih na osnovu kardiovaskularnog rizika prema vrednosti hsCRP prikazana je u *Tabeli 13*.

*Tabela 12. Markeri inflamacije u ukupnom broju ispitanika*

Markeri inflamacije	N	Srednja vrednost	SD	Minimum	Maksimum
Br. leukocita (br x 10 <sup>9</sup> )	253	6,06	1,57	2,80	11,60
Fibrinogen (g/L)	250	3,87	1,17	1,90	8,90
HsCRP (mg/L)	252	5,42	6,84	0,10	40,30

*Tabela 13. Struktura ispitanika u odnosu na nivo hsCRP i rizik za KVB\**

Rizik za KVB	N	%	HsCRP (mg/L) X±SD
Nizak (hsCRP<1mg/L)	70	27,8	0,53±0,23
Umeren (hsCRP 1 - 3mg/L)	68	27,0	1,72±0,52
Visok (hsCRP 3 -10mg/L)	66	26,2	5,39±1,89
Veoma visok (hsCRP ≥ 10mg/L)	48	19,0	17,83±5,61
<b>UKUPNO</b>	252*	100,0	5,42±6,84

\*Nedostaju podaci za jednog pacijenta

Iz *Tabele 13*. možemo videti da je 54,8%, dakle oko polovina naših pacijenata imalo hsCRP manji od 3 mg/L.



HsCRP, kao marker inflamacije, nije pokazao statistički (*neparametrijskim Mann-Whitney U – testom*) značajno veće vrednosti u grupama sa T2D, MetS u odnosu na grupe bez ovih bolesti. Ispitanici sa T2D i oni sa MetS imaju statistički (*Studentov t –test*) značajno veće prosečne vrednosti fibrinogena i broja leukocita (kao markera inflamacije) u odnosu na grupe bez T2D i MetS. (*Tabela 14.*)

**Tabela 14. Prosečne vrednosti markera inflamacije zavisno od prisustva T2D, KVB i MetS**

PARAMETRI	GRUPE	N	X±SD	Verovatnoća (p)
HsCRP (mg/L)	Bez T2D	118	4,90 ± 6,16	0,261
	T2D	134	5,88 ± 7,38	
	Bez KVB	117	5,35 ± 7,13	0,885
	KVB	135	5,48 ± 6,60	
	Bez MetS	142	4,95 ± 6,94	0,216
	MetS	110	6,03 ± 6,69	
Br.Leukocita (br.x10 <sup>9</sup> )	Bez T2D	118	5,67 ± 1,48	<0,001**
	T2D	135	6,39 ± 1,58	
	Bez KVB	117	5,90 ± 1,45	0,132
	KVB	136	6,20 ± 1,66	
	Bez MetS	143	5,74 ± 1,55	<0,001**
	MetS	110	6,47 ± 1,51	
FIBRINOGEN (g/L)	Bez T2D	116	3,72 ± 1,07	0,058
	T2D	134	4,00 ± 1,23	
	Bez KVB	116	3,83 ± 1,13	0,584
	KVB	134	3,91 ± 1,20	
	Bez MetS	141	3,70 ± 1,15	0,006**
	MetS	109	4,10 ± 1,15	

\* Statistička značajnost je na nivou verovatnoće  $p < 0,05$

\*\* Statistička značajnost je na nivou verovatnoće  $p < 0,01$

#### 4.1.7. Udruženost markera inflamacije sa drugim kardiovaskularnim faktorima rizika

##### 4.1.7.1. Statistički značajne korelacije hsCRP u svih pacijenata

Spirmanovim koeficijentom korelacije r ispitivane su statistički značajne korelacije hsCRP, kao markera inflamacije i HbA1c, kao markera metaboličke kontrole sa ostalim

kliničkim parametrima značajnim za predikciju KVB. (Tabele 15-19) HsCRP i HbA1c nisu međusobno statistički značajno korelirali ( $r=0.103$ ;  $p=0.103$ )

**Tabela 15. Kliničke karakteristike ispitanika i njihova udruženost sa hsCRP i HbA1c**

Spirmanova korelacija ( r )		HsCRP	HbA1c
<b>Prisustvo T2D u ispitanika</b>	Koeficijent korelacije	0,068	0,621
	Verovatnoća (p)	0,284	<0,001**
	N	252	252
<b>Prisustvo KVB u ispitanika</b>	Koeficijent korelacije	0,032	0,034
	Verovatnoća (p)	0,609	0,590
	N	252	252
<b>Prisustvo MetS u ispitanika</b>	Koeficijent korelacije	0,159	0,375
	Verovatnoća (p)	0,012*	<0,001**
	N	252	252
<b>Charlsonov indeks komorbiditeta (CCI) †</b>	Koeficijent korelacije	0,063	0,203
	Verovatnoća (p)	0,318	0,001**
	N	252	252
<b>Broj ADL koje ispitanik nije u stanju da izvede</b>	Koeficijent korelacije	0,095	-0,152
	Verovatnoća (p)	0,132	0,016*
	N	252	252
<b>Broj IADL koje ispitanik nije u stanju da izvede</b>	Koeficijent korelacije	0,083	-0,172
	Verovatnoća (p)	0,187	0,006**
	N	252	252
<b>Godine života (god.)</b>	Koeficijent korelacije	0,007	-0,159
	Verovatnoća (p)	0,910	0,012**
	N	252	252
<b>Navika pušenja</b>	Koeficijent korelacije	0,040	0,031
	Verovatnoća (p)	0,545	0,638
	N	232	232

†CCI, Charlson Comorbidity Index; *Statistička značajnost na nivou: \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$*

Iz Tabela 15 i 16. vidimo da hsCRP pokazuje statistički značajnu korelaciju sa prisustvom MetS i sa pulsom, dok je HbA1c bio u pozitivnoj korelaciji sa prisustvom T2D, MetS, indeksom komorbiditeta (CCI), sistolnom tenzijom i pulsним pritiskom, a u negativnoj

korelaciji sa godinama života i brojem ADL i IADL koje pacijent nije u stanju da uradi ni uz tuđu pomoć.

**Tabela 16. Krvni pritisak i puls u ispitanika i njihova udruženost sa hsCRP i HbA1c**

Spirmanova korelacija ( r )		HsCRP	HbA1c
<b>SISTOLNA TA (mmHg)</b>	Koeficijent korelacije	0,080	0,183
	Verovatnoća (p)	0,207	0,004**
	N	252	252
<b>DIJASTOLNA TA (mmHg)</b>	Koeficijent korelacije	0,073	0,096
	Verovatnoća (p)	0,246	0,128
	N	252	252
<b>PULSNI PRITISAK</b>	Koeficijent korelacije	0,058	0,132
	Verovatnoća (p)	0,358	0,036*
	N	252	252
<b>PULS (br./min)</b>	Koeficijent korelacije	0,125	-0,025
	Verovatnoća (p)	0,048*	0,688
	N	252	252

Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Antropometrijski parametri su bili u pozitivnoj korelaciji i sa hsCRP i sa HbA1c (ITM, obim struka, obim kuka), dok su odnosi obim struka/tel.visina i odnos struk/kuk bili u pozitivnoj korelaciji samo sa HbA1c, ali ne i sa hsCRP. (Tabela 17.)

Parametri metaboličke kontrole (glikemija) i lipidski parametri rizika bili su svi u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa HbA1c, osim LDL-holesterola koji nije pokazivao statistički značajnu korelaciju i HDL-holesterola koji je bio u negativnoj korelaciji sa HbA1c, ali ne statistički značajnoj. HsCRP je pokazivao u manjoj meri statistički značajne korelacije sa parametrima metaboličke kontrole, osim sa HDL-holesterolom, sa kojim je bio u statistički značajnoj negativnoj korelaciji. Statistički značajne pozitivne korelacije hsCRP je pokazivao sa odnosima LDL/HDL, UH/HDL, NonHDL/HDL, Tg/HDL. (Tabele 18. i 19.)

**Tabela 17. Antropometrijski parametri i njihova udruženost sa hsCRP i HbA1c**

Spirmanova korelacija (r)		HsCRP	HbA1c
<b>ITM ( kg/m<sup>2</sup>)</b>	Koeficijent korelacije	0,147	0,253
	Verovatnoća (p)	0,020*	<0,001**
	N	251	251
<b>Obim struka/TV</b>	Koeficijent korelacije	0,106	0,289
	Verovatnoća (p)	0,095	<0,001**
	N	251	251
<b>Obim struka (cm)</b>	Koeficijent korelacije	0,162	0,299
	Verovatnoća (p)	0,010**	<0,001**
	N	251	251
<b>Obim kuka (cm)</b>	Koeficijent korelacije	0,188	0,243
	Verovatnoća (p)	0,003**	<0,001**
	N	251	251
<b>Odnos struk/kuk</b>	Koeficijent korelacije	0,025	0,162
	Verovatnoća (p)	0,698	0,010**
	N	251	251

Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

**Tabela 18. Glikemija i lipidski faktori kardiovaskularnog rizika i njihova udruženost sa hsCRP i HbA1c**

Spirmanova korelacija ( r )		hsCRP	HbA1c
<b>Glikemija</b> (mmol/L)	Koeficijent korelacije	0,115	0,525
	Verovatnoća (p)	0,070	<0,001**
	N	251	251
<b>Holesterol</b> (mmol/L)	Koeficijent korelacije	-0,086	0,148
	Verovatnoća (p)	0,176	0,019*
	N	252	252
<b>Trigliceridi</b> (mmol/L)	Koeficijent korelacije	0,070	0,322
	Verovatnoća (p)	0,267	<0,001**
	N	252	252
<b>HDL-holesterol</b> (mmol/L)	Koeficijent korelacije	-0,248	-0,095
	Verovatnoća (p)	<0,001**	0,133
	N	252	252
<b>LDL-holesterol</b> (mmol/L)	Koeficijent korelacije	-0,043	0,115
	Verovatnoća (p)	0,495	0,068
	N	252	252
<b>LDL-hol./HDL-hol.</b>	Koeficijent korelacije	0,130	0,182
	Verovatnoća (p)	0,039*	0,004**
	N	252	252
<b>UH/HDL-holesterol</b>	Koeficijent korelacije	0,151	0,248
	Verovatnoća (p)	0,016*	0,000**
	N	252	252
<b>NonHDL-hol.</b>	Koeficijent korelacije	-0,029	0,188
	Verovatnoća (p)	0,652	0,003**
	N	252	252
<b>NonHDL/HDL-hol.</b>	Koeficijent korelacije	0,151	0,247
	Verovatnoća (p)	0,016*	<0,001**
	N	252	252
<b>Trigliceridi/HDL-hol</b>	Koeficijent korelacije	0,159	0,303
	Verovatnoća (p)	0,012**	<0,001**
	N	252	252

Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

**Tabela 19. Inflamatorni i drugi biokemijski parametri i njihova udruženost sa hs CRP i HbA1c**

Spirmanova korelacija (r)		HsCRP	HbA1c
<b>Leukociti (br.x10<sup>9</sup>)</b>	Koeficijent korelacije	0,276	0,245
	Verovatnoća (p)	<0,001**	<0,001**
	N	252	252
<b>Fibrinogen (g/L)</b>	Koeficijent korelacije	0,541	0,196
	Verovatnoća (p)	<0,001**	0,002**
	N	249	250
<b>Proteini (g/L)</b>	Koeficijent korelacije	-0,019	0,193
	Verovatnoća (p)	0,766	0,002**
	N	251	251
<b>Albumin (g/L)</b>	Koeficijent korelacije	-0,218	0,202
	Verovatnoća (p)	0,001**	0,001**
	N	252	252
<b>Urea (mmol/L)</b>	Koeficijent korelacije	0,078	0,153
	Verovatnoća (p)	0,217	0,015*
	N	252	252

Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Inflamatorni markeri, osim hsCRP, bili su u pozitivnoj korelaciji sa HbA1c, a takođe i proteini, albumin i urea. HsCRP je bio u statistički značajnoj negativnoj korelaciji sa albuminom, a pozitivno je korelirao sa brojem leukocita i fibrinogenom, kao markerima inflamacije. (Tabela 19.)

#### 4.1.7.2. Statistički značajne korelacije hsCRP u pacijenata sa i bez T2D

U ispitanika bez T2D, hsCRP je u statistički značajnoj korelaciji sa obimom struka, kuka, a u negativnoj sa HDL-holesterolom i albuminom. (Tabela 20.)

**Tabela 20. Statistički značajne korelacije hsCRP u ispitanika bez T2D**

Spirmanova korelacija (r)		HsCRP
Leukociti (br. x 10 <sup>9</sup> )	Koeficijent korelacije	0,273
	Verovatnoća (p)	0,003**
	N	118
Fibrinogen (g/L)	Koeficijent korelacije	0,519
	Verovatnoća (p)	<0,001**
	N	116
Obim struka (cm)	Koeficijent korelacije	0,193
	Verovatnoća (p)	0,036*
	N	118
Obim kuka (cm)	Koeficijent korelacije	0,231
	Verovatnoća (p)	0,012*
	N	118
HDL- holesterol (mmol/L)	Koeficijent korelacije	-0,293
	Verovatnoća (p)	0,001**
	N	118
Albumin (g/L)	Koeficijent korelacije	-0,338
	Verovatnoća (p)	<0,001**
	N	118

Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

U pacijenata sa T2D, hsCRP je imao samo dve statistički značajne korelacije i to pozitivnu sa glikemijom našte, a negativnu sa HDL-holesterolom. (Tabela 21.)

**Tabela 21. Statistički značajne korelacije hsCRP u ispitanika sa T2D**

Spirmanova korelacija (r)		HsCRP
Leukociti (br. x 10 <sup>9</sup> )	Koeficijent korelacije	0,256
	Verovatnoća (p)	0,003**
	N	134
Fibrinogen (g/L)	Koeficijent korelacije	0,540
	Verovatnoća (p)	<0,001**
	N	133
Glikemija (mmol/L)	Koeficijent korelacije	0,239
	Verovatnoća (p)	0,006**
	N	133
HDL - holesterol (mmol/L)	Koeficijent korelacije	-0,187
	Verovatnoća (p)	0,030*
	N	134

Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

#### 4.1.7.3. Statistički značajne korelacije hsCRP u pacijenata sa i bez KVB

**Tabela 22. Statistički značajne korelacije hsCRP u ispitanika bez KVB**

Spirmanova korelacija (r)		HsCRP
Leukociti (br. x 10 <sup>9</sup> )	Koeficijent korelacije	0,314
	Verovatnoća (p)	0,001*
	N	117
Fibrinogen (g/L)	Koeficijent korelacije	0,579
	Verovatnoća (p)	<0,001**
	N	116
Obim kuka(cm)	Koeficijent korelacije	0,203
	Verovatnoća (p)	0,028*
	N	117
LDL/HDL- holesterol	Koeficijent korelacije	0,228
	Verovatnoća (p)	0,013*
	N	117
UH/HDL- holesterol	Koeficijent korelacije	0,243
	Verovatnoća (p)	0,008**
	N	117
NonHDL/HDL-holesterol	Koeficijent korelacije	0,240
	Verovatnoća (p)	0,009**
	N	117
TG/HDL-holesterol	Koeficijent korelacije	0,217
	Verovatnoća (p)	0,019*
	N	117
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	Koeficijent korelacije	0,195
	Verovatnoća (p)	0,035*
	N	117

*Statistička značajnost na nivou: \*p<0,05; \*\*p<0,01*

U ispitanika bez KVB, hsCRP je bio u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa ITM, obimom kuka, i aterogenim indeksima: LDL/HDL, UH/HDL, NonHDL/HDL, TG/HDL holesterol. (Tabela 22.)



**Tabela 23. Statistički značajne korelacije hsCRP u ispitanika sa KVB**

Spirmanova korelacija (r)		HsCRP
Leukociti (br. x 10 <sup>9</sup> )	Koeficijent korelacije Verovatnoća (p) N	0,243 0,004** 135
Fibrinogen (g/L)	Koeficijent korelacije Verovatnoća (p) N	0,500 <0,001** 133
Holesterol (mmol/L)	Koeficijent korelacije Verovatnoća (p) N	-0,203 0,018* 135
Prisustvo MetS	Koeficijent korelacije Verovatnoća (p) N	0,247 0,004** 135
Obim kuka (cm)	Koeficijent korelacije Verovatnoća (p) N	0,179 0,039* 134
HDL-holesterol (mmol/L)	Koeficijent korelacije Verovatnoća (p) N	-0,315 <0,001** 135
Albumin (g/L)	Koeficijent korelacije Verovatnoća (p) N	-0,342 <0,001* 135

*Statistička značajnost na nivou: \*p<0,05; \*\*p<0,01*

U pacijenata sa KVB hsCRP je bio u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa prisustvom MetS i obimom kuka, a u negativnoj korelaciji sa holesterolom, HDL-holesterolom i albuminom (Tabela 23.)

#### 4.1.7.4. Statistički značajne korelacije hsCRP u pacijenata sa i bez MetS

**Tabela 24. Statistički značajne korelacije hsCRP u ispitanika bez MetS**

Spirmanova korelacija (r)		HsCRP
Leukociti (br. x 10 <sup>9</sup> )	Koeficijent korelacije	0,226
	Verovatnoća (p)	0,007**
	N	142
Fibrinogen (g/L)	Koeficijent korelacije	0,508
	Verovatnoća (p)	<0,001**
	N	140
HDL-holesterol (mmol/L)	Koeficijent korelacije	-0,202
	Verovatnoća (p)	0,016*
	N	142
Albumin (g/L)	Koeficijent korelacije	-0,289
	Verovatnoća (p)	<0,001**
	N	142
Bilirubin (μmol/L)	Koeficijent korelacije	-0,216
	Verovatnoća (p)	0,010**
	N	141

Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

**Tabela 25. Statistički značajne korelacije hsCRP u ispitanika sa MetS**

Spirmanova korelacija (r)		HsCRP
Leukociti (br. x 10 <sup>9</sup> )	Koeficijent korelacije	0,225
	Verovatnoća (p)	0,018*
	N	110
Fibrinogen (g/L)	Koeficijent korelacije	0,524
	Verovatnoća (p)	<0,001**
	N	109
HDL-holesterol (mmol/L)	Koeficijent korelacije	-0,234
	Verovatnoća (p)	0,014*
	N	110
Kreatinin (mmol/L)	Koeficijent korelacije	0,191
	Verovatnoća (p)	0,048*
	N	108

Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

U pacijenata i sa i bez MetS hsCRP je statistički značajno pozitivno korelirao sa drugim inflamatornim markerima (broj leukocita, fibrinogen), a negativno sa HDL holesterolom. (Tabele 24. i 25.) Razlike između ove dve grupe su u tome što je u grupi sa MetS, hsCRP imao statistički

značajnu pozitivnu korelaciju sa kreatininom, a u grupi bez MetS je imao statistički značajne negativne korelacije sa albuminom i bilirubinom. (Tabele 24. i 25.)

## 4.2. Podela ispitanika u četiri grupe na osnovu prisustva T2D i KVB

Ispitanici su podeljeni u četiri podgrupe na osnovu prisustva tip 2 dijabetesa (T2D) i prisustva kardiovaskularnih bolesti (KVB), tj. preležanih glavnih kardio/cerebrovaskularnih događaja (infarkta miokarda i šloga) :

**Grupa A** - ispitanici sa T2D i KVB, N=74 (29,2%)

**Grupa B** - ispitanici sa T2D bez KVB, N=61 (24,2%)

**Grupa C** - ispitanici sa KVB bez T2D, N=62 (24,5%)

**Grupa D** - ispitanici bez T2D i KVB, tj. kontrolna grupa, N=56 (22,1%).

### 4.2.1. Starosna i polna distribucija ispitanika po grupama

Zastupljenost ispitanika po grupama i prosečna starost prikazani su u Tabeli 26.

*Tabela 26. Broj i prosečna starost ispitanika po grupama*

GRUPA	Broj (N)	Srednja vrednost ± SD	Minimum	Maksimum
		(god.)	(god.)	
A	74	79,54 ± 7,37	65	96
B	61	80,31 ± 4,98	65	89
C	62	81,76 ± 7,21	65	99
D	56	85,43 ± 5,23	76	98
<b>UKUPNO</b>	<b>253</b>	<b>81,57 ± 6,72</b>	<b>65</b>	<b>99</b>

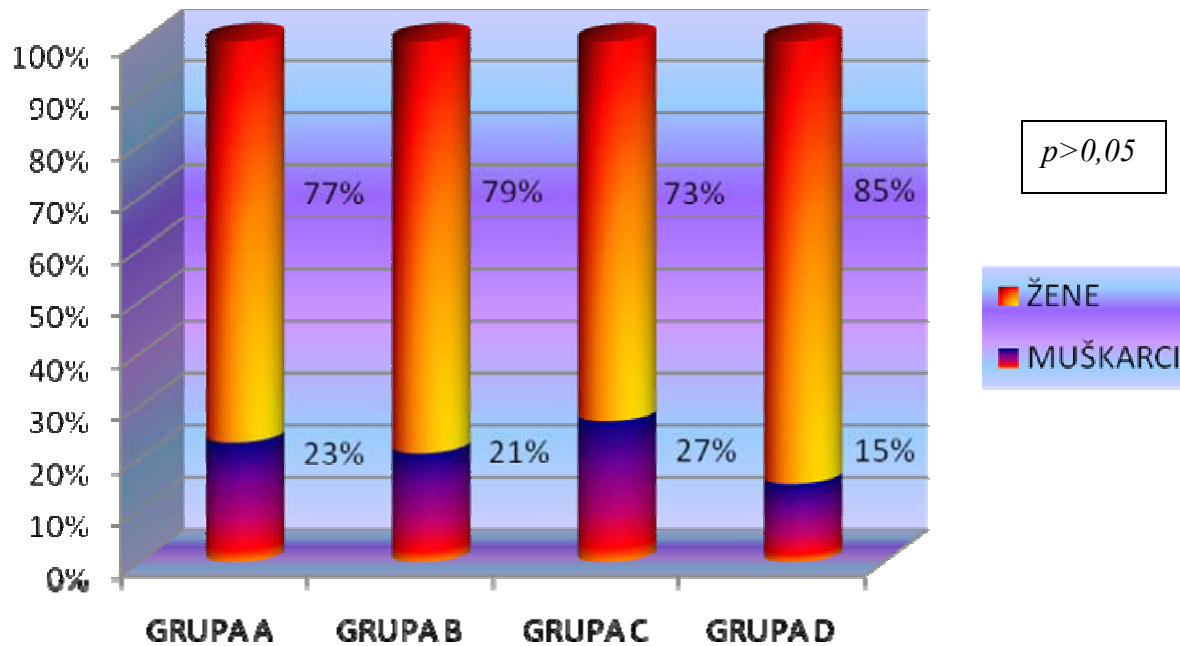
Iz Tabele 26. se jasno vidi da su ispitanici u kontrolnoj, tj. grupi D, (kojih je bilo 56), u proseku bili najstariji, a ANOVOM analizom prosečnih vrednosti dokazano je da postoji značajna statistička razlika između grupa po starosti (  $F = 10,519$  ;  $p < 0,001$ ), dok post hoc Bonferroni analiza ukazuje na značajno starije pacijente u kontrolnoj grupi u odnosu na ostale grupe. (Tabela 27.)

**Tabela 27. Statistički značajne razlike prosečne starosti ispitanika po grupama**

Zavisna varijabla	(I) Grupe	(J) Grupe	Srednja razlika (I-J)	Verovatnoća (p)
STAROST (god.)	D	A- T2D i KVB	5.88803	<0,001**
		B- T2D bez KVB	5.11710	<0,001**
		C- KVB bez T2D	3.67051	0,012**

\*\* Statistička značajnost srednje razlike na nivou  $p < 0,01$

Distribucija po polu je slična u sve četiri grupe, bez statistički značajne razlike između njih. (Grafikon 4.)



**Grafikon 4. Polna struktura ispitanika po grupama**

#### 4.2.2. Funkcionalni status i komorbiditetni indeks u ispitivanim grupama

Broj i procenat pacijenata koji su u potpunosti nesposobni (čak i uz tuđu pomoć) da obave ADL i IADL su prikazani u tabelama 28. i 29.

**Tabela 28. Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama prema broju ADL koje nisu u stanju da obave ni uz tuđu pomoć**

Broj aktivnosti dnevnog života (ADL)	Ispitanici N, %	GRUPE			
		A	B	C	D
Sposoban za sve ADL	N	56	49	43	42
	%	75,7%	80,3%	69,4%	75,0%
Nesposoban za 1 ADL	N	8	6	10	8
	%	10,8%	9,8%	16,1%	14,3%
Nesposoban za 2 ADL	N	7	4	4	2
	%	9,5%	6,6%	6,5%	3,6%
Nesposoban za 3 ADL	N	1	0	3	1
	%	1,4%	0,0%	4,8%	1,8%
Nesposoban za 4 ADL	N	1	2	1	2
	%	1,4%	3,3%	1,6%	3,6%
Nesposoban za 5 ADL	N	1	0	0	0
	%	1,4%	0,0%	0,0%	0,0%
Nesposoban za 6 ADL	N	0	0	1	1
	%	0,0%	0,0%	1,6%	1,8%
<b>UKUPNO</b>	N	74	61	62	56
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2 = 13,129; df = 18; p = 0,784$$

Iz Tabele 28. možemo videti da nije postojala statistički značajna razlika u distribuciji pacijenata po grupama kada se razmatra broj ADL koje pacijenti nisu u stanju da obave. Dve i više ADL nije u stanju da obavi 13,7% pacijenata u grupi A, 9,9% pacijenata u grupi B, 14,5% pacijenata u grupi C i 10,8% pacijenata u grupi D.

**Tabela 29. Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama prema broju IADL koje nisu u stanju da obave ni uz tuđu pomoć**

Broj instrumentalnih aktivnosti dnevnog života (IADL)	Ispitanici N, %	GRUPE			
		A	B	C	D
Sposoban za sve IADL	N	10	17	11	18
	%	13,5%	27,9%	17,7%	32,1%
Nesposoban za 1 IADL	N	11	10	2	5
	%	14,9%	16,4%	3,2%	8,9%
Nesposoban za 2 IADL	N	14	14	8	3
	%	18,9%	23,0%	12,9%	5,4%
Nesposoban za 3 IADL	N	11	3	9	8
	%	14,9%	4,9%	14,5%	14,3%
Nesposoban za 4 IADL	N	11	9	13	5
	%	14,9%	14,8%	21,0%	8,9%
Nesposoban za 5 IADL	N	11	2	6	2
	%	14,9%	3,3%	9,7%	3,6%
Nesposoban za 6 IADL	N	3	2	10	4
	%	4,1%	3,3%	16,1%	7,1%
Nesposoban za 7 IADL	N	2	3	0	7
	%	2,7%	4,9%	0,0%	12,5%
Nesposoban za 8 IADL	N	1	1	3	4
	%	1,4%	1,6%	4,8%	7,1%
<b>UKUPNO</b>	N	74	61	62	56
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2=56,592; df=24; p<0,001$$

U Tabeli 29. prikazana je distribucija pacijenata u ispitivanim grupama zavisno od broja IADL koje nisu u stanju da obave ni uz tuđu pomoć. Razlika između grupa je bila statistički visoko signifikantna ( $p<0,001$ ), a iz tabele se može videti da su najlošiji u ispunjavanju IADL bili pacijenti sa preležanim kardio/cerebrovaskularnim događajem, a bez T2D ( grupa C ). U

navedenoj grupi čak 79,1% ispitanika nije bilo sposobno da obavlja dve i više IADL ni uz tuđu pomoć u poređenju sa 55,7% ispitanika u grupi B, ili 41,0% ispitanika u grupi D. Grupa A je takođe imala visoku učestalost ispitanika koji nisu u stanju da obave dve ili više IADL (71,6%).

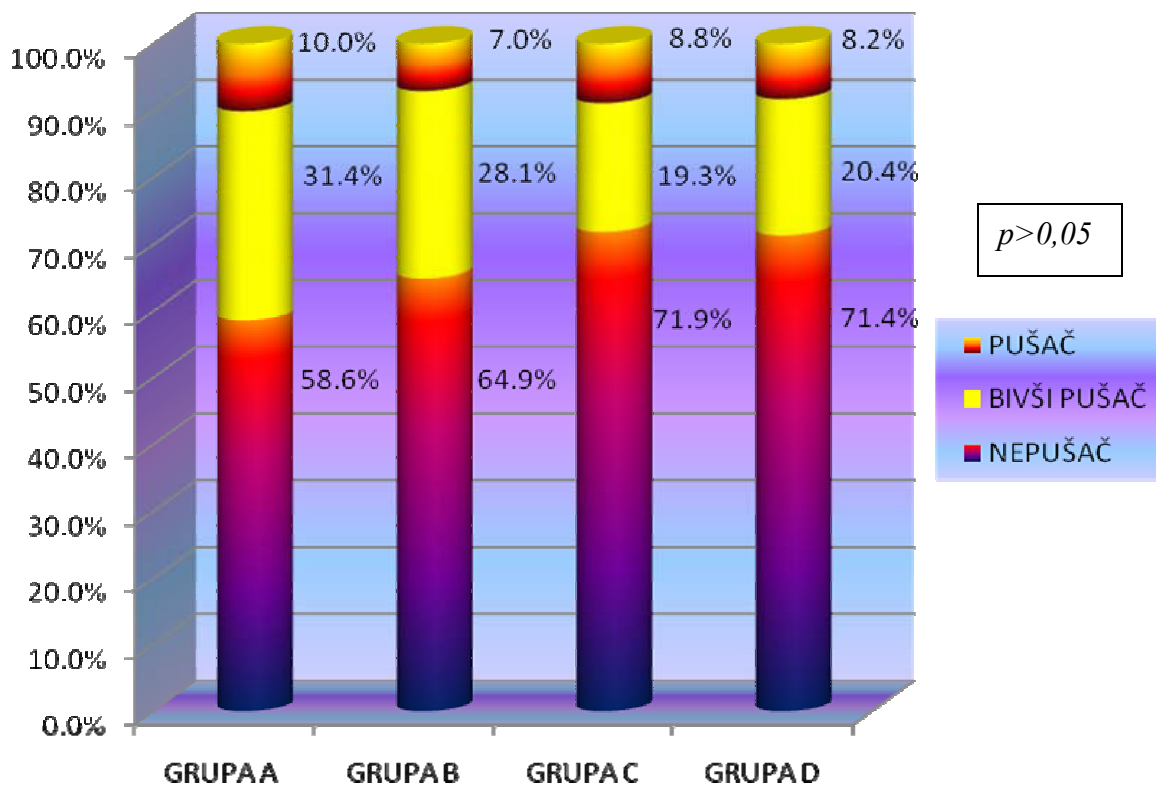
**Tabela 30. Charlsonov indeks komorbiditeta prilagođen za težinu bolesti (CWCI) u ispitivanim grupama**

CWCI	Ispitanici N, %	GRUPE			
		A	B	C	D
0	N	0	2	1	21
	%	0,0%	3,3%	1,6%	37,5%
1	N	11	24	19	22
	%	14,9%	39,3%	30,6%	39,3%
2	N	26	24	27	11
	%	35,1%	39,3%	43,5%	19,6%
3	N	24	10	10	2
	%	32,4%	16,4%	16,1%	3,6%
4	N	11	1	4	0
	%	14,9%	1,6%	6,5%	0,0%
5	N	2	0	1	0
	%	2,7%	0,0%	1,6%	0,0%
UKUPNO	N	74	61	62	56
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\chi^2=106,5; df=15; p<0,001$$

Postojala statistički visoko signifikantna razlika u komorbiditetnom indeksu između grupa, sa CWCI $\geq$ 2 zasupljenim u 85,1% ispitanika grupe A, 57,4% ispitanika grupe B, 67,8% ispitanika grupe C i svega 23,2% ispitanika grupe D. Sve ovo je u skladu sa unapred definisanom stratifikacijom pacijenata prema prisustvu T2D i KVB. (Tabela 30.)

### 4.2.3. Navika pušenja u ispitivanim grupama



*Grafikon 5. Navika pušenja u ispitivanim grupama*

Nije postojala statistički značajna razlika u prisustvu navike pušenja u ispitivanim grupama (*Grafikon 5.*:  $\chi^2 = 3,940$ ;  $df=6$ ;  $p=0,685$ )

### 4.2.4. Sistolni, dijastolni krvni pritisak i puls u ispitivanim grupama

Nisu postojale statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u prosečnim vrednostima sistolnog, dijastolnog krvnog pritiska, pulsog pritiska i pulsa. (*Tabela 31.*)



**Tabela 31. Prosečne vrednosti krvnog pritiska i pulsa po grupama**

	Grupe	N	Srednja vrednost	SD	Minimum	Maksimum	ANOVA
<b>Sistolna TA (mmHg)</b>	<b>A</b>	74	136,6	16,1	86,0	190,0	F=2,576 p=0,054
	<b>B</b>	61	139,2	17,2	100,0	205,0	
	<b>C</b>	62	133,0	13,4	100,0	160,0	
	<b>D</b>	56	133,7	13,7	100,0	170,0	
<b>Dijastolna TA (mmHg)</b>	<b>A</b>	74	76,5	9,8	50,0	100,0	F=0,869 p=0,458
	<b>B</b>	61	77,9	8,0	60,0	90,0	
	<b>C</b>	62	75,7	7,9	50,0	90,0	
	<b>D</b>	56	76,5	8,1	60,0	90,0	
<b>Pulsni pritisak</b>	<b>A</b>	74	60,2	12,9	28,0	100,0	F=1,645 p=0,180
	<b>B</b>	61	61,3	14,9	30,0	135,0	
	<b>C</b>	62	57,2	10,9	40,0	84,0	
	<b>D</b>	56	57,1	12,5	30,0	100,0	
<b>Puls (br/min)</b>	<b>A</b>	74	74,6	7,4	60,0	94,0	F=0,038 p=0,990
	<b>B</b>	61	75,8	8,2	60,0	110,0	
	<b>C</b>	62	75,8	7,5	52,0	96,0	
	<b>D</b>	56	75,1	6,8	56,0	98,0	

#### 4.2.5. Antropometrijski parametri u ispitivanim grupama

Iz Tabele 32. možemo zaključiti da, kada su u pitanju antropometrijski parametri, postoje statistički značajne razlike (ANOVA testom) u prosečnim vrednostima između grupa, sa prisutnim najvišim vrednostima u grupama obolelih od T2D ( grupe A i B ) i najnižim u grupi sa KVB bez T2D (grupa C).

**Tabela 32. Prosečne vrednosti antropometrijskih parametara po grupama**

PARAMETRI	GRUPE	N	Srednja vrednost	SD	Minimum	Maksimum	ANOVA
<b>Obim struka (cm)</b>	<b>A</b>	74	89,97	13,66	61,00	120,00	F=5,907 p=0,001**
	<b>B</b>	61	90,78	13,43	58,00	130,00	
	<b>C</b>	62	82,70	12,12	62,00	110,00	
	<b>D</b>	56	84,59	12,40	60,00	114,00	
<b>Obim kuka (cm)</b>	<b>A</b>	74	103,83	13,15	74,00	133,00	F=5,680 p=0,001**
	<b>B</b>	61	103,66	12,58	61,00	128,00	
	<b>C</b>	62	96,17	12,60	70,00	121,00	
	<b>D</b>	56	99,70	10,16	70,00	125,00	
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>A</b>	74	26,81	4,66	19,60	39,10	F=7,865 p<0,001**
	<b>B</b>	61	27,33	4,36	17,58	44,00	
	<b>C</b>	62	24,06	3,69	17,10	65,36	
	<b>D</b>	56	25,20	4,10	16,56	37,11	
<b>Odnos struk /visina</b>	<b>A</b>	74	0,56	0,08	0,36	0,75	F=4,441 p=0,005**
	<b>B</b>	61	0,57	0,09	0,37	0,85	
	<b>C</b>	62	0,52	0,07	0,39	0,98	
	<b>D</b>	56	0,54	0,09	0,42	0,68	
<b>Odnos struk/kuk</b>	<b>A</b>	74	0,87	0,07	0,72	1,06	F=1,356 p=0,257
	<b>B</b>	61	0,88	0,08	0,70	1,26	
	<b>C</b>	62	0,86	0,07	0,72	1,12	
	<b>D</b>	56	0,85	0,09	0,63	1,01	

\*\* Statistička značajnost na nivou  $p < 0,01$

Jedino odnos obima struka/kuka nije pokazao statistički značajnu razliku prosečnih vrednosti između grupa. Grupe A i B se nisu međusobno razlikovale u prosečnim vrednostima antropometrijskih parametara. Potom je urađena post hoc Bonferroni analiza radi preciznog određivanja značajnosti utvrđenih razlika između grupa, što je prikazano u *Tabeli 33*.

**Tabela 33. Bonferroni značajnost po grupama i između grupa u antropometrijskim parametrima**

PARAMETAR	(I) GRUPE	(J) GRUPE	Srednja Razlika (I-J)	Verovatnoća (p)
Obim struka	C	A - T2D i KVB	-7,26874	0,008**
		B - T2D bez KVB	-8,07702	0,004**
		D - kontrola	-1,88911	1,000
Obim kuka	C	A - T2D i KVB	-7,66958	0,002**
		B - T2D bez KVB	-7,50093	0,005**
		D - kontrola	-3,53998	0,712
ITM	A	B - T2D bez KVB	-0,52183	1,000
		C - KVB bez T2D	2,75451	0,001**
		D - kontrola	1,60917	0,201
	B	A - T2D sa KVB	0,07116	1,000
		C - KVB bez T2D	2,32969	<0,001**
		D - kontrola	1,97623	0,042*
Odnos struk/visina	C	A - T2D i KVB	-0,03692	0,063
		B - T2D bez KVB	-0,04890	0,007**
		D - kontrola	-0,01318	1,000

\* Statistička značajnost srednje razlike na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

#### 4.2.6. Zastupljenost metaboličkog sindroma u ispitivanim grupama

*Tabela 34. Grupe ispitanika u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma*

GRUPA	Bez metaboličkog sindroma		Sa metaboličkim sindromom	
	Broj	%	Broj	%
A	30	40,5%	44	59,5%
B	20	32,8%	41	67,2%
C	50	80,6%	12	19,4%
D	43	76,8%	13	23,2%
<b>UKUPNO</b>	143	56,5%	110	43,5%

$$\chi^2=45,713, df=3, p<0,001^{**}$$

Najviše ispitanika sa metaboličkim sindromom bilo je u grupama koje imaju T2D (grupe A i B). Analizom značajnosti razlika  $\chi^2$ -testom utvrđena je statistički visoko signifikantna razlika u prisustvu MetS po grupama  $\chi^2=45,713, df=3, p<0,001^{**}$  (Tabela 34.)

#### 4.2.7. Lipidi i aterogeni indeksi po grupama

Prosečne vrednosti ukupnog holesterola (UH) kod svih ispitanika su vrlo ujednačene i kreću se od 5,6-5,7 mmol/l. Poredjenjem između grupa nije utvrđena statistički značajna razlika. Nivo triglicerida (TG) u proseku je iznosio 1,67 mmol/l kod pacijenata sa T2D (grupe A i B) dok su prosečne vrednosti niže u pacijenata grupe C i D, što potvrđuje i ANOVA test značajnosti razlika,  $F=7,193 p<0,001$ . Ostali lipidni parametri nisu pokazali statistički značajnu razliku. Rezultati prosečnih vrednosti lipida po grupama prikazani su u Tabeli 35.

**Tabela 35. Prosečne vrednosti lipida kod ispitanika po grupama**

LIPIDI	GRUPE	N	Srednja vrednost	SD	Minimum	Maksimum	ANOVA
<b>UH (mmol/l)</b>	<b>A</b>	74	5,72	1,27	3,20	8,44	F=0,144 p=0,933
	<b>B</b>	61	5,80	1,16	4,00	8,81	
	<b>C</b>	62	5,69	1,34	2,51	8,39	
	<b>D</b>	56	5,65	1,19	3,50	9,08	
<b>TG (mmol/l)</b>	<b>A</b>	74	1,68	0,79	0,53	3,68	F=7,193 p<0,001**
	<b>B</b>	61	1,69	0,67	0,70	3,15	
	<b>C</b>	62	1,23	0,70	0,45	5,15	
	<b>D</b>	56	1,35	0,58	0,62	3,15	
<b>HDL-h (mmol/l)</b>	<b>A</b>	74	1,42	0,31	0,88	2,40	F=2,045 p=0,108
	<b>B</b>	61	1,44	0,34	0,86	2,33	
	<b>C</b>	62	1,51	0,33	0,62	2,44	
	<b>D</b>	56	1,54	0,32	1,00	2,59	
<b>LDL-h (mmol/l)</b>	<b>A</b>	74	3,53	1,01	1,63	5,96	F=0,124 p=0,946
	<b>B</b>	61	3,54	1,02	0,58	6,31	
	<b>C</b>	62	3,57	1,08	1,24	5,84	
	<b>D</b>	56	3,46	1,04	1,52	6,75	
<b>NonHDL-h (mmol/l)</b>	<b>A</b>	74	4,30	1,16	1,96	6,88	F=0,617 p=0,605
	<b>B</b>	61	4,36	0,99	2,71	7,12	
	<b>C</b>	62	4,18	1,17	1,57	6,75	
	<b>D</b>	56	4,11	1,12	1,95	7,36	

\*\* Statistička značajnost na nivou  $p < 0,01$

Precizniji podatak o statističkoj značajnosti razlike prosečnih vrednosti triglicerida između grupa dobili smo *post hoc Bonferroni* analizom. Ispitanici sa T2D ( grupe A i B ) imaju statistički značajno viši nivo triglicerida u odnosu na grupu C (sa KVB i bez T2D), a samo grupa B ima statistički značajno viši nivo TG u odnosu na kontrolnu grupu D. (Tabela 36.).

**Tabela 36. Bonferroni značajnost u nivou triglicerida po grupama i između grupa**

Zavisna varijabla	(I) Grupe	(J) Grupe	Srednja razlika (I-J)	Verovatnoća (p)
TG (mmol/l)	A	B- T2D bez KVB	-0,00940	1,000
		C-KVB bez T2D	0,45063	0,001**
		D-kontrolna	0,33167	0,045*
	B	A- T2D i KVB	0,00940	1,000
		C- KVB bez T2D	0,46003	0,002**
		D-kontrolna	0,34107	0,051

\* Statistička značajnost srednje razlike na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

**Tabela 37. Aterogeni indeksi po grupama**

INDEKSI	Grupe	N	Srednja vrednost	SD	Minimum	Maksimum	ANOVA
LDL/HDL-h	A	74	2,55	0,73	1,20	4,60	F=1,871 P=0,135
	B	61	2,55	0,61	1,20	3,90	
	C	62	2,39	0,63	1,10	4,40	
	D	56	2,31	0,73	0,80	4,00	
UH/HDL-h	A	74	4,11	0,91	2,40	6,80	F=3,788 P=0,011*
	B	61	4,13	0,77	2,40	5,70	
	C	62	3,78	0,73	2,30	5,70	
	D	56	3,75	0,87	1,90	6,40	
TG/HDL-h	A	74	1,27	0,74	0,32	3,32	F=7,825 P<0,001**
	B	61	1,27	0,66	0,44	2,76	
	C	62	0,87	0,57	0,35	4,06	
	D	56	0,93	0,45	0,34	2,41	
NonHDL/HDL-h	A	74	3,13	0,95	1,45	5,78	F=3,412 P=0,018*
	B	61	3,14	0,77	1,42	4,67	
	C	62	2,82	0,78	1,29	5,75	
	D	56	2,77	0,86	0,98	5,41	

Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Ispitivanje aterogenog i drugih lipidskih indeksa po grupama rađeno ANOVA testom pokazuje da ne postoje statistički značajne razlike između grupa u indeksu ateroskleroze

LDL/HDL-holesterol (LDL/HDL-h), koji je najniži u kontrolnoj grupi, a najviši u grupama sa T2D (grupe A i B), dok je u indeksu ukupan holesterol/HDL holesterol (UH/HDL-h) postojala statistički značajna razlika između grupa, opet sa najnižom vrednošću u kontrolnoj, a najvišim vrednostima u grupama sa T2D. Ovo je slučaj i sa indeksom NonHDL/HDL holesterol (NonHDL/HDL-h) koji je pokazao statistički značajnu razliku između grupa, takođe sa najvišim vrednostima u pacijenata sa T2D, a najnižim vrednostima u kontrolnoj grupi D. (Tabela 37.). Statistički značajna razlika *post hoc* analizom dobijena je samo za odnos trigliceridi/HDL-holesterol (TG/HDL-h) koji je statistički značajno viši u grupama sa T2D (A i B) u odnosu na ostale dve grupe (C i D). (Tabela 38)

**Tabela 38. Bonferroni značajnost po grupama i između grupa u nivou TG/HDL-h**

ZAVISNA VARIJABLA	(I) GRUPE	(J) GRUPE	Srednja Razlika (I-J)	Verovatnoća (p)
TG/HDL-h	C	A- T2D I KVB	-0,40884	0,001**
		B- T2D bez KVB	-0,40911	0,002**
		D-kontrolna	-0,06237	1,000
	D	A- T2D I KVB	-0,34647	0,012**
		B- T2D bez KVB	-0,34673	0,018*
		C- KVB bez T2D	0,06237	1,000

\* Statistička značajnost srednje razlike na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

#### 4.2.8. Parametri metaboličke kontrole u ispitivanim grupama

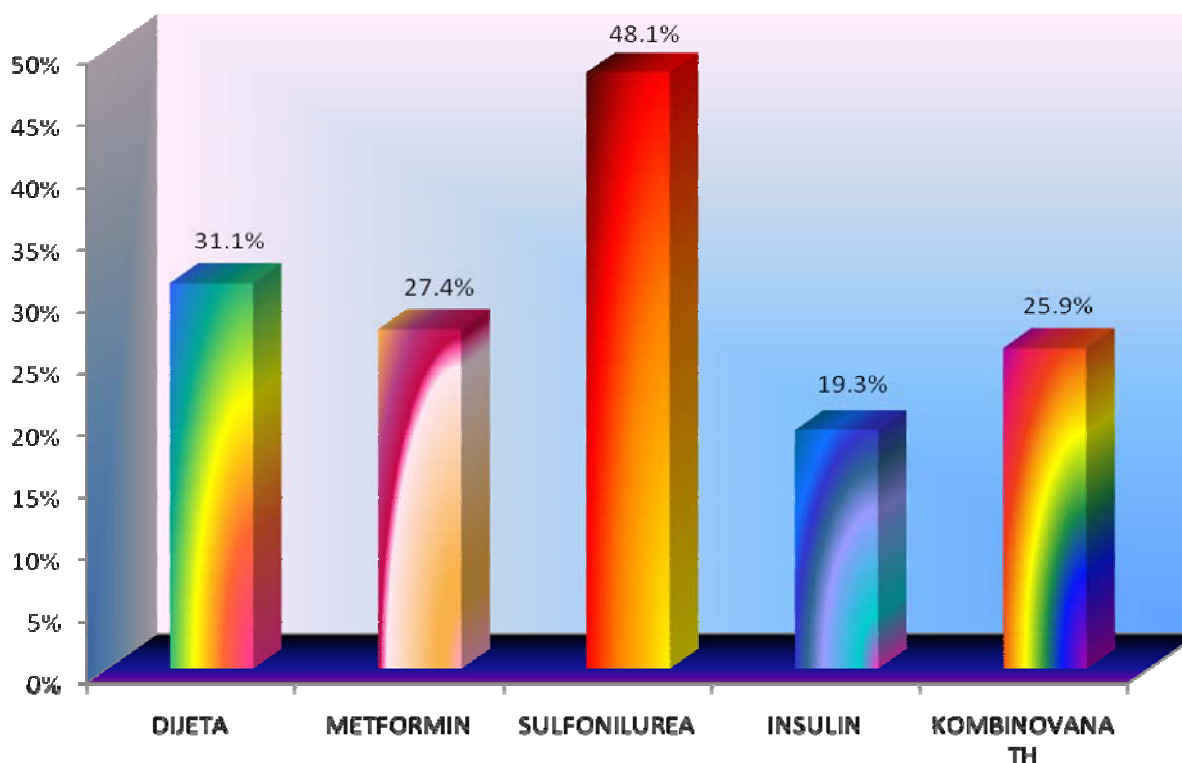
U Tabeli 39. su prikazane prosečne vrednosti metaboličkih parametara po grupama, pri čemu se zapažaju statistički značajno više prosečne vrednosti u grupama sa T2D ( grupe A i B ) u odnosu na grupe bez T2D ( grupe C i D ), što je i potvrđeno Bonferroni post hoc analizom, a bilo je i očekivano. Nije bilo statistički značajnih razlika u parametrima metaboličke kontrole između grupa sa T2D, zavisno od prisustva KVB (grupe A i B,  $p > 0,05$ ).

Kada se razmotre terapijski pristupi kod pacijenata sa T2D (N=135), vidimo da je njih 42 (31,1%) bilo samo na dijeti, dok je 93 pacijenta (tj. 68,9%) bilo na terapiji medikamentima i to : 37 na metforminu (39,8 % onih koji su na medikamentoznoj terapiji za T2D), 65 na preparatima sulfonilureje (69,9% obolelih koji su na th za T2D), 26 na terapiji insulinom (28,0% onih koji su na th za T2D), a na kombinovanoj terapiji je bilo 35 obolelih, tj. 37,6% pacijenata koji primaju th. Terapija u obolelih od T2D prikazana je *Grafikonom 6*.

**Tabela 39. Prosečne vrednosti parametara metaboličke kontrole po grupama**

PARAMETRI	Grupe	N	Srednja vrednost	SD	Minimum	Maksimum	ANOVA
Glikemija našte (mmol/L)	A	74	6,67	2,49	3,90	18,40	F=19,414 P<0,001**
	B	60	7,82	4,14	3,90	26,20	
	C	62	4,79	0,81	3,50	9,00	
	D	56	5,08	0,99	3,90	8,50	
Postprandijalna glikemija (mmol/L)	A	48	9,72	4,38	4,50	25,10	F=11,605 P<0,001**
	B	49	9,18	3,47	3,70	19,10	
	C	22	6,41	1,92	3,70	10,00	
	D	30	5,87	1,49	4,20	9,80	
HbA1c (%)	A	74	7,65	1,64	4,80	12,00	F=26,783 P<0,001**
	B	61	7,88	2,64	4,90	18,70	
	C	61	5,97	0,46	4,90	8,40	
	D	56	5,92	0,53	4,60	7,60	

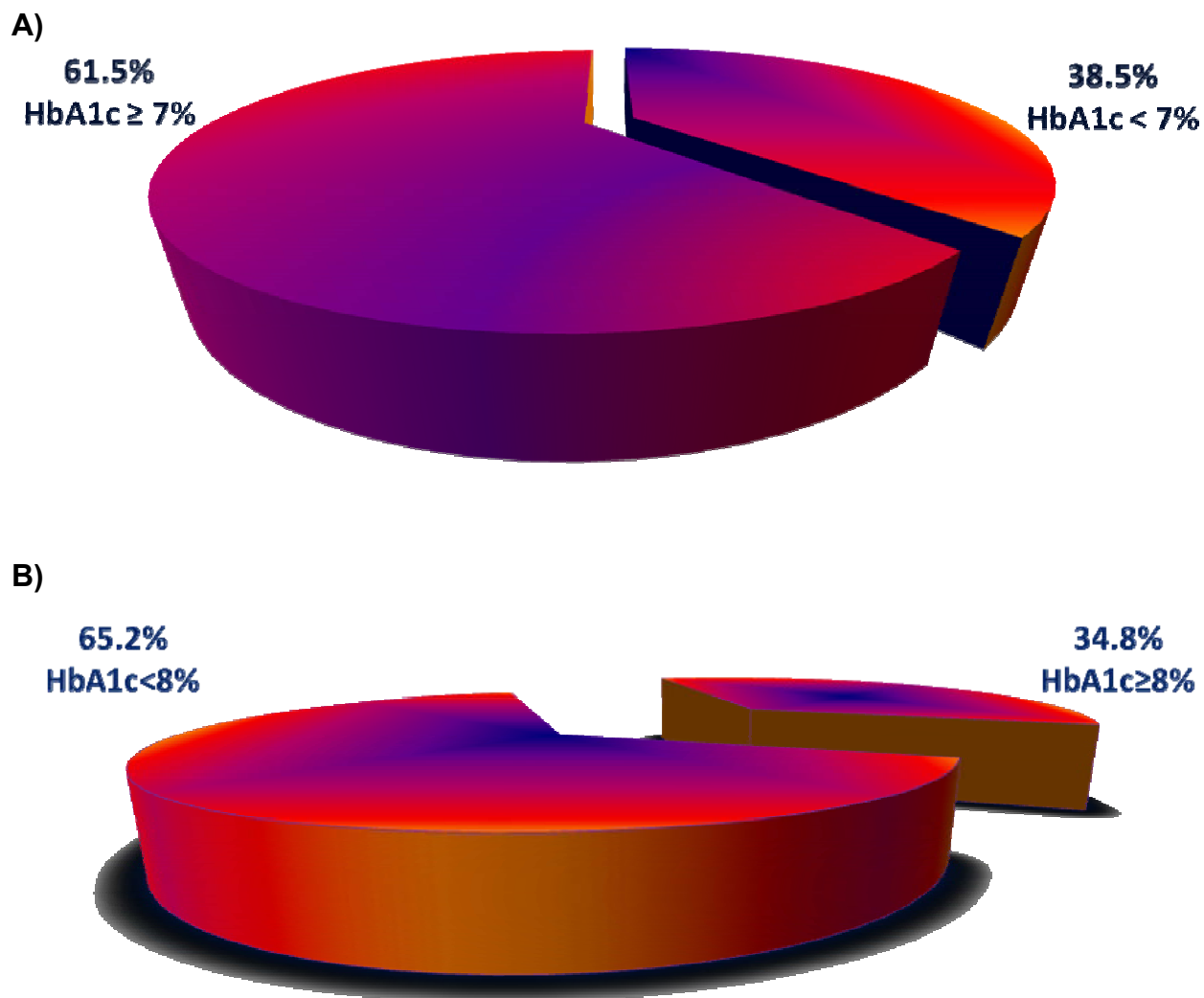
\*\* Statistička značajnost na nivou  $p < 0,01$



**Grafikon 6. Terapijski režimi u ispitanika sa dijabetesom**



Od ukupnog broja obolelih od dijabetesa (N=135), njih 52 je imalo dobru glikoregulaciju ako se primene strožiji kriterijumi (HbA1c<7%). Po najnovijim preporukama nešto blaži kriterijumi se koriste za stare osobe sa brojnim komorbiditetima, gde bi spadali i naši pacijenti (HbA1c<8%). Po ovim kriterijumima dobru metaboličku kontrolu imalo je 88 pacijenata (65,2% obolelih od T2D). *Grafikon 7.*



*Grafikon 7. Metabolička kontrola u naših pacijenata A) strožija kontrola, B) manje strogi kriterijumi*

## 4.2.9. Markeri inflamacije u ispitivanim grupama

### 4.2.9.1. Upoređivanje prosečnih vrednosti parametara inflamacije po grupama

*Tabela 40. Prosečne vrednosti parametara inflamacije po grupama*

Parametri inflamacije	Grupe	N	Srednja vrednost	SD	Minimum	Maximum	ANOVA
<b>Fibrinogen</b> (g/L)	<b>A</b>	74	4,03	1,19	1,90	8,90	F=1,283 p=0,281
	<b>B</b>	60	3,97	1,29	2,00	8,20	
	<b>C</b>	60	3,76	1,20	2,00	6,40	
	<b>D</b>	56	3,68	0,92	2,00	5,80	
<b>hsCRP</b> (mg/L)	<b>A</b>	60	5,75	6,80	0,10	23,50	F=0,494 p=0,687
	<b>B</b>	63	6,02	8,07	0,10	40,30	
	<b>C</b>	71	5,15	6,40	0,20	20,40	
	<b>D</b>	58	4,63	5,93	0,20	24,50	
<b>Leukociti</b> (br.x10 <sup>9</sup> /l)	<b>A</b>	74	6,49	1,59	3,00	10,90	F=5,402 p=0,001**
	<b>B</b>	61	6,28	1,57	3,00	11,60	
	<b>C</b>	62	5,84	1,69	2,80	10,10	
	<b>D</b>	56	5,49	1,18	3,40	9,20	

\*\* Statistička značajnost je na nivou verovatnoće  $p < 0,01$

U Tabeli 40. prikazane su prosečne vrednosti praćenih markera po grupama. ANOVA test pokazuje statistički značajne razlike između grupa jedino u nivou prosečnih vrednosti broja leukocita ( $p=0,001$ ), koje su najniže u kontrolnoj grupi, a najviše u grupama sa T2D i to potvrđuje i post hoc analiza između kontrolne grupe i ove dve grupe (GRUPA A vs. GRUPA D: Srednja razlika (I-J) = 1,00618;  $p=0,002$ ; GRUPA B vs. GRUPA D: Srednja razlika (I-J) = 0,78970;  $p=0,034$ ).

4.2.9.2. Udruženost hsCRP sa tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika u ispitivanim grupama

Tabela 41. Kliničke karakteristike ispitanika i njihova udruženost sa hsCRP po grupama

HsCRP		GRUPE			
		A	B	C	D
<b>Prisustvo MetS u ispitanika</b>	CC (r)‡	0,298	-0,039	0,140	0,164
	<i>p</i> <sup>§</sup>	0,010**	0,767	0,276	0,228
	N	73	61	62	56
<b>Charlsonov indeks komorbiditeta (CCI) †</b>	CC (r)	-0,055	0,068	0,030	0,081
	<i>p</i>	0,644	0,602	0,818	0,553
	N	73	61	62	56
<b>Broj ADL koje ispitanik nije u stanju da izvede</b>	CC (r)	-0,082	0,155	0,178	0,178
	<i>p</i>	0,493	0,234	0,167	0,190
	N	73	61	62	56
<b>Broj IADL koje ispitanik nije u stanju da izvede</b>	CC (r)	0,104	0,025	0,069	0,115
	<i>p</i>	0,383	0,845	0,593	0,399
	N	73	61	62	56
<b>Godine života (god.)</b>	CC (r)	0,102	0,093	0,115	-0,274
	<i>p</i>	0,392	0,478	0,374	0,041*
	N	73	61	62	56
<b>Navika pušenja</b>	CC (r)	0,067	0,012	0,025	0,048
	<i>p</i>	0,587	0,929	0,852	0,741
	N	69	57	57	49

†CCI, Charlson Comorbidity Index; ‡ CC, Spirmanov koeficijent korelacije r; § p, verovatnoća; *Statistička značajnost na nivou: \*p<0,05; \*\*p<0,01*

Spirmanovim koeficijentom korelacije r ispitivane su statistički značajne korelacije hsCRP, kao markera inflamacije sa ostalim kliničkim parametrima značajnim za predikciju KVB. (Tabele 41-45) Iz Tabele 41. vidimo da hsCRP pokazuje statistički značajnu korelaciju sa prisustvom MetS u grupi A, dok je u statistički značajnoj negativnoj korelaciji sa godinama života u kontrolnoj grupi ispitanika. HsCRP nije pokazivao statistički značajne korelacije sa sistolnim, dijastolnim krvnim pritiskom, pulsним pritiskom i pulsom ni u jednoj od ispitivanih grupa. (Tabela 42.)

**Tabela 42. Krvni pritisak i puls u ispitanika po grupama i njihova udruženost sa hsCRP**

HsCRP, Spirmanova korelacija ( r )		GRUPE			
		A	B	C	D
<b>SISTOLNA TA (mmHg)</b>	CC (r) †	0,095	0,065	0,102	0,034
	p ‡	0,426	0,619	0,428	0,805
	N	73	61	62	56
<b>DIJASTOLNA TA (mmHg)</b>	CC (r)	-0,006	0,058	0,192	0,056
	p	.0,957	0,654	0,135	0,683
	N	73	61	62	56
<b>PULSNI PRITISAK</b>	CC (r)	0,076	0,106	0,016	0,038
	p	0,522	0,416	0,904	0,780
	N	73	61	62	56
<b>PULS (br./min)</b>	CC (r)	0,158	0,104	0,074	0,234
	p	0,181	0,424	0,569	0,083
	N	73	61	62	56

† CC, Spirmanov koeficijent korelacije r; ‡p, verovatnoća;  
 Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Antropometrijski parametri, i to samo ITM i obim kuka, bili su u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa hsCRP, ali jedino u kontrolnoj grupi. *Tabela 43.*

Parametri metaboličke kontrole, tj. glikemija našte je bila u statistički visoko značajnoj korelaciji sa hsCRP jedino u grupi A, dok HbA1c nije pokazivao statistički značajne korelacije sa hsCRP ni u jednoj od ispitivanih grupa. (*Tabela 44.*) Lipidski parametri rizika nisu bili u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa hsCRP ni u jednoj od ispitivanih grupa, osim HDL-holesterola koji je bio u visoko statistički značajnoj negativnoj korelaciji sa hsCRP, ali samo u grupi C. (*Tabela 44*) Statistički značajne pozitivne korelacije hsCRP je pokazivao sa odnosima LDL/HDL, UH/HDL, NonHDL/HDL i to samo u grupi B. (*Tabela 45.*)

**Tabela 43. Antropometrijski parametri i njihova udruženost sa hsCRP u ispitivanim grupama**

HsCRP, Spirmanova korelacija (r)		GRUPE			
		A	B	C	D
<b>ITM ( kg/m<sup>2</sup>)</b>	CC (r) †	0,138	0,062	-0,008	0,300
	p ‡	0,249	0,635	0,951	0,025*
	N	72	61	62	56
<b>Obim struka/TV</b>	CC (r)	0,061	0,012	0,131	0,183
	p	0,609	0,927	0,311	0,176
	N	72	61	62	56
<b>Obim struka (cm)</b>	CC (r)	0,181	0,005	0,156	0,232
	p	0,129	0,970	0,227	0,086
	N	72	61	62	56
<b>Obim kuka (cm)</b>	CC (r)	0,184	0,058	0,098	0,378
	p	0,122	0,655	0,449	0,004**
	N	72	61	62	56
<b>Odnos struk/kuk</b>	CC (r)	0,005	0,049	0,113	-0,082
	p	0,967	0,706	0,380	0,550
	N	72	61	62	56

† CC, Spirmanov koeficijent korelacije r; ‡ p, verovatnoća;  
 Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

**Tabela 44. Glikemija, HbA1c i lipidski faktori kardiovaskularnog rizika i njihova udruženost sa hsCRP po grupama ispitanika**

HsCRP		GRUPE			
		A	B	C	D
<b>Glikemija (mmol/L)</b>	CC (r)†	0,329	0,181	-0,072	-0,129
	$p$ ‡	0,004**	0,166	0,578	0,342
	N	73	60	62	56
<b>HbA1c (%)</b>	CC (r)	0,224	-0,018	0,019	0,051
	$p$	0,057	0,893	0,884	0,711
	N	73	61	61	56
<b>Holesterol (mmol/L)</b>	CC (r)	-0,186	0,014	-0,199	0,093
	$p$	0,115	0,913	0,120	0,497
	N	73	61	62	56
<b>Trigliceridi (mmol/L)</b>	CC (r)	0,051	0,160	-0,149	0,141
	$p$	0,669	0,218	0,247	0,301
	N	73	61	62	56
<b>HDL-holesterol (mmol/L)</b>	CC (r)	-0,222	-0,176	-0,362	-0,169
	$p$	0,059	0,174	0,004**	0,214
	N	73	61	62	56
<b>LDL-holesterol (mmol/L)</b>	CC (r)	-0,173	0,094	-0,097	0,093
	$p$	0,144	0,472	0,453	0,495
	N	73	61	62	56

† CC, Spirmanov koeficijent korelacije r; ‡  $p$ , verovatnoća;  
 \*\* Statistička značajnost na nivou  $p < 0,01$

**Tabela 45. Lipidski indeksi kao faktori kardiovaskularnog rizika i njihova udruženost sa hsCRP po grupama ispitanika**

HsCRP, Spirmanova korelacija (r)		GRUPE			
		A	B	C	D
<b>LDL-hol./HDL-hol.</b>	CC (r) †	-0,054	0,302	0,144	0,180
	<i>p</i> ‡	0,649	0,018*	0,263	0,184
	N	73	61	62	56
<b>UH/HDL-holesterol</b>	CC (r)	-0,015	0,294	0,131	0,210
	<i>p</i>	0,900	0,022*	0,311	0,121
	N	73	61	62	56
<b>NonHDL-hol.</b>	CC (r)	-0,156	0,108	-0,150	0,138
	<i>p</i>	0,186	0,407	0,246	0,311
	N	73	61	62	56
<b>NonHDL/HDL-hol.</b>	CC (r)	-0,012	0,288	0,125	0,211
	<i>p</i>	0,918	0,025*	0,334	0,118
	N	73	61	62	56
<b>Trigliceridi/HDL-hol</b>	CC (r)	0,111	0,227	0,036	0,180
	<i>p</i>	0,350	0,078	0,781	0,184
	N	73	61	62	56

† CC, Spirmanov koeficijent korelacije r; ‡*p*, verovatnoća  
 Statistička značajnost na nivou: \**p*<0,05; \*\**p*<0,01

HsCRP je bio u statistički visoko značajnoj pozitivnoj korelaciji sa fibrinogenom u svim ispitivanim grupama, a sa brojem leukocita nije bio u statistički značajnoj korelaciji samo u grupi C. Međutim, samo u grupi C je hsCRP bio u statistički visoko značajnoj negativnoj korelaciji sa albuminom i značajnoj negativnoj korelaciji sa proteinima u serumu. (Tabela 46.)

**Tabela 46. Inflamatorni i drugi biohemijski parametri i njihova udruženost sa hs CRP po grupama ispitanika**

HsCRP, Spirmanova korelacija (r)		GRUPE			
		A	B	C	D
<b>Leukociti (br.x10<sup>9</sup>)</b>	CC (r) †	0,232	0,295	0,231	0,345
	<i>p</i> ‡	0,049*	0,021*	0,071	0,009**
	N	73	61	62	56
<b>Fibrinogen (g/L)</b>	CC (r)	0,416	0,632	0,575	0,467
	<i>p</i>	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**
	N	73	60	60	56
<b>Proteini (g/L)</b>	CC (r)	-0,015	0,085	-0,283	0,100
	<i>p</i>	0,903	0,518	0,026*	0,463
	N	73	60	62	56
<b>Albumin (g/L)</b>	CC (r)	-0,222	-0,038	-0,535	-0,100
	<i>p</i>	0,059	0,769	<0,001**	0,464
	N	73	61	62	56
<b>Urea (mmol/L)</b>	CC (r)	0,189	0,104	0,027	-0,087
	<i>p</i>	0,109	0,424	0,836	0,522
	N	73	61	62	56

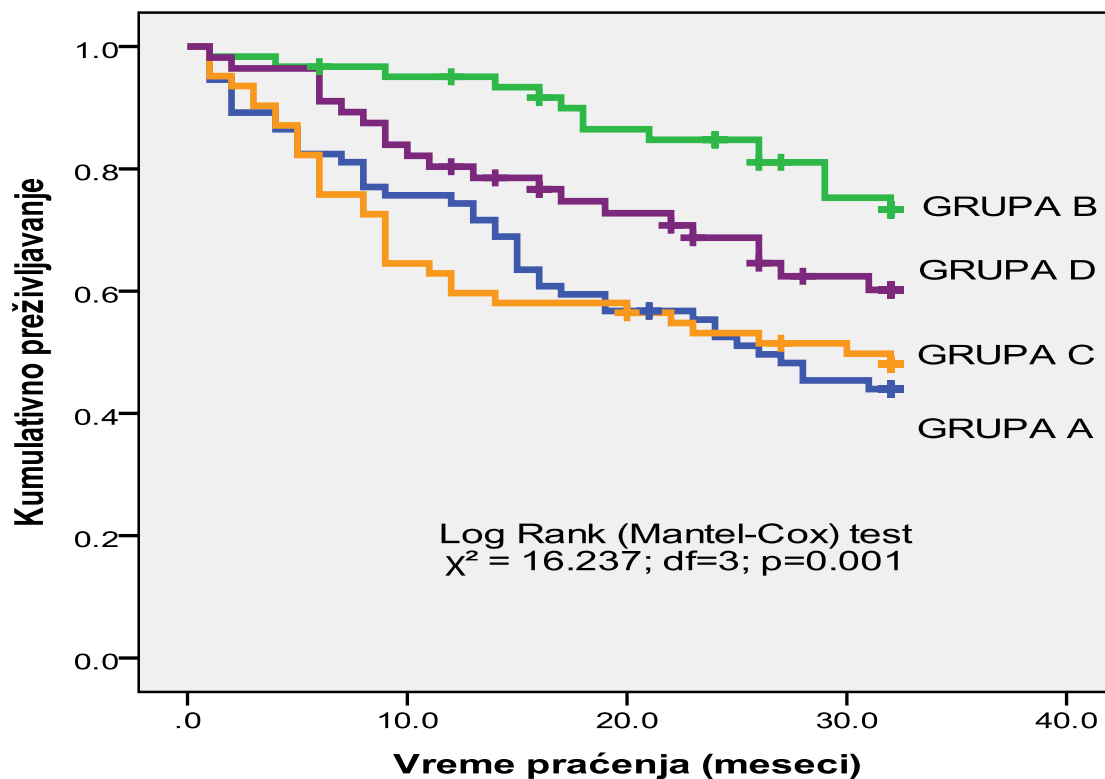
† CC, Spirmanov koeficijent korelacije r; ‡p, verovatnoća  
 Statistička značajnost na nivou: \**p*<0,05; \*\**p*<0,01



### 4.3. Analiza preživljavanja po grupama ispitanika

Tabela 47. Mortalitet po grupama

GRUPA	Mortalitet (Mt)		UKUPNO N (%)
	Preživeli N (%)	Umrli N (%)	
A – T2D i KVB	33 (44,6%)	41 (55,4%)	74 (100%)
B – T2D bez KVB	46 (75,4%)	15 (24,6%)	61 (100%)
C – KVB bez T2D	30 (48,4%)	32 (51,6%)	62 (100%)
D – Kontrolna grupa	35 (62,5%)	21 (37,5%)	56 (100%)
<b>UKUPNO</b>	<b>144 (56,9%)</b>	<b>109 (43,1%)</b>	<b>253 (100%)</b>



Grafikon 8. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja po grupama

Tokom praćenja (32 meseca), ukupno je umrlo 109 ispitanika (43,1%). Kada se dalje analizira uzrok smrti pacijenata uglavnom (u 97,5% smrtnih slučajeva) umrli su kao posledica glavnih kardiovaskularnih događaja, bez obzira kojoj grupi pripadaju. (Tabela 47.)

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom utvrđena je statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama  $\chi^2=16,237$ ;  $df=3$ ;  $p=0,001$ . (Grafikon 8.) Najbolje preživljavanje imala je grupa B (pacijenti sa T2D bez preležanih glavnih kardio/cerebro vaskularnih događaja), a tek nakon nje kontrolna grupa D. Ovo je moguće posledica toga što su pacijenti u kontrolnoj grupi bili statistički značajno stariji (Tabela 26.) u odnosu na ostale tri grupe.

**Tabela 48. Statistički značajne razlike u preživljavanju između grupa**

GRUPE		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI	
								Exp(B)	
<b>Grupa B</b>	<b>Grupa A</b>	1,052	0,302	12,141	1	<0,001**	2,865	1,585	5,178
	<b>Grupa C</b>	1,011	0,313	10,409	1	0,001**	2,747	1,487	5,076
	<b>Grupa D</b>	0,555	0,338	2,691	1	0,101	1,742	0,898	3,379

\*\* Statistička značajnost na nivou verovatnoće  $p<0,01$

Kada se Coxovom regresionom analizom porede preživljavanja između grupa jedino je grupa B imala statistički značajno bolje preživljavanje (Tabela 48.) u odnosu na druge grupe (grupe A i C), ali ne i u odnosu na kontrolnu grupu. Kontrolna grupa nije pokazala statistički značajno bolje preživljavanje u odnosu na druge grupe.

#### 4.3.1. Značajni univarijantni i multivarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika

*Tabela 49. Statistički značajni univarijantni i multivarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u svih ispitanika*

Varijable	Univarijantni prediktori			Multivarijantni prediktori <sup>#</sup>		
	RR <sup>†</sup>	95% CI <sup>‡</sup>	Sig.(p) <sup>§</sup>	RR	95% CI	Sig.(p)
Starost	1,03	1,00 – 1,06	0,067	1,01	0,98 – 1,04	0,630
Fibrinogen	1,32	1,12 – 1,56	0,001**	1,13	0,95 – 1,35	0,176
HsCRP	1,05	1,03 – 1,07	<0,001**	1,03	1,01 – 1,05	0,011*
HDL-holesterol	0,50	0,27 – 0,92	0,028*	0,84	0,44 – 1,59	0,589
Albumin	0,91	0,87 – 0,95	<0,001**	0,93	0,90 – 0,97	<0,001**
ITM	0,94	0,90 – 0,99	0,011**	0,95	0,91 – 0,99	0,035*
Urea	1,08	1,05 – 1,12	<0,001**	1,08	1,04 – 1,12	<0,001**
Kreatinin	1,01	1,00 – 1,01	0,001**	1,00	0,99 – 1,01	0,456
Bilirubin	0,90	0,85 – 0,95	<0,001**	0,91	0,86 – 0,97	0,004**
Hemoglobin	0,97	0,96 – 0,98	<0,001**	1,00	0,98 – 1,01	0,747
Prethodna KVB	2,11	1,42 – 3,14	<0,001**	2,00	1,34 – 2,99	0,001**

<sup>#</sup> Prilagođeni za starost, pol, komorbiditete, funkcionalni status, pušenje

<sup>†</sup>RR, relativni rizik; <sup>‡</sup>CI, confidence interval (interval poverenja); <sup>§</sup> Sig (p), verovatnoća (p)

Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Korišćena je Cox regresiona analiza da se utvrde značajni univarijantni i multivarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta. (Tabela 49.) Iz Tabele 49. vidimo da su se kao značajni multivarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u svih ispitanika izdvojili hsCRP, albumin, urea, bilirubin, ITM. Prethodna KVB, definisana kao preležan glavni kardio/cerebrovaskularni događaj duplirala je rizik za pojavu novog događaja, odnosno kardiovaskularnog mortaliteta. Primetno je da godine života nisu bile statistički značajan ni uni ni multivarijantni prediktor. Ovo se odnosi i na druge tradicionalne kardiovaskularne faktore rizika (hipertenzija, pušenje, gojaznost, posebno abdominalna gojaznost, lipidski faktori rizika- osim HDL holesterola). Pojedini statistički značajni univarijantni prediktori izgubili su svoju

prediktivnu značajnost u multivarijantnoj analizi, kao što je slučaj sa HDL-holesterolom, kreatininom, fibrinogenom i hemoglobinom.

#### **4.3.2. Značajni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta po grupama**

Kada samo videli koji su značajni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u svih pacijenata, dalje smo ispitivali te iste prediktore u pojedinačnim grupama A,B,C,D, i dobili sledeće rezultate prikazane u *Tabeli 50*. Moramo napomenuti da prethodnu KVB nismo uključili u ispitivanje, jer smo želeli da dobijemo prediktore koje bi kasnije ispitivali pojedinačno u stratumima sa i bez KVB i sa i bez T2D.

Iz *Tabele 50*. jasno se vidi da je hsCRP, kao marker inflamacije, bio nezavisni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u grupama B i C, ali ne i u grupama A i D. Ipak, u grupi A se javlja albumin, marker malnutricije i inflamacije, kao nezavisni kardiovaskularni prediktor, dok se u grupi D kao jedini prediktor kardiovaskularnog mortaliteta javlja HDL-holesterol.

Treba napomenuti da u naših pacijenata nijedan od tradicionalnih faktora kardiovaskularnog rizika ( pušenje, sistolni i dijastolni krvni pritisak, lipidski faktori rizika (osim HDL-holesterol) i aterogeni indeksi, OSK nisu pokazali statističku značajnost u predikciji lošeg kardiovaskularnog ishoda i to kako u svih pacijenata, tako i pojedinačno u grupama. Obzirom da su pojedinačni prediktori hsCRP, albumin, urea, ITM, bilirubin se javljali kao značajni prediktori u tri ispitane grupe, to smo došli na ideju da napravimo novi skoring sistem koji uključuje ove prediktore.

**Tabela 50. Prediktori kardiovaskularnog mortaliteta unutar grupa A,B,C i D<sup>#</sup>**

Grupe	Prediktori	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI	
								Exp(B)	Exp(B)
<b>A</b>	HsCRP	0,037	0,021	3,224	1	0,073	1,038	0,997	1,080
	ITM	-0,014	0,036	0,149	1	0,700	0,986	0,918	1,059
	Albumin	-0,083	0,040	4,218	1	0,040*	0,920	0,850	0,996
	Urea	0,111	0,042	6,899	1	0,009**	1,117	1,028	1,213
	Bilirubin	-0,131	0,059	4,993	1	0,025*	0,877	0,781	0,984
	HDL-h.	-0,019	0,535	0,001	1	0,972	0,981	0,344	2,801
<b>B</b>	HsCRP	0,056	0,020	7,442	1	0,006**	1,057	1,016	1,101
	ITM	-0,092	0,069	1,765	1	0,184	0,912	0,796	1,045
	Albumin	-0,143	0,062	5,313	1	0,021*	0,866	0,767	0,979
	Urea	0,052	0,048	1,179	1	0,278	1,054	0,959	1,158
	Bilirubin	0,035	0,084	0,174	1	0,676	1,036	0,879	1,221
	HDL-h.	-0,577	0,821	0,494	1	0,482	0,562	0,112	2,807
<b>C</b>	HsCRP	0,079	0,025	10,288	1	0,001**	1,083	1,031	1,136
	ITM	-0,170	0,058	8,559	1	0,003**	0,844	0,753	0,945
	Albumin	-0,090	0,030	9,274	1	0,002**	0,913	0,862	0,968
	Urea	0,035	0,030	1,348	1	0,246	1,035	0,976	1,098
	Bilirubin	-0,151	0,070	4,685	1	0,030*	0,860	0,750	0,986
	HDL-h.	-0,985	0,661	2,217	1	0,136	0,374	0,102	1,365
<b>D</b>	HsCRP	0,040	0,031	1,632	1	0,201	1,041	0,979	1,107
	ITM	0,040	0,055	0,532	1	0,466	1,041	0,935	1,158
	Albumin	-0,066	0,060	1,210	1	0,271	0,937	0,833	1,053
	Urea	0,116	0,066	3,110	1	0,078	1,123	0,987	1,277
	Bilirubin	-0,042	0,057	0,548	1	0,459	0,959	0,858	1,071
	HDL-h.	-1,825	0,893	4,172	1	0,041*	0,161	0,028	0,929

<sup>#</sup> Prilagođeni za starost, pol, komorbiditete, funkcionalni status, pušenje

Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

#### 4.4. Formiranje novog prediktivnog skora zasnovanog na inflamatornim i malnutricijskim markerima

Putem ROC (receiver operating curve) krive smo utvrdili za značajne multivarijantne prediktore kardiovaskularnog mortaliteta odgovarajuće tačke preseka (cut off), tj. vrednosti na osnovu kojih bi kontinuirana obeležja mogli ga pretvorimo u dihotomna i potom da proverimo njihovu statističku značajnost kao dihotomnih obeležja u multivarijantnoj analizi. (Grafikoni 9.,10., Tabele 51., 52. )

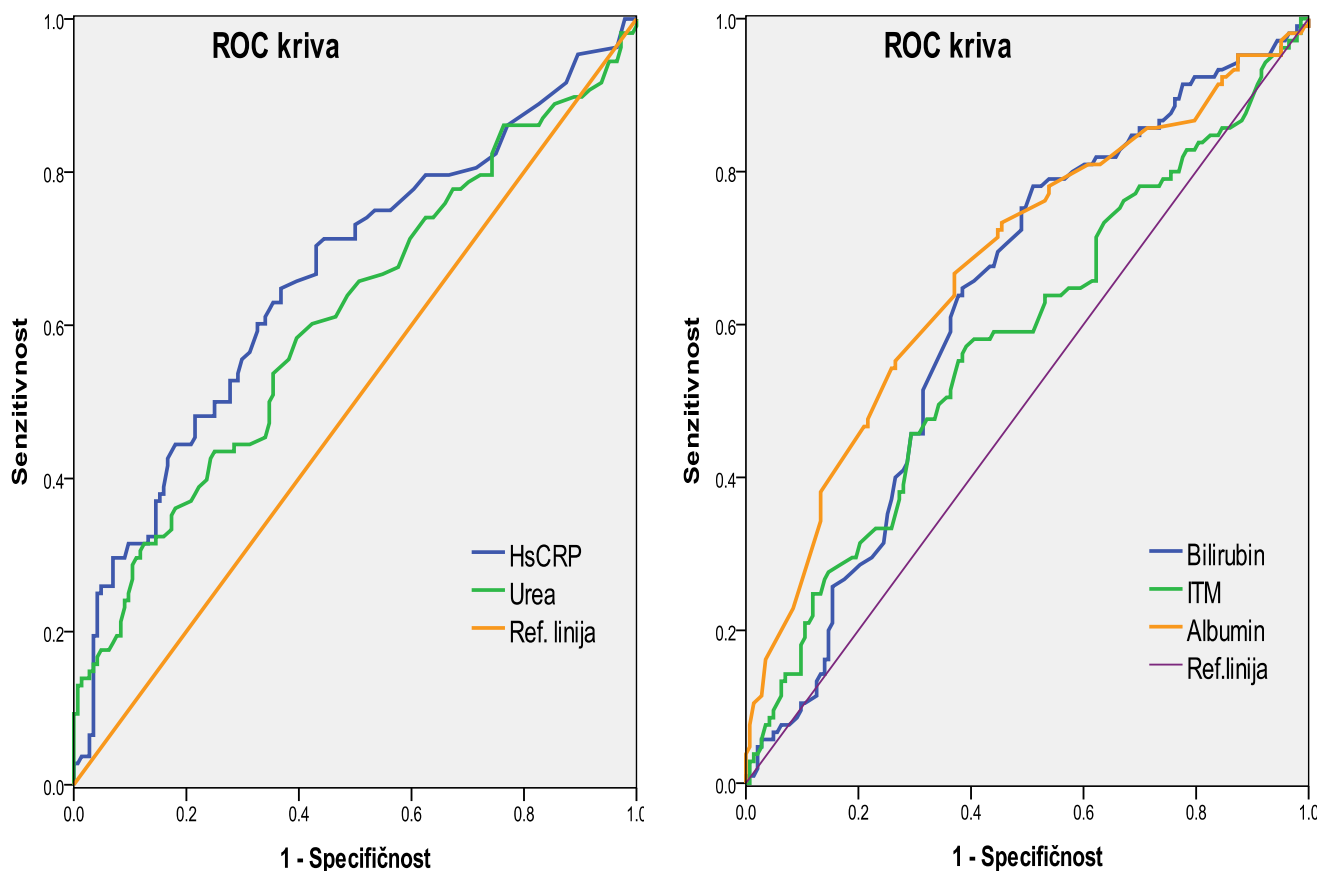
**Tabela 51. Statistički značajni multivarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta<sup>#</sup>**

PREDIKTOR	AUC	SE	Sig.(p)	95% CI	Senzitivnost	Specifičnost	RIZIČNA VREDNOST
<b>Albumin</b>	0,672	0,035	<0,001**	0,604-0,740	66,1%	63,2%	< 39,9 g/L
<b>HsCRP</b>	0,663	0,035	<0,001**	0,594-0,732	64,8%	63,2%	≥ 2,25 mg/L
<b>ITM</b>	0,585	0,037	0,021*	0,513-0,657	55,6%	62,5%	< 25,0 kg/m <sup>2</sup>
<b>Bilirubin</b>	0,627	0,036	0,001**	0,558-0,697	63,2%	61,5%	<10,5μmol/L
<b>Urea</b>	0,613	0,036	0,002**	0,542-0,685	60,6%	57,6%	≥ 6,5 mmol/L

AUC, površina ispod ROC krive; SE, standardna greška; p, verovatnoća; 95%CI, interval poverenja; HsCRP, visoko senzitivno određivanje (high sensitivity) C-reaktivnog proteina; ITM, indeks telesne mase

<sup>#</sup> Prilagođeni za starost, pol, komorbiditete, funkcionalni status, pušenje

Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$



**Grafikon 9. ROC krive za značajne multivarijantne prediktore kardiovaskularnog mortaliteta**

**Tabela 52. Finalni model baziran na pet značajnih multivarijantnih prediktora kardiovaskularnog mortaliteta prema Cox-ovoj regresionoj analizi**

Varijable	Univariantni prediktori			Multivariantni prediktori <sup>#</sup>		
	RR	95% CI	Sig.(p)	RR	95% CI	Sig.(p)
HsCRP ≥ 2.25mg/l	2,31	1,56 – 3,41	<0,001**	1,76	1,18 – 2,64	0,006**
Albumin < 40g/l	2,43	1,63 – 3,60	<0,001**	2,19	1,46 – 3,30	<0,001**
ITM < 25kg/m <sup>2</sup>	1,85	1,27 – 2,70	0,001**	2,01	1,37 – 2,95	<0,001**
Urea ≥ 6.5mmol/l	1,76	1,20 – 2,58	0,004**	1,74	1,18 – 2,58	0,006**
Bilirubin < 10.5μmol/l	2,10	1,42 – 3,11	<0,001**	1,82	1,22 – 2,70	0,004**

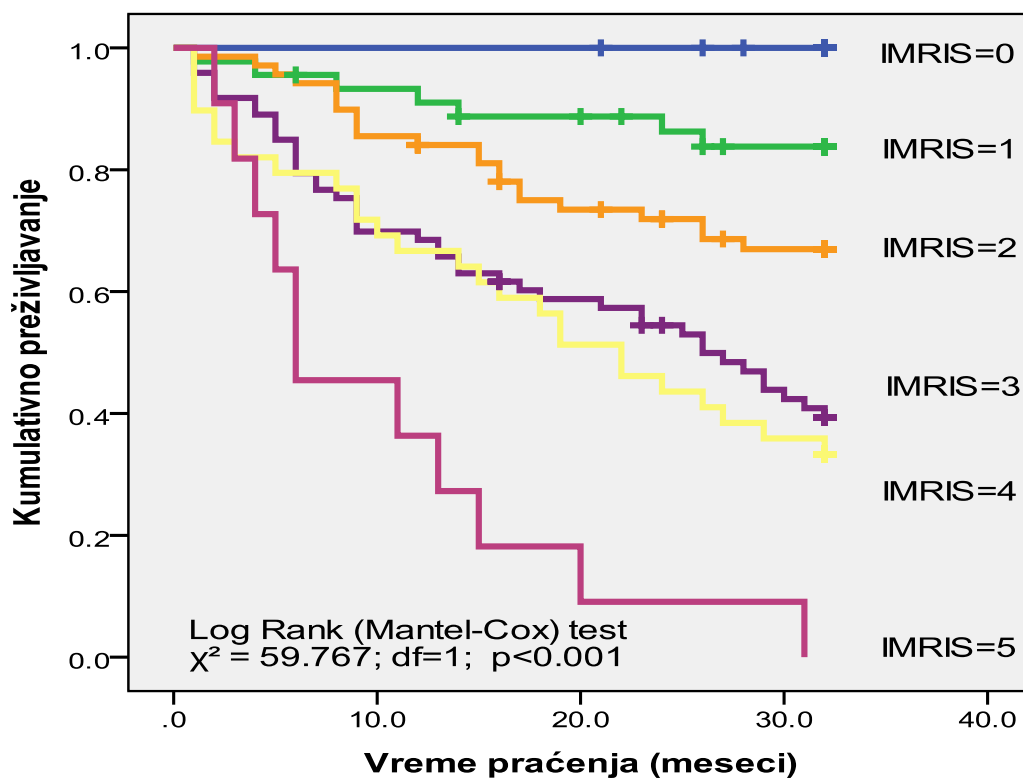
RR, relativni rizik; CI, interval povrenja; HsCRP, visoko senzitivno određivanje (high sensitivity) C-reaktivnog proteina; ITM, indeks telesne mase

<sup>#</sup> Prilagođeni za starost, pol, komorbiditete, funkcionalni status, pušenje

\*\* Statistička značajnost na nivou verovatnoće  $p < 0,01$

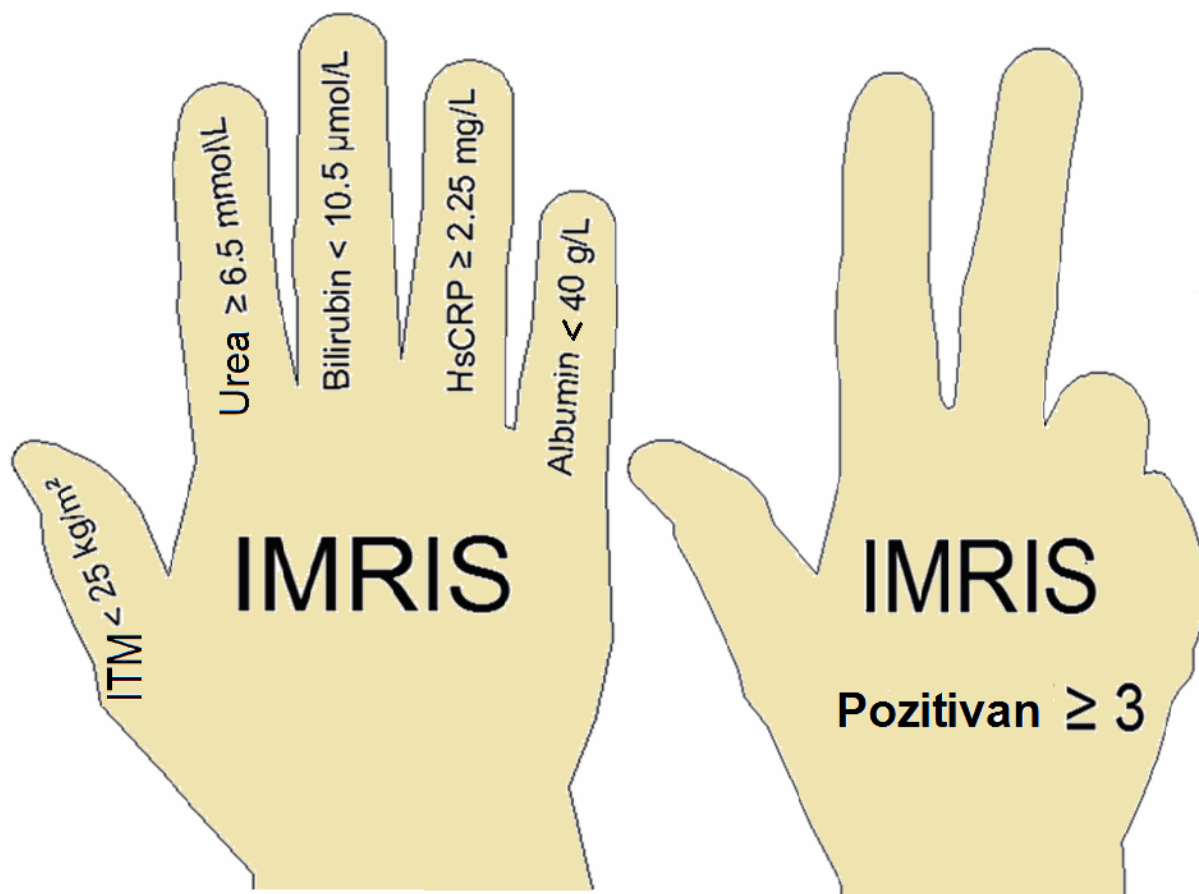
**Tabela 53. Uticaj broja prisutnih komponenti IMRIS skora na preživljavanje u ispitanika**

IMRIS	Mortalitet (Mt)		UKUPNO N (%)
	Preživeli N (%)	Umrli N (%)	
0	16 (100,0%)	0 (0,0%)	16 (100,0%)
1	38 (84,4%)	7 (15,6%)	45 (100,0%)
2	47 (68,1%)	22 (31,9%)	69 (100,0%)
3	30 (41,1%)	43 (58,9%)	73 (100,0%)
4	13 (33,3%)	26 (66,7%)	39 (100,0%)
5	0 (0,0%)	11 (100,0%)	11 (100,0%)
<b>UKUPNO</b>	144 (56,9%)	109 (43,1%)	253(100,0%)



**Grafikon 10. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u ukupnom broju ispitanika zavisno od broja prisutnih komponenti IMRIS skora**





**Figura 6. Novi skor sistem za identifikovanje starih osoba u visokom riziku za kardiovaskularni mortalitet – IMRIS ( inflammatory-malnutrition-renal involved score) – inflamatorno - malnutricijski - risk skor.**

Obzirom da naš dobijeni novi prediktivni skor za kardiovaskularni mortalitet sadrži markere inflamacije i malnutricije nazvali smo ga inflamatorno-malnutricijski- risk skor ili skraćeno IMRIS. IMRIS skor je prediktivan za kardiovaskularni mortalitet linearno sa povećanjem broja njegovih komponenti, kao što se može videti iz *Grafikona 10*. Ipak, na osnovu Cox-ove regresione analize dobili smo da je IMRIS skor pozitivan ukoliko su tri i više od narednih prediktora pozitivni: hsCRP ≥ 2,25mg/l, albumin < 40g/l, ITM < 25kg/m<sup>2</sup>, urea ≥ 6,5mmol/l, bilirubin<10,5μmol/l. Želja nam je bila da novi scoring sistem uporedimo sa hsCRP kao inflamatornim markerom u predikciji kardiovaskularnog mortaliteta, prvo u ukupnom broju ispitanika, a potom i u pojedinačnim grupama.

#### 4.4.1. Ispitivanje novog IMRIS skora i upoređivanje sa hsCRP u predikciji kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika

U ukupnom broju ispitanika prethodna KVB aproksimativno duplira rizik za kardiovaskularni mortalitet (Cox regresioni model). Treba napomenuti da u naših pacijenata prisustvo T2D i MetS nisu bili prediktivni za kardiovaskularni mortalitet ( $p > 0,05$ ). Nešto veći rizik od preležane KVB imali su ispitanici sa rizičnim vrednostima hsCRP, tj. 2,3 puta, a najveći rizik za kardiovaskularni mortalitet imali su oni sa pozitivnim IMRIS skorom, skoro četverostruko veći. (Tabela 54.) Želeli smo da vidimo da li prilagođavanje za prethodnu KVB smanjuje prediktivnost hsCRP i utvrdili smo da on ostaje prediktivan i nakon korekcije za prethodnu KVB. (Tabela 55.) Ipak, kada u model uključimo i naš novi IMRIS skor, on izbacuje hsCRP iz modela, pri čemu IMRIS skor i pored prilagođavanja za prethodnu KVB i hsCRP, ostaje prediktivan za kardiovaskularni mortalitet. (Tabela 56.)

**Tabela 54. Prethodna KVB, hsCRP i IMRIS skor kao univarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta<sup>#</sup>**

Univarijantni prediktori	95.0% CI						
	B	SE	Wald	df	Sig.(p)	Exp(B)	Exp(B)
Prethodna KVB	0,748	0,204	13,462	1	<0,001**	2,113	1,417 3,150
HsCRP $\geq 2,25$ mg/L	0,836	0,201	17,259	1	<0,001**	2,307	1,555 3,421
IMRIS $\geq 3$	1,363	0,217	39,301	1	<0,001**	3,908	2,552 5,985

<sup>#</sup>Prilagođeni za starost, pol, komorbiditete, funkcionalni status, pušenje

\*\* Statistička značajnost na nivou verovatnoće  $p < 0,01$

**Tabela 55. Prethodna KVB i hsCRP kao multivarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika<sup>#</sup>**

MULTIVARIJANTNI PREDIKTORI	95.0% CI						
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Exp(B)
Prethodna KVB	0,776	0,204	14,476	1	<0,001**	2,173	1,457 3,242
hsCRP $\geq 2.25$ mg/L	0,861	0,201	18,285	1	<0,001**	2,365	1,594 3,510

<sup>#</sup>Prilagođeni za starost, pol, komorbiditete, funkcionalni status, pušenje

\*\* Statistička značajnost na nivou verovatnoće  $p < 0,01$

**Tabela 56. Prethodna KVB, hsCRP i IMRIS skor kao multivarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika<sup>#</sup>**

Multivarijantni prediktori	95.0% CI						
	B	SE	Wald	df	Sig.(p)	Exp(B)	Exp(B)
Prethodna KVB	0,774	0,204	14,345	1	<0,001**	2,168	1,453 3,235
HsCRP ≥ 2,25 mg/L	0,206	0,232	0,791	1	0,374	1,229	0,780 1,938
IMRIS ≥ 3	1,267	0,251	25,419	1	<0,001**	3,549	2,169 5,807

<sup>#</sup>Prilagođeni za starost, pol, komorbiditete, funkcionalni status, naviku pušenja, hipertenziju, antropometrijske i lipidne faktore rizika

\*\* Statistička značajnost na nivou verovatnoće  $p < 0,01$

Kaplan – Majerove krive preživljavanja (Log Rank test) pokazale su da i hsCRP i IMRIS skor prave statistički značajnu predikciju kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika. ( Tabele 57.-59., Grafikoni 11. i 12.)

**Tabela 57. IMRIS skor i hsCRP kao prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika**

Log Rank ( Mantel-Cox test)	$\chi^2$	df	Sig.(p)
IMRIS ≥ 3	46,509	1	<0,001**

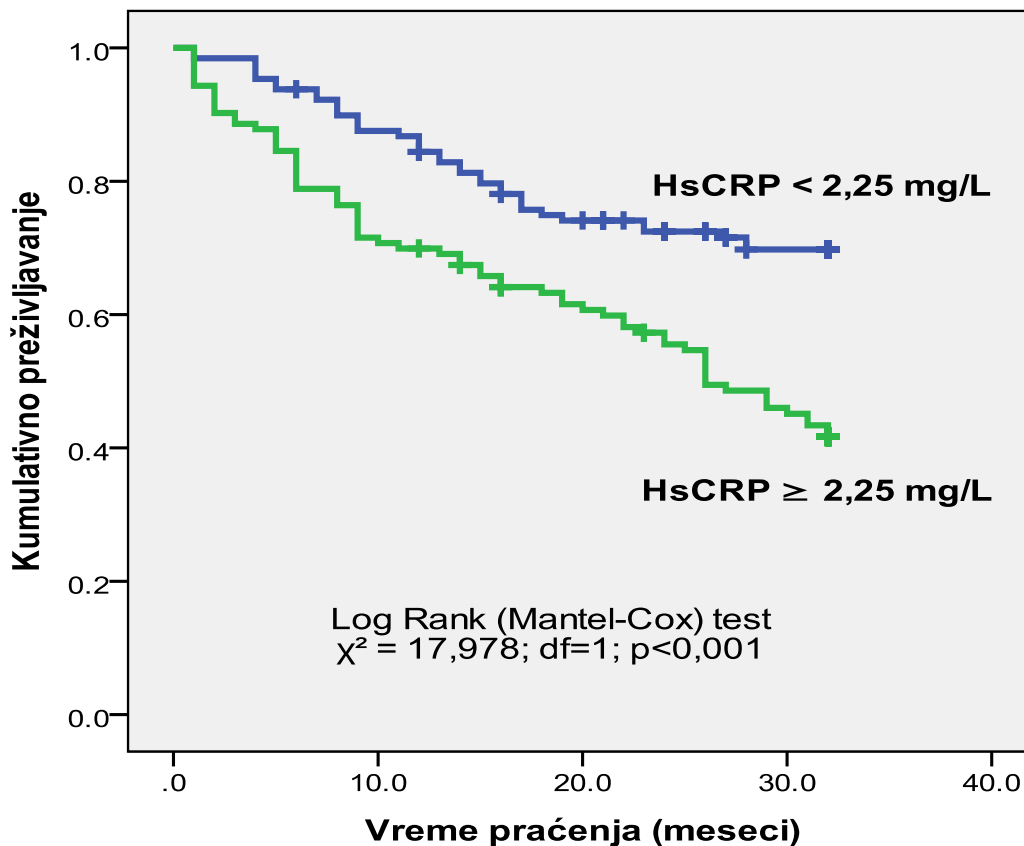
\*\* Statistička značajnost na nivou  $p < 0,01$

**Tabela 58. HsCRP kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika**

HsCRP	Mortalitet (Mt)		UKUPNO N (%)
	Preživeli N (%)	Umrli N (%)	
HsCRP < 2,25 mg/L	91(70,5%)	38 (29,5%)	129 (100,0%)
HsCRP ≥ 2,25 mg/L	53 (43,1%)	70 (56,9%)	123 (100,0%)
<b>UKUPNO</b>	144 (57,1%)	108 (42,9%)	252(100,0%)

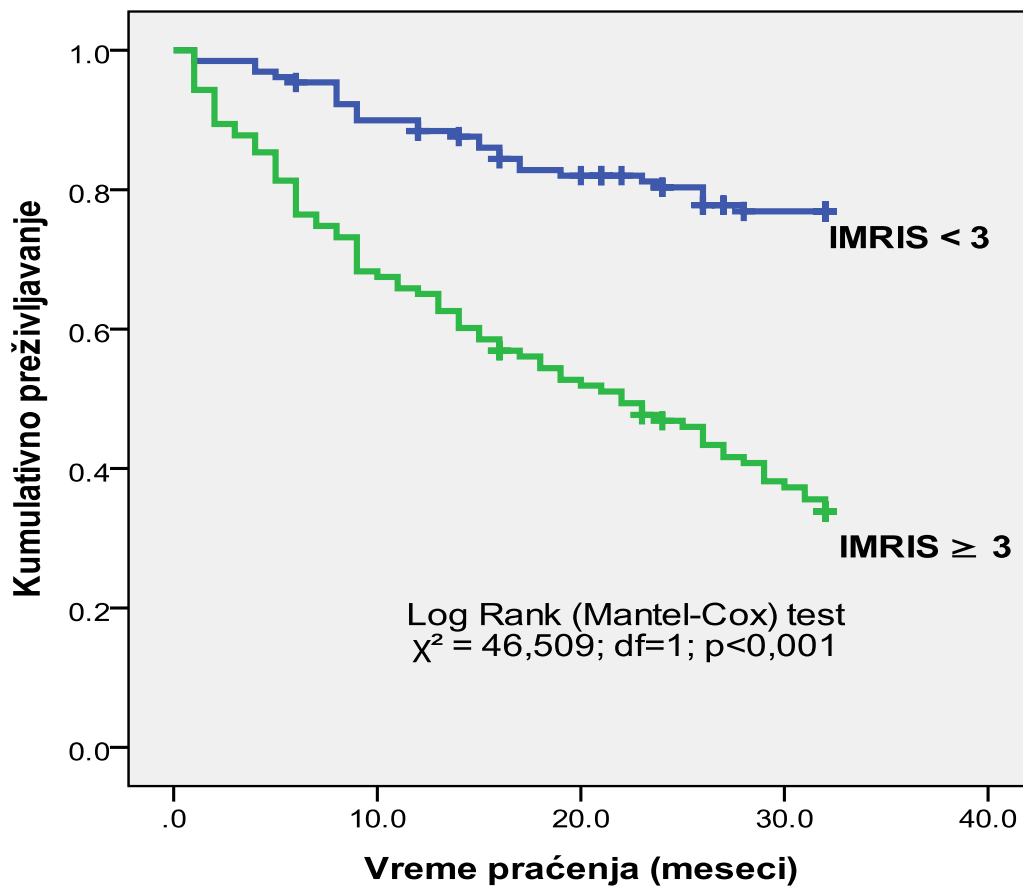
**Tabela 59. IMRIS skor kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika**

IMRIS	Mortalitet (Mt)		UKUPNO N (%)
	Preživeli N (%)	Umrli N (%)	
<b>IMRIS &lt; 3</b>	101(77,7%)	29 (22,3%)	130 (100.0%)
<b>IMRIS ≥ 3</b>	43 (35,0%)	80 (65,0%)	123 (100.0%)
<b>UKUPNO</b>	144(56,9%)	109 (43,1%)	253(100.0%)



**Grafikon 11. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u ukupnom broju ispitanika zavisno od hsCRP**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom utvrđena je visoko statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama hsCRP:  $\chi^2=17,978$ ; df=1; p<0,01.



**Grafikon 12. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u ukupnom broju ispitanika zavisno od IMRIS skora**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u svih ispitanika utvrđena je visoko statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama zavisno od vrednosti IMRIS skora:  $\chi^2=46,509$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ .

#### **4.4.2. IMRIS skor i hsCRP u predikciji kardiovaskularnog mortaliteta u grupama sa i bez KVB**

Sve ispitanike smo podelili u dve grupe zavisno od prisustva KVB – grupa bez KVB (N=117), grupa sa KVB (N=136). Nakon toga smo ispitali hsCRP i IMRIS skor kao prediktore kardiovaskularnog mortaliteta u oba stratuma. Vidi se da hs CRP i IMRIS podjednako efikasno predviđaju kardiovaskularni mortalitet i u pacijenata sa i bez KVB. (Tabela 60.)

**Tabela 60. HsCRP i IMRIS skor kao prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u grupama sa i bez KVB**

GRUPE	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI	
							Exp(B)	Exp(B)
<b>hsCRP ≥ 2.25 mg/L</b>								
Bez KVB	0,979	0,362	7,322	1	0,007**	2,663	1,310	5,412
KVB	0,792	0,243	10,630	1	0,001**	2,208	1,372	3,555
<b>IMRIS ≥ 3</b>								
Bez KVB	1,158	0,362	10,234	1	0,001**	3,185	1,566	6,475
KVB	1,465	0,274	28,668	1	<0,001**	4,326	2,531	7,394

\*\* Statistička značajnost na nivou  $p < 0,01$

#### 4.4.3. IMRIS skor i hsCRP u predikciji kardiovaskularnog mortaliteta u grupama sa i bez T2D

Sve pacijente (N=253) smo podelili u grupu sa T2D (N=135) i grupu bez T2D (N=118), nezavisno od toga da li imaju KVB. T2D u naših pacijenata nije bio prediktivan za kardiovaskularni mortalitet, tj. pacijenti sa T2D nisu imali lošiju prognozu od onih bez T2D ( $\chi^2=0,678$ ;  $df=1$ ;  $p=0,410$ ). Potom smo želeli da vidimo da li hsCRP podjednako dobro predviđa kardiovaskularni mortalitet u obe grupe ispitanika. Isto smo ponovili i sa našim IMRIS skorom kako bi utvrdili njegovu prediktivnost i u pacijenata sa i bez T2D.

**Tabela 61. Kardiovaskularni mortalitet u ispitanika sa i bez T2D, zavisno od prisustva inflamacije**

GRUPE	UKUPAN	UMRLI	PREŽIVELI
	BROJ	BROJ (%)	BROJ (%)
Bez T2D	118	53 (44,9%)	65 (55,1%)
hsCRP < 2.25 mg/L	60	20 (33,3%)	40 (66,7%)
hsCRP ≥ 2.25 mg/L	58	33 (56,9%)	25 (43,1%)
Sa T2D	135	56 (41,5%)	79 (58,5%)
hsCRP < 2.25 mg/L	69	18 (26,1%)	51 (73,9%)
hsCRP ≥ 2.25 mg/L	66	38 (57,6%)	28 (42,4%)
<b>UKUPNO</b>	<b>253</b>	<b>109 (43,1%)</b>	<b>144 (56,9%)</b>

**Tabela 62. Kardiovaskularni mortalitet u ispitanika sa i bez T2D , zavisno od vrednosti IMRIS skora**

<b>GRUPE</b>	<b>UKUPAN BROJ</b>	<b>UMRLI BROJ (%)</b>	<b>PREŽIVELI BROJ (%)</b>
<b>Bez T2D</b>	118	53 (44,9%)	65 (55,1%)
<b>IMRIS &lt; 3</b>	56	13 (23,2%)	43 (76,8%)
<b>IMRIS ≥ 3</b>	62	40 (64,5%)	22 (35,5%)
<b>Sa T2D</b>	135	56 (41,5%)	79 (58,5%)
<b>IMRIS &lt; 3</b>	74	16 (21,6%)	58 (78,4%)
<b>IMRIS ≥ 3</b>	61	40 (65,6%)	21 (34,4%)
<b>UKUPNO</b>	253	109 (43,1%)	144 (56,9%)

**Tabela 63. HsCRP i IMRIS skor kao prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u grupama sa i bez T2D**

<i>Log Rank ( Mantel-Cox test)</i>		$\chi^2$	<i>df</i>	<i>Sig.(p)</i>
<b>Bez T2D</b>	<b>HsCRP ≥ 2.25 mg/L</b>	6,932	1	0,008**
	<b>IMRIS ≥ 3</b>	21,218	1	<0,001**
<b>T2D</b>	<b>HsCRP ≥ 2.25 mg/L</b>	12,090	1	0,001**
	<b>IMRIS ≥ 3</b>	24,676	1	<0,001**

\*\* Statistička značajnost na nivou  $p < 0,01$

Kao što se može videti iz Tabele 63., i hsCRP i IMRIS skor su prediktivni za kardiovaskularni mortalitet u pacijenata sa i onih bez T2D. Cox-ova regresiona analiza dala nam je sledeće rezultate:

**Tabela 64. HsCRP i IMRIS skor kao prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u grupama sa i bez T2D na osnovu Cox-ovog regresionog modela**

GRUPE	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI	
							Exp(B)	Exp(B)
<b>hsCRP <math>\geq</math> 2.25 mg/L</b>								
<b>Bez T2D</b>	0,722	0,284	6,474	1	0,011*	2,058	1,180	3,589
<b>T2D</b>	0,951	0,286	11,029	1	0,001**	2,588	1,477	4,537
<b>IMRIS <math>\geq</math> 3</b>								
<b>Bez T2D</b>	1,354	0,320	17,855	1	<0,001**	3,871	2,066	7,253
<b>T2D</b>	1,357	0,297	20,921	1	<0,001**	3,884	2,172	6,948

Statistička značajnost na nivou verovatnoće: \* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

Kao što se može videti iz Tabele 64.  $hsCRP \geq 2.25 mg/L$  ukazuje na dvostruko veći rizik od pojave kardiovaskularnog mortaliteta, dok pozitivan IMRIS skor ovaj rizik skoro učetvorostručava, i to nezavisno od toga da li pacijenti imaju ili ne T2D. Za  $hsCRP$  možemo reći da daje veći u rizik u pacijenata sa T2D, tj. 2,5 puta veći rizik.

#### **4.4.4. IMRIS skor i $hsCRP$ u predikciji kardiovaskularnog mortaliteta po grupama zavisno od prisustva T2D i KVB**

Kada smo utvrdili da su  $hsCRP$  i IMRIS skor podjednako efikasni u predikciji kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika i po grupama sa i bez T2D i sa i bez KVB, želeli smo da vidimo da li je možda IMRIS skor efikasniji u predikciji unutar grupa zavisno od preležanih glavnih kardio/cerebrovaskularnih događaja i prisustva T2D. (Tabele 65.-69)



**Tabela 65. HsCRP kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta unutar grupa A,B,C i D**

<b>HsCRP <math>\geq</math> 2,25 mg/L</b>	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95.0% CI</b>	<b>Exp(B)</b>
GRUPA A	0,486	0,381	1,625	1	0,202	1,626	0,770	3,434
GRUPA B	2,184	0,807	7,326	1	0,007**	8,882	1,827	43,185
GRUPA C	1,063	0,419	6,439	1	0,011*	2,895	1,274	6,581
GRUPA D	-0,080	0,556	0,021	1	0,886	0,923	0,310	2,746

#Prilagođeni za starost, pol, komorbiditete, funkcionalni status, pušenje  
 Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

**Tabela 66. IMRIS skor kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta unutar grupa A,B,C i D**

<b>IMRIS SKOR</b>	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95.0% CI</b>	<b>Exp(B)</b>
GRUPA A	0,972	0,341	8,109	1	0,004**	2,643	1,354	5,159
GRUPA B	2,115	0,778	7,388	1	0,007**	8,287	1,804	38,077
GRUPA C	2,085	0,497	17,562	1	<0,001**	8,041	3,033	21,315
GRUPA D	0,416	0,451	0,851	1	0,356	1,516	0,626	3,673

#Prilagođeni za starost, pol, komorbiditete, funkcionalni status, pušenje  
 \*\* Statistička značajnost na nivou  $p < 0,01$

Iz Tabela 65.i 66. vidimo da je naš prediktivni skor bolji u predikciji kardiovaskularnog mortaliteta od samog hsCRP (Cox regresiona analiza), obzirom da je visoko statistički značajan prediktor i u grupi A, u kojoj hsCRP nije statistički značajan prediktor. IMRIS nije pokazivao statistički značajnu predikciju u kontrolnoj grupi ispitanika (GRUPA D), što se moglo i očekivati obzirom da nijedan od komponenata ovog skora pojedinačno (hsCRP, albumin, urea, ITM, bilirubin), nije pokazivao statistički značajnu predikciju kardiovaskularnog mortaliteta, što nije bio slučaj u drugim grupama ispitanika.(Tabele 67.- 69.)

**Tabela 67. Hs CRP kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta po grupama ispitanika**

GRUPE	HsCRP	Mortalitet (Mt)		UKUPNO N (%)
		Preživeli N (%)	Umrli N (%)	
A	HsCRP < 2,25 mg/L	20 (55,6%)	16 (44,4%)	36 (100,0%)
	HsCRP ≥ 2,25 mg/L	13 (35,1%)	24 (64,9%)	37 (100,0%)
	<b>UKUPNO</b>	33 (45,2%)	40 (54,8%)	73 (100,0%)
B	HsCRP < 2,25 mg/L	31 (93,9%)	2 (6,1%)	33 (100,0%)
	HsCRP ≥ 2,25 mg/L	15 (53,6%)	13 (46,4%)	28 (100,0%)
	<b>UKUPNO</b>	46 (75,4%)	15 (24,6%)	61 (100,0%)
C	HsCRP < 2,25 mg/L	22 (66,7%)	11 (33,3%)	33 (100,0%)
	HsCRP ≥ 2,25 mg/L	8 (27,6%)	21 (72,4%)	29 (100,0%)
	<b>UKUPNO</b>	30 (48,4%)	32 (51,6%)	62 (100,0%)
D	HsCRP < 2,25 mg/L	18 (66,7%)	9 (33,3%)	27 (100,0%)
	HsCRP ≥ 2,25 mg/L	17 (58,6%)	12 (41,4%)	29 (100,0%)
	<b>UKUPNO</b>	35 (62,5%)	21 (37,5%)	56 (100,0%)
<b>UKUPNO</b>		144 (57,1%)	108 (42,9%)	252(100,0%)

**Tabela 68. IMRIS skor kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta po grupama ispitanika**

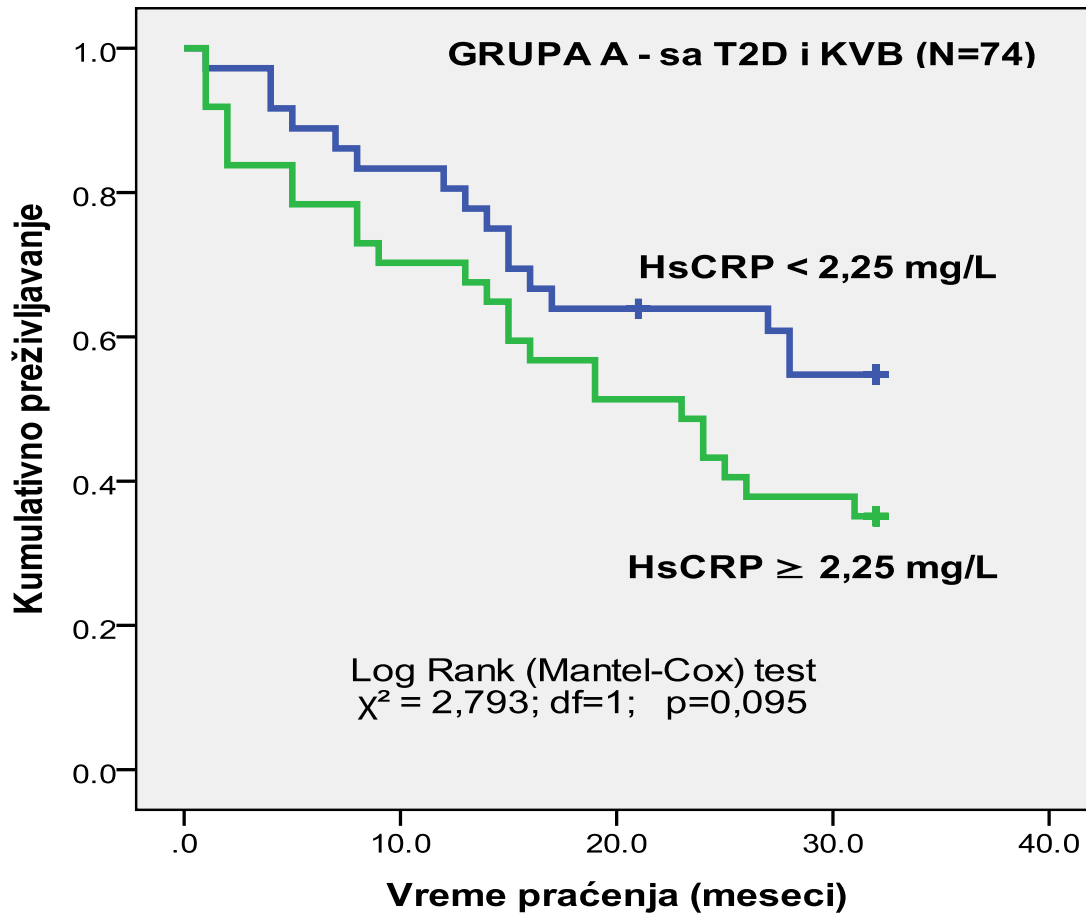
GRUPE	IMRIS skor	Mortalitet (Mt)		UKUPNO N (%)
		Preživeli N (%)	Umrli N (%)	
<b>A</b>	IMRIS skor < 3	23 (63,9%)	13 (36,1%)	36 (100%)
	IMRIS skor ≥ 3	10 (26,3%)	28 (73,7%)	38 (100%)
	<b>UKUPNO</b>	33 (44,6%)	41 (55,4%)	74 (100%)
<b>B</b>	IMRIS skor < 3	35 (92,1%)	3 (7,9%)	38 (100%)
	IMRIS skor ≥ 3	11 (47,8%)	12 (52,2%)	23 (100%)
	<b>UKUPNO</b>	46 (75,4%)	15 (24,6%)	61 (100%)
<b>C</b>	IMRIS skor < 3	24 (82,8%)	5 (17,2%)	29 (100%)
	IMRIS skor ≥ 3	6 (18,2%)	27 (81,8%)	33 (100%)
	<b>UKUPNO</b>	30 (48,4%)	32 (51,6%)	62 (100%)
<b>D</b>	IMRIS skor < 3	19 (70,4%)	8 (29,6%)	27 (100%)
	IMRIS skor ≥ 3	16 (55,2%)	13 (44,8%)	29 (100%)
	<b>UKUPNO</b>	35 (62,5%)	21 (37,5%)	56 (100%)
<b>UKUPNO</b>		144 (56,9%)	109 (43,1%)	253(100,0%)

**Tabela 69. HsCRP i IMRIS skor kao prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u grupama ispitanika**

<b>Log Rank (Mantel-Cox test)</b>		$\chi^2$	<i>df</i>	<i>Sig. (p)</i>
<b>HsCRP <math>\geq</math> 2.25 mg/L</b>	<b>GRUPA A</b>	2,793	1	0,095
	<b>GRUPA B</b>	11,966	1	0,001**
	<b>GRUPA C</b>	9,322	1	0,002**
	<b>GRUPA D</b>	0,451	1	0,502
<b>IMRIS <math>\geq</math> 3</b>	<b>GRUPA A</b>	9,772	1	0,002**
	<b>GRUPA B</b>	13,718	1	<0,001**
	<b>GRUPA C</b>	28,381	1	<0,001**
	<b>GRUPA D</b>	1,085	1	0,298

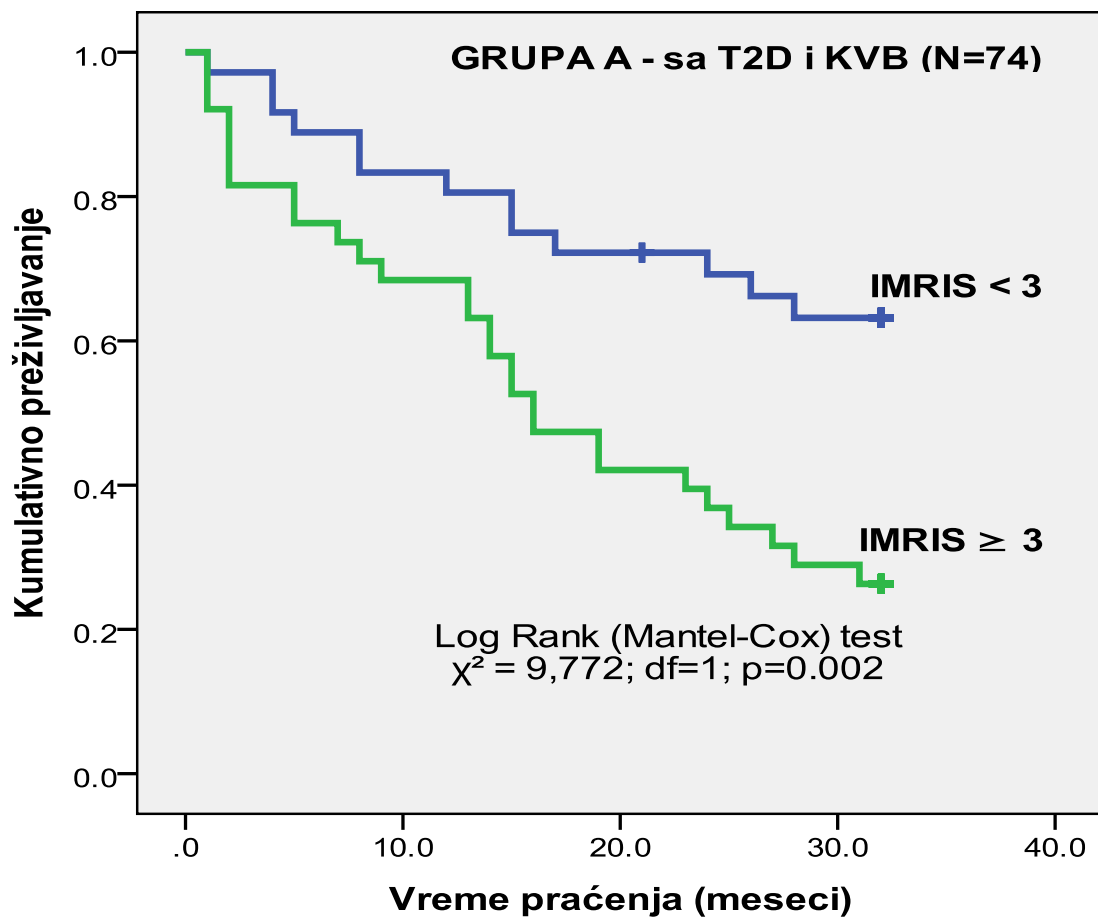
**\*\*** Statistička značajnost na nivou  $p < 0,01$

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom utvrđene su statistički značajne razlike u mortalitetu po grupama (Tabela 69., Grafikoni 13. –20.).



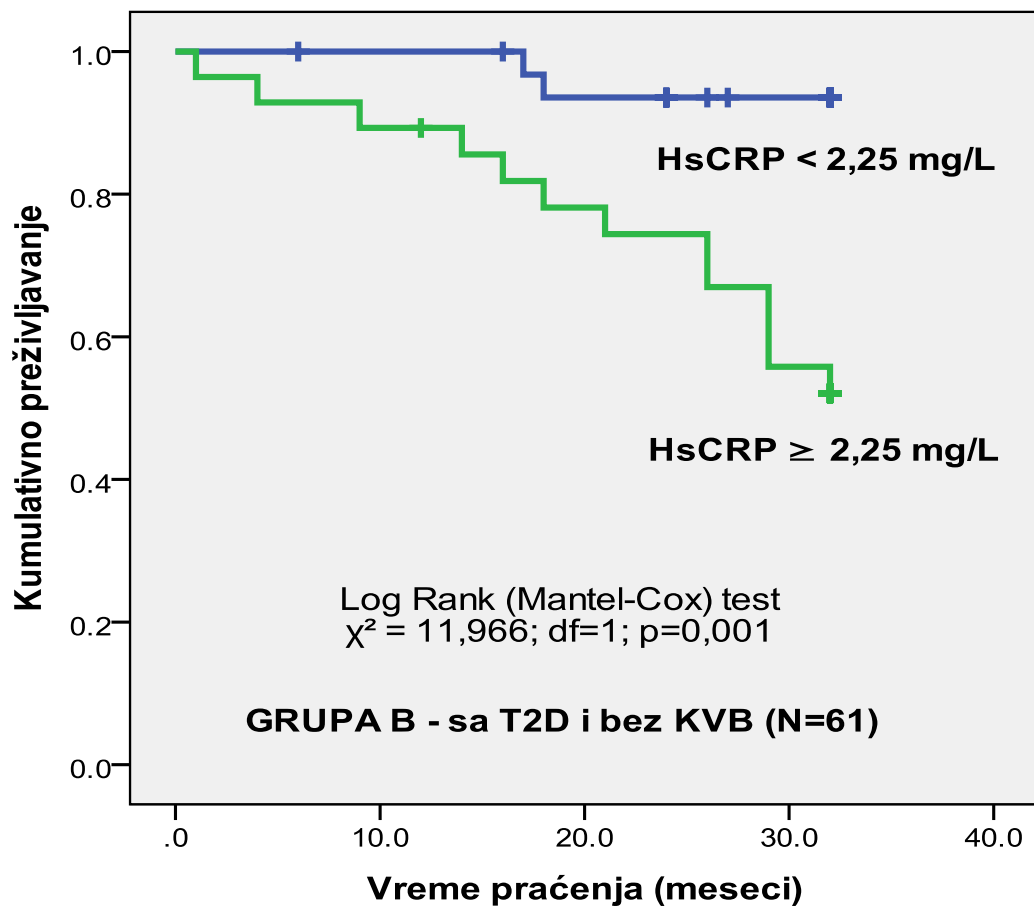
**Grafikon 13. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi A zavisno od vrednosti hsCRP**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u grupi A nije utvrđena statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama hsCRP:  $\chi^2=2,793$ ; df=1;  $p>0,05$ .



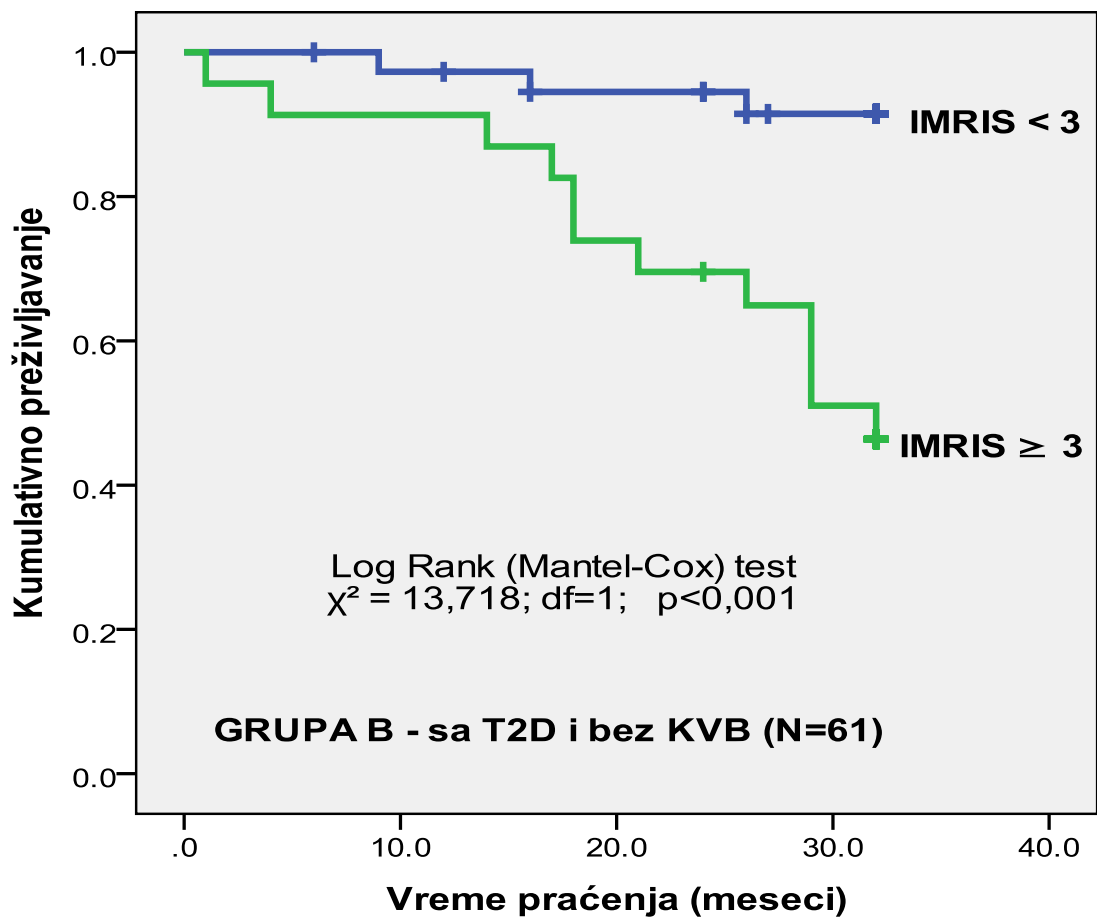
**Grafikon 14. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi A zavisno od vrednosti IMRIS skora**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u grupi A utvrđena je visoko statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama IMRIS skora:  $\chi^2=9,772$ ;  $df=1$ ;  $p<0,01$ .



**Grafikon 15. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi B zavisno od vrednosti hsCRP**

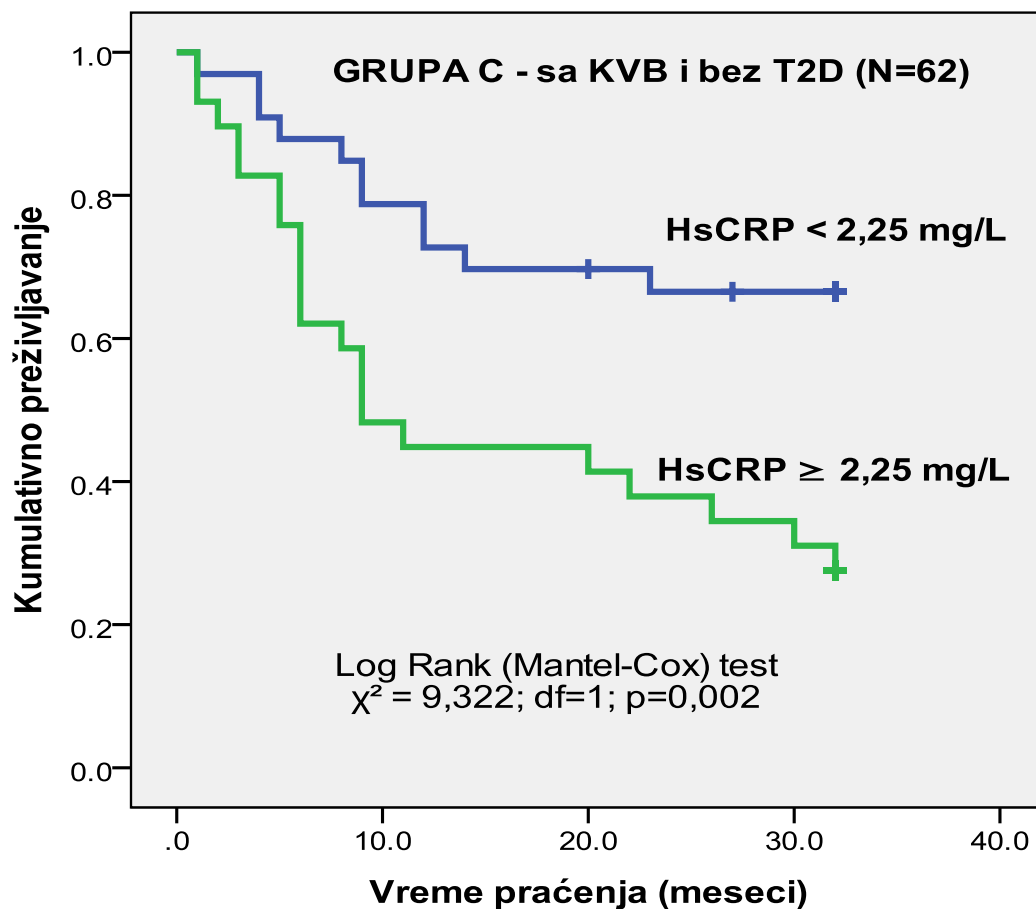
Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u Grupi B utvrđena je visoko statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama hsCRP:  $\chi^2=11,966$ ;  $df=1$ ;  $p<0,01$ .



**Grafikon 16. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi B zavisno od vrednosti IMRIS skora**

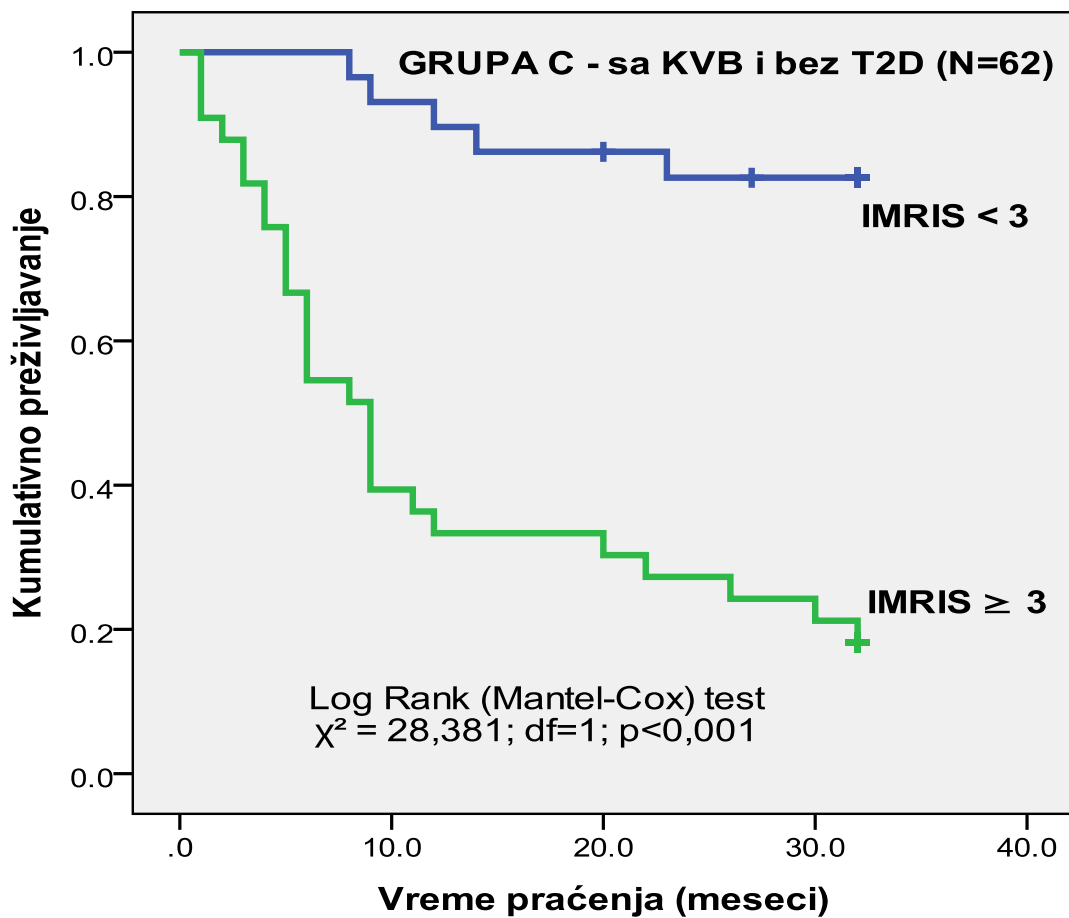
Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u grupi B utvrđena je visoko statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama IMRIS skora:  $\chi^2=13,718$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ .





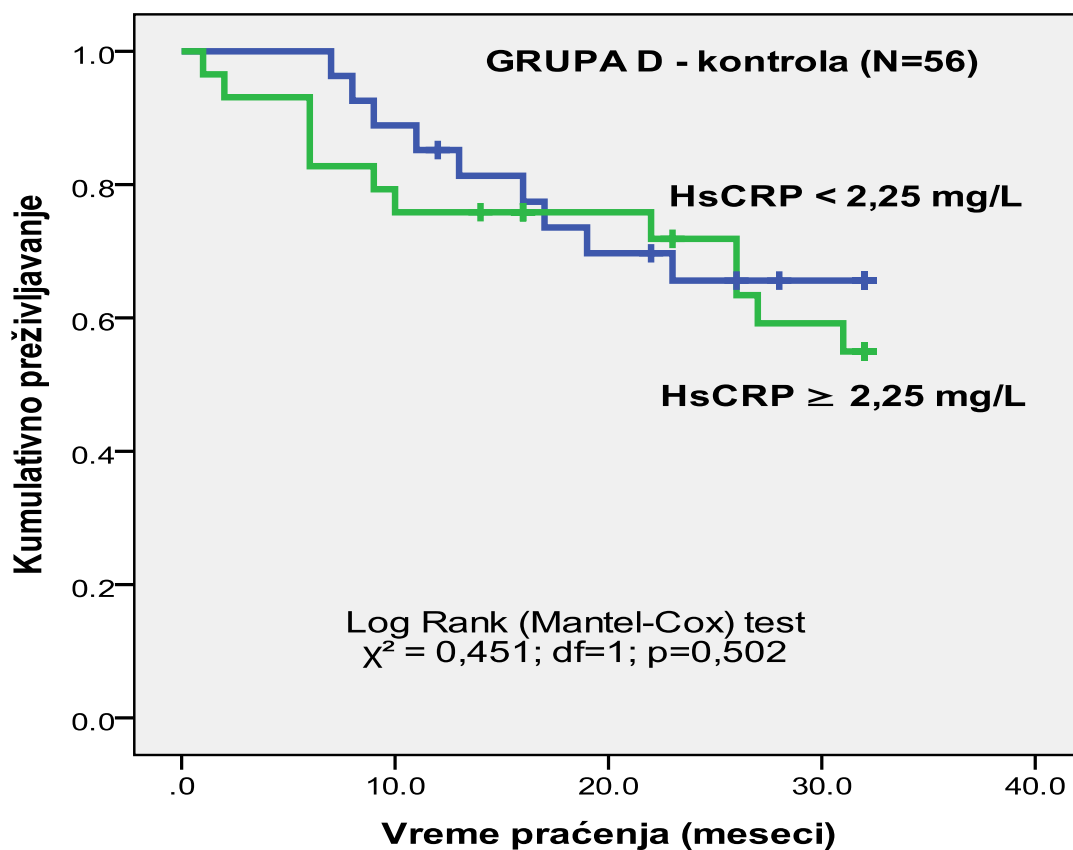
**Grafikon 17. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi C zavisno od vrednosti hsCRP**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u grupi C utvrđena je visoko statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama hsCRP:  $\chi^2=9,322$ ;  $df=1$ ;  $p<0,01$ .



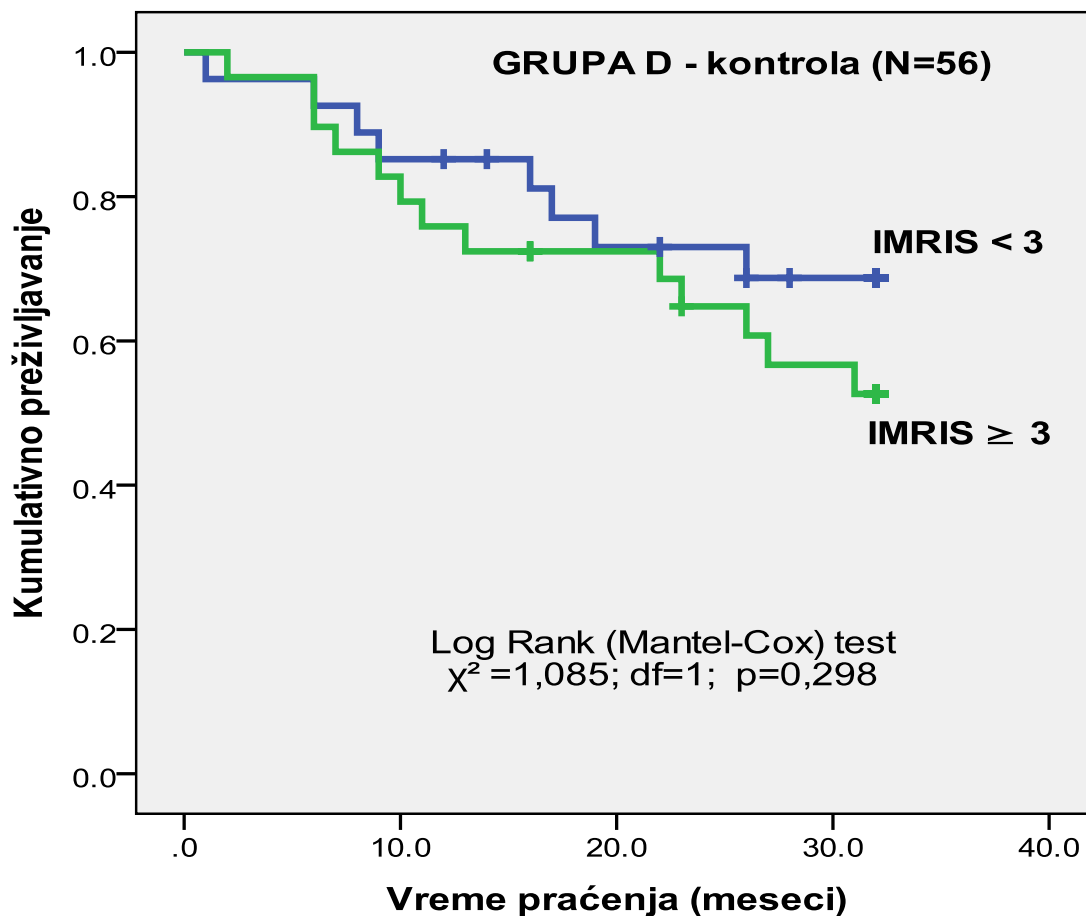
**Grafikon 18. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi C zavisno od vrednosti IMRIS skora**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u grupi C utvrđena je visoko statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama IMRIS skora:  $\chi^2=28,381$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ .



**Grafikon 19. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi D zavisno od vrednosti hsCRP**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u grupi D utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u mortalitetu po grupama hsCRP:  $\chi^2=0,451$ ; df=1;  $p>0,05$ .



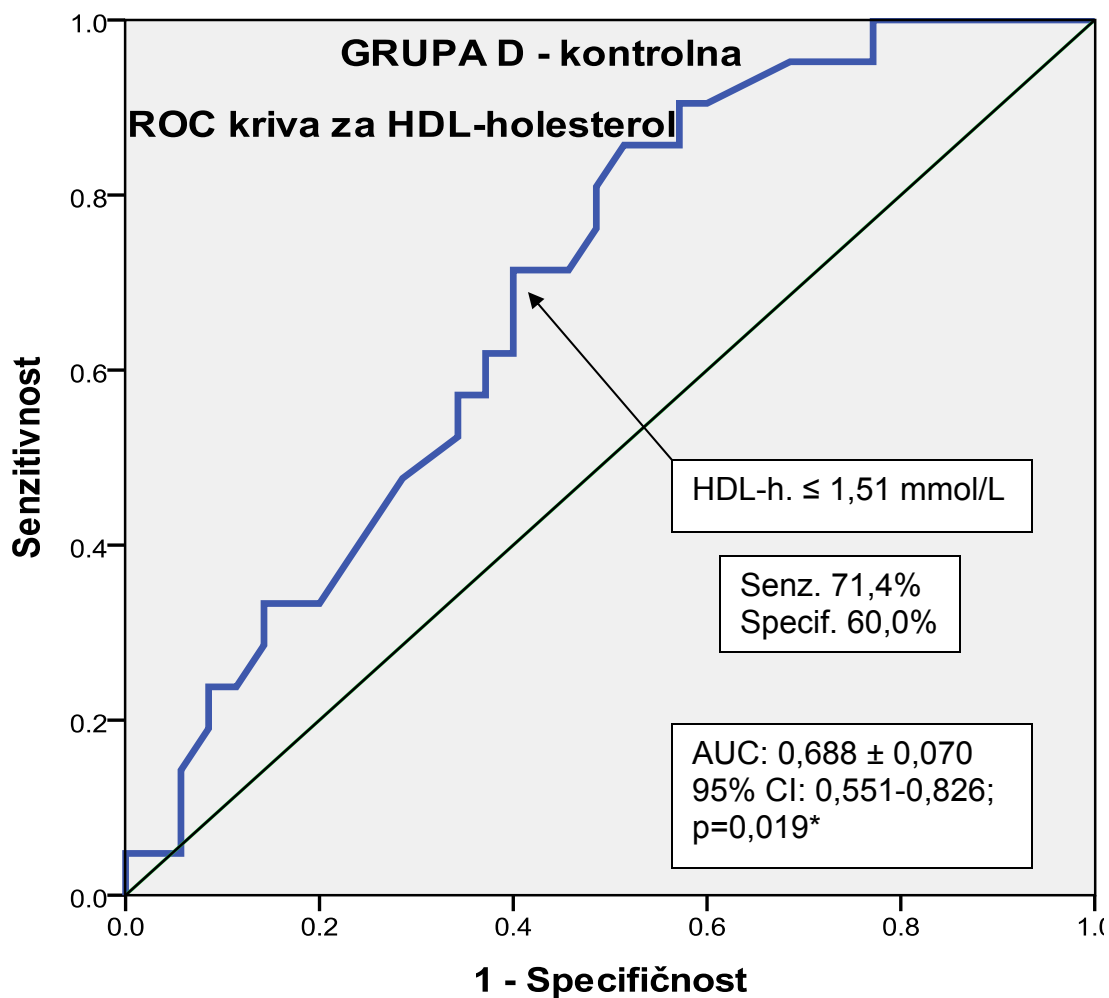
**Grafikon 20. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi D zavisno od vrednosti IMRIS skora**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u grupi D utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u mortalitetu po grupama IMRIS skora :  $\chi^2 = 1,085$ ; df=1; p>0,05.

Naš novi scoring sistem je bio značajan za predikciju kardiovaskularnog mortaliteta u svim grupama, osim u kontrolnoj grupi D. Zato smo ovu grupu zasebno ispitali.

#### 4.4.5. Predikcija kardiovaskularnog mortaliteta u kontrolnoj grupi (grupi D)

Iz Cox-ovog modela smo videli da je jedini nezavisni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u grupi starih bez preležanih glavnih kardiovaskularnih događaja i dijabetesa HDL-holesterol. Uradili smo ROC krivu kako bi našli tačku preseka ovog prediktora u kontrolnoj grupi i potom ga ispitali kao dihotomnu varijablu.



**Grafikon 21. ROC kriva za HDL – holesterol kao nezavisni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u kontrolnoj grupi ispitanika**

AUC, površina ispod ROC krive; 95%CI, interval poverenja

\* Statistička značajnost na nivou  $p < 0,05$

**Tabela 70. Multivarijantni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u kontrolnoj grupi ispitanika prema Cox-ovoj regresionoj analizi #**

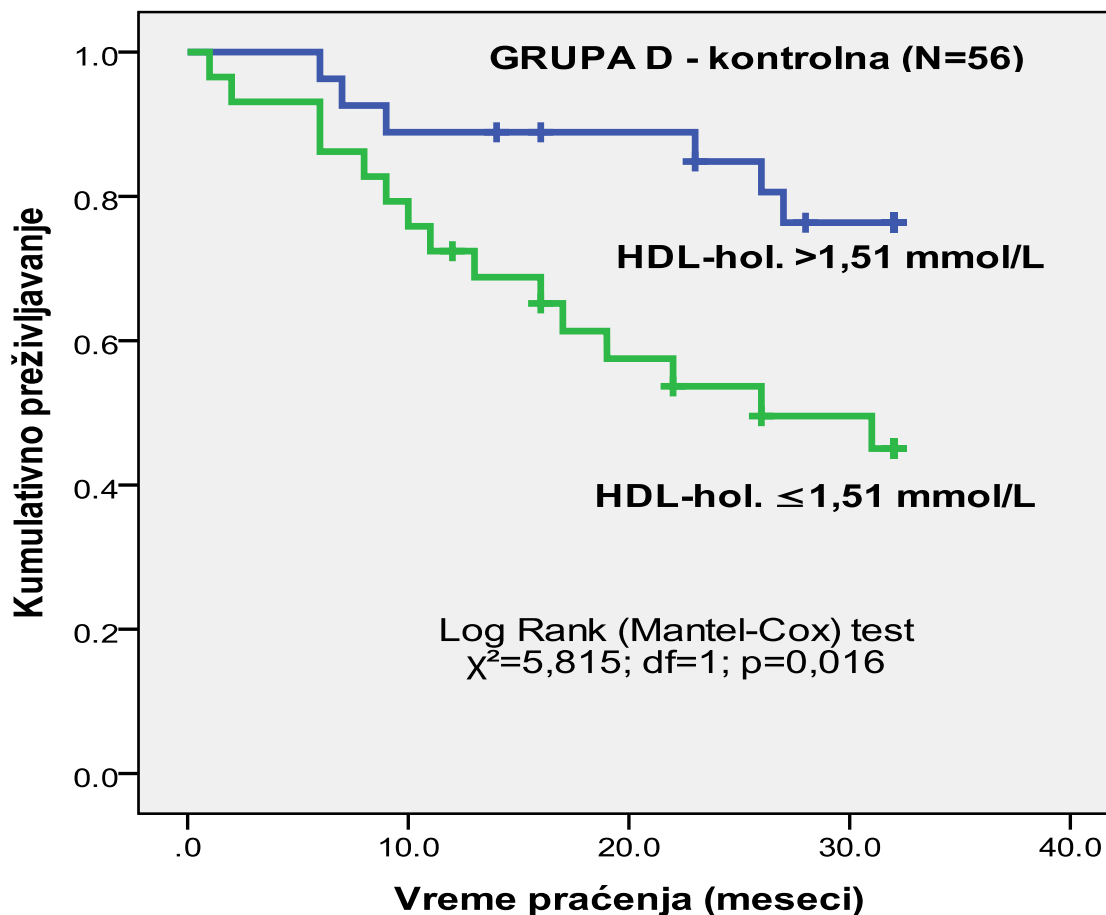
GRUPA D	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI	Exp(B)
HDL- holesterol ≤1,51mmol/L	0,972	0,341	8,109	1	0,004**	2,643	1,354 - 5,159	

#Prilagođeni za starost, pol, komorbiditete, funkcionalni status, pušenje

\*\* Statistička značajnost na nivou  $p < 0,01$

**Tabela 71. Kardiovaskularni mortalitet u grupi D zavisno od nivoa HDL-holesterola**

GRUPA D	Mortalitet (Mt)		UKUPNO N (%)
	Preživeli N (%)	Umrli N (%)	
HDL-holesterol > 1,51 mmol/L	21 (77,8%)	6 (22,2%)	27 (100,0%)
HDL-holesterol ≤ 1,51 mmol/L	14 (48,3%)	15 (51,7%)	29 (100,0%)
<b>UKUPNO</b>	35 (62,5%)	21 (37,5%)	56 (100,0%)



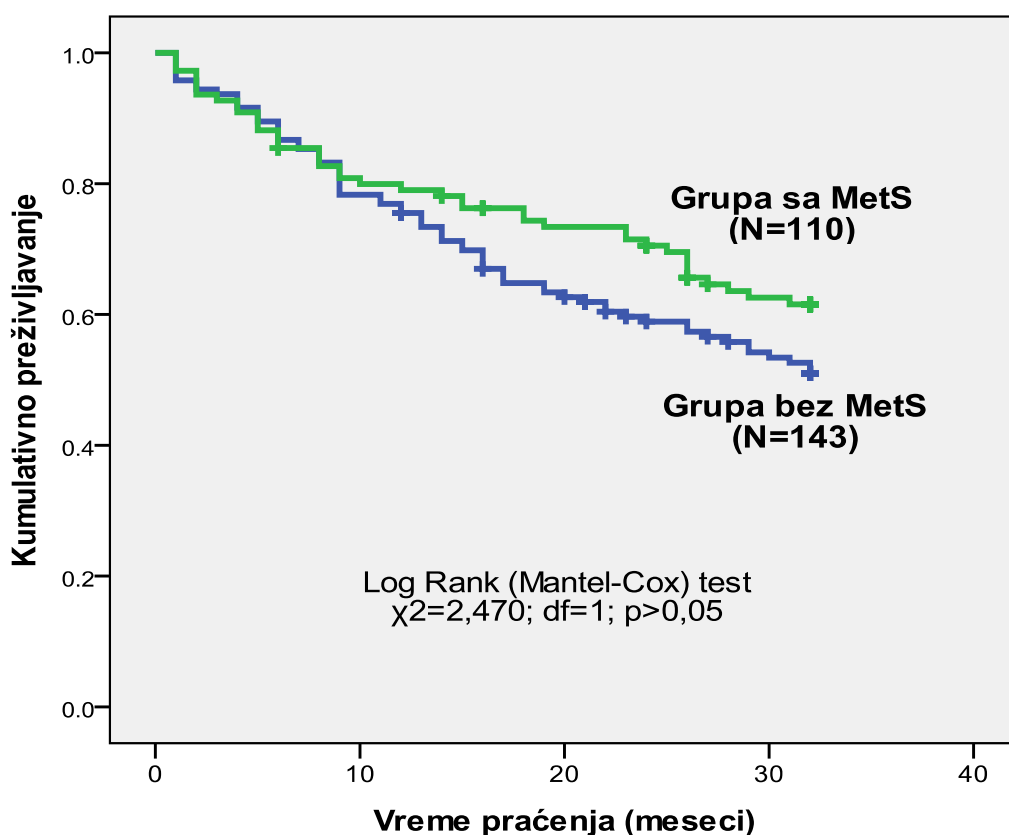
**Grafikon 22. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u kontrolnoj grupi ispitanika zavisno od nivoa HDL-holesterola**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u grupi D utvrđjena je statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama HDL- holesterola:  $\chi^2=5,815$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ .

Ispitivanje HDL-holesterola kao dihotomne varijable pokazalo je da u kontrolnoj grupi ispitanika (Grupa D), HDL-h  $\leq 1,51$  mmol/L povećava rizik za budući kardiovaskularni mortalitet 2,6 puta. (Tabela 70.)

#### 4.4.6. IMRIS skor i hsCRP u predikciji kardiovaskularnog mortaliteta po grupama zavisno od prisustva MetS

Sam MetS nema prognostički značaj za mortalitet, a u naših ispitanika je manji mortalitet u onih sa MetS u odnosu na grupu bez MetS, mada nije na nivou statističke značajnosti *Log Rank (Mantel-Cox) testom između grupa (Grafikon 23.)*  $\chi^2=2,020$ ;  $p=0,155$ .



**Grafikon 23. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u svih ispitanika zavisno od prisustva MetS**

*Analizom značajnosti razlika Log Rank testom nije utvrđena statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama zavisno od prisustva MetS:  $\chi^2=2,470$ ;  $df=1$ ;  $p=0,116$ .*



Cox-ova regresiona analiza ukazuje na statistički značajnu predikciju kardiovaskularnog mortaliteta zavisno od nivoa hsCRP i to kako u grupi bez MetS, tako i u grupi sa MetS. (Tabela 58.) Ovo je potvrđeno i Kaplan-Majerovim krivim preživljavanja u grupama sa i bez MetS zavisno od nivoa hsCRP. (Grafikoni 24. i 25., Tabela 72.)

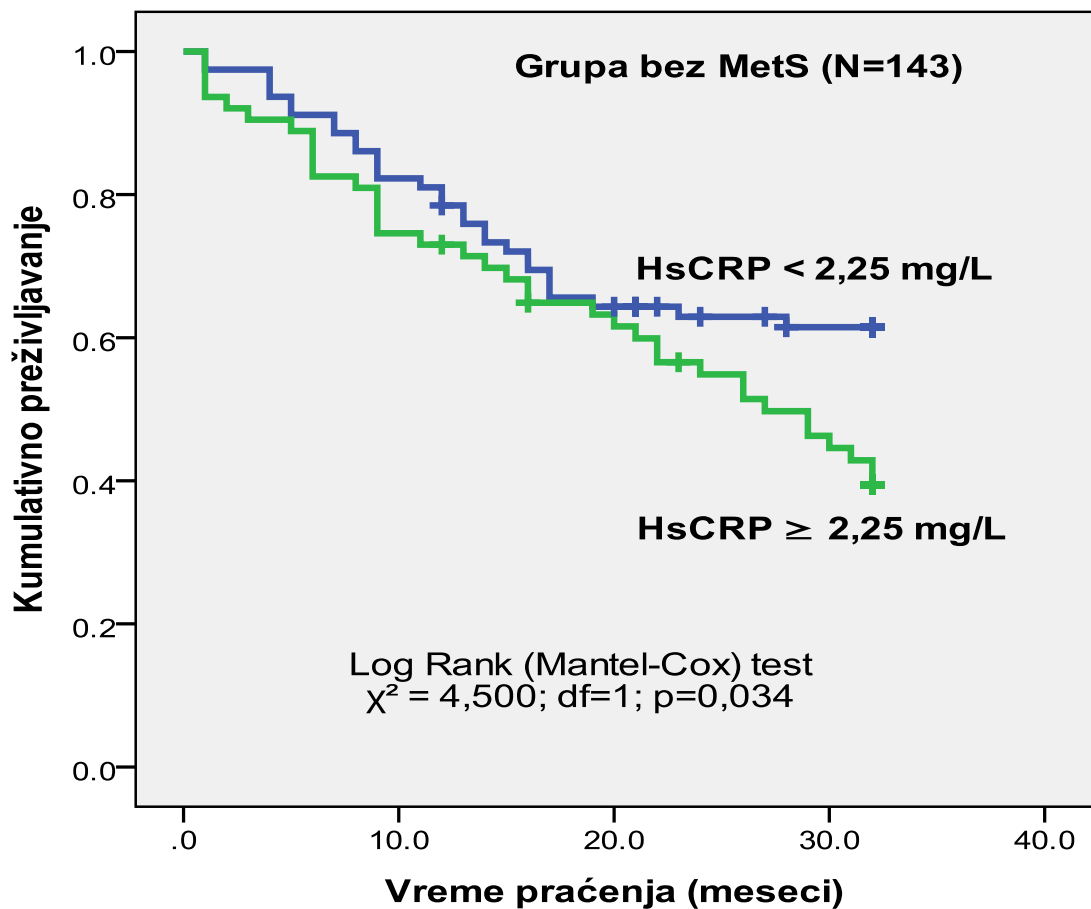
**Tabela 72. HsCRP kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u grupama sa i bez MetS<sup>#</sup>**

HsCRP								95.0% CI	
	B	SE	Wald	df	Sig.(p)	Exp(B)	Exp(B)		
Bez MetS	0,531	0,244	4,722	1	0,030*	1,701	1,053	2,746	
MetS	1,490	0,396	14,148	1	<0,001**	4,439	2,042	9,651	

<sup>#</sup>Prilagođeno za starost, pol, komorbiditete, funkcionalni status, naviku pušenja  
 Statistička značajnost na nivou: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

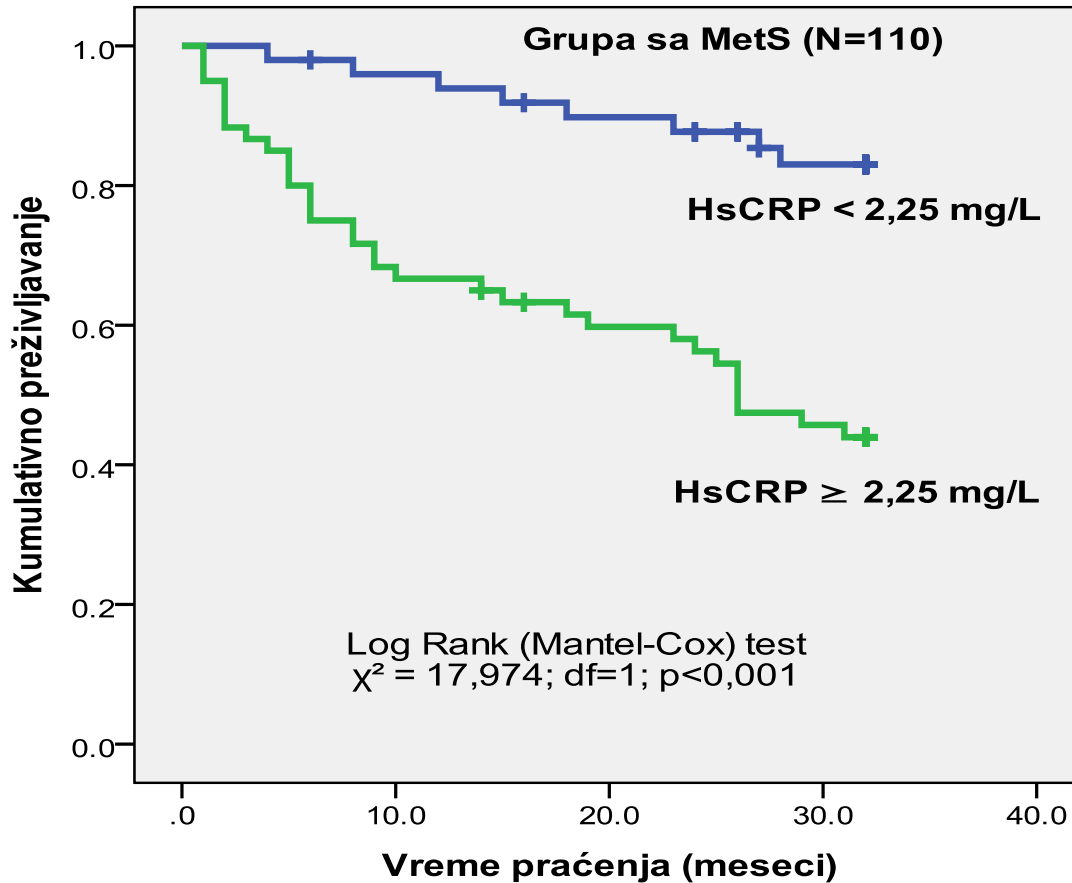
**Tabela 73. Kardiovaskularni mortalitet u ispitanika sa i bez MetS, zavisno od prisustva inflamacije**

GRUPE	PREŽIVELI	UMRLI	UKUPNO
	N (%)	N (%)	N(%)
<b>Bez MetS</b>	75 (52,4%)	68 (47,6%)	143 (100,0%)
hsCRP < 2.25 mg/L	49 (62,0%)	30 (38,0%)	79 (100,0%)
hsCRP ≥ 2.25 mg/L	26 (40,6%)	38 (59,4%)	64 (100,0%)
<b>Sa MetS</b>	69 (62,7%)	41 (37,3%)	110 (100,0%)
hsCRP < 2.25 mg/L	42 (84,0%)	8 (16,0%)	50 (100,0%)
hsCRP ≥ 2.25 mg/L	27 (45,0%)	33 (55,0%)	60 (100,0%)
<b>UKUPNO</b>	144 (56,9%)	109 (43,1%)	253 (100,0%)



**Grafikon 24. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika bez MetS zavisno od nivoa hsCRP**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom utvrđena je statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama hsCRP:  $\chi^2=4,500$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ .



**Grafikon 25. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika sa MetS zavisno od nivoa hsCRP**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u grupi sa MetS utvrđena je visoko statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama hsCRP:  $\chi^2=17,974$ ;  $df=1$ ;  $p < 0,001$ .

Kada smo utvrdili prediktivnu sposobnost hsCRP u grupama sa i bez MetS, želeli smo da na isti način ispitamo i naš novi skor IMRIS, što smo i učinili i prikazali u Tabelama 74. i 75. i Grafikonima 26. i 27.

**Tabela 74. IMRIS skor kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u grupama sa i bez MetS #**

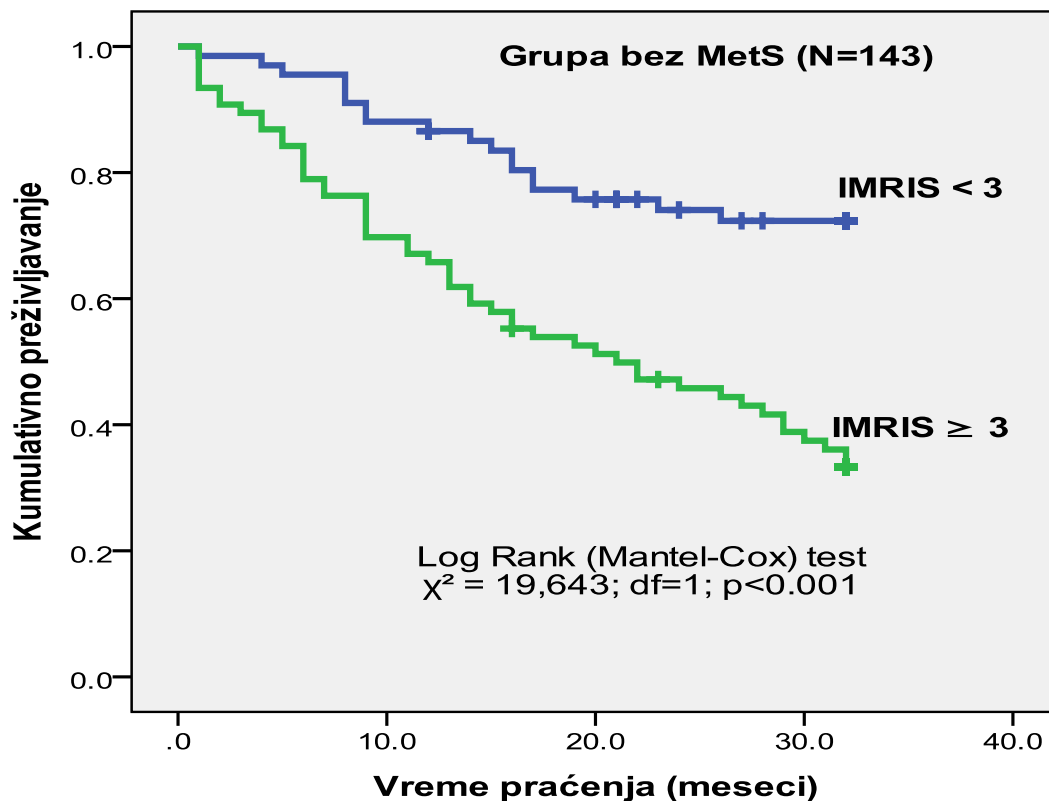
IMRIS $\geq$ 3	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI	
							Exp(B)	Exp(B)
Bez MetS	1.166	.278	17.558	1	<0,001**	3.208	1.860	5.533
MetS	1.764	.377	21.877	1	<0,001**	5.834	2.786	12.217

# Prilagođeno za starost, pol, komorbiditete, funkcionalni status, pušenje

\*\* Statistička značajnost na nivou verovatnoće  $p < 0,01$ .

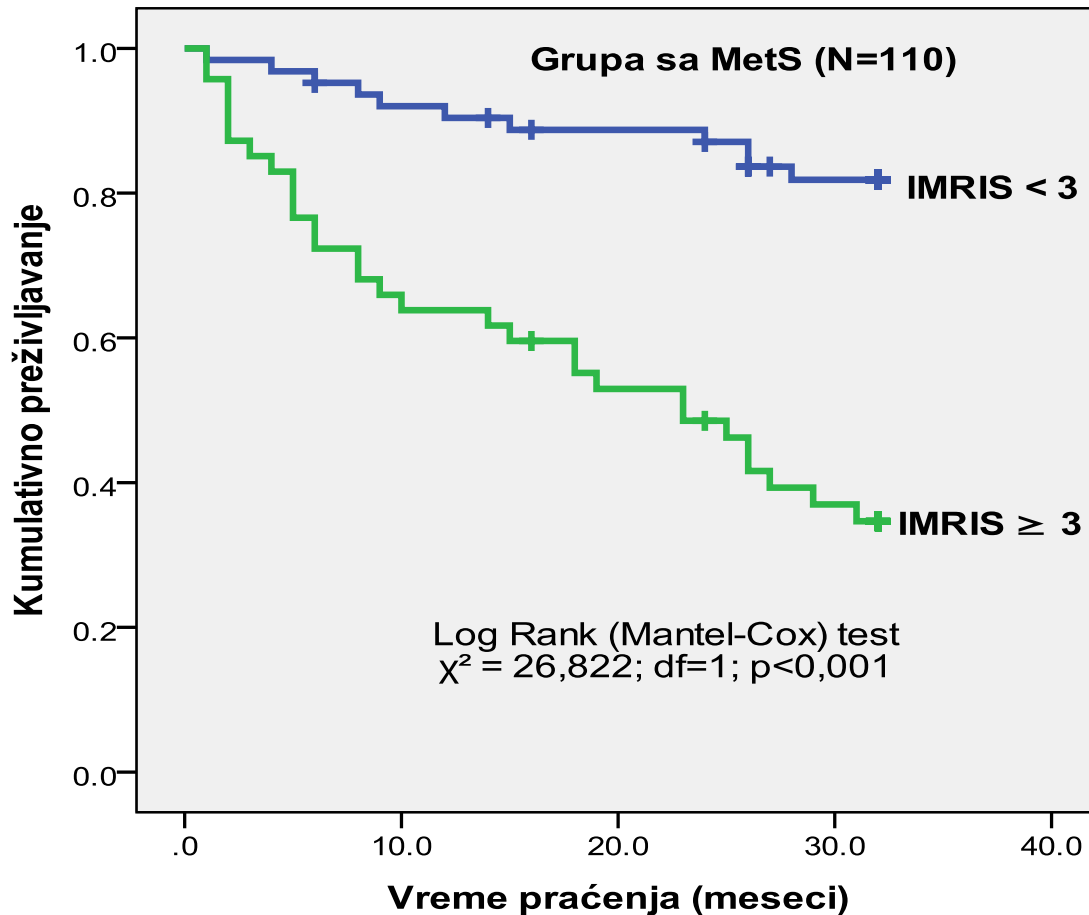
**Tabela 75. Kardiovaskularni mortalitet u ispitanika sa i bez MetS, zavisno od vrednosti IMRIS skora**

GRUPE	UKUPAN BROJ	UMRLI, N(%)	PREŽIVELI, N(%)
<b>Bez MetS</b>	143	68 (47,6%)	75 (52,4%)
<b>IMRIS &lt; 3</b>	67	18 (26,9%)	49 (73,1%)
<b>IMRIS <math>\geq</math> 3</b>	76	50 (65,8%)	26 (34,2%)
<b>Sa MetS</b>	110	41 (37,3%)	69 (62,7%)
<b>IMRIS &lt; 3</b>	63	11 (17,5%)	52 (82,5%)
<b>IMRIS <math>\geq</math> 3</b>	47	30 (63,8%)	17 (36,2%)
<b>UKUPNO</b>	253	109 (43,1%)	144 (56,9%)



**Grafikon 26. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika bez MetS zavisno od vrednosti IMRIS skora**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u grupi bez MetS utvrđena je visoko statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama IMRIS skora:  $\chi^2=19,643$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ .



**Grafikon 27. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika sa MetS zavisno od vrednosti IMRIS skora**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u grupi sa MetS utvrđena je visoko statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama IMRIS skora:  $\chi^2=26,822$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ .

Iz navedenih tabela (Tabele 74. i 75.) i grafikona (Grafikoni 26. i 27.) se vidi da su nam i Cox-ov regresioni model i Kaplan –Majerove krive preživljavanja potvrdili prediktivnu sposobnost IMRIS skora u grupi sa i bez MetS i to visoko statistički značajnu u obe ispitivane grupe ( $p<0,01$ ).

#### 4.4.7. Predikcija kardiovaskularnog mortaliteta u grupi sa T2D zavisno od metaboličke kontrole bolesti

Sama metabolička kontrola dijabetesa nije imala uticaja na kardiovaskularni mortalitet. *Kaplan-Majerova kriva preživljavanja, tj. Log Rank (Mantel-Cox test) -test* nije pokazao statistički značajnu razliku u preživljavanju zavisno od metaboličke kontrole dijabetesa ukoliko se koriste kriterijumi kao za mlađu populaciju bez komorbiditeta, tj. HbA1c<7% ( $\chi^2=0,556$ ,  $df=1$ ,  $p=0,456$ ). Ovo je bio slučaj i kada se koriste manje stogi kriterijumi metaboličke kontrole, tj. HbA1c<8%. *Log Rank (Mantel-Cox test)  $\chi^2=1,614$ ,  $df=1$ ,  $p=0,204$* . Iste rezultate nam je dala i Cox-ova regresiona analiza ( $RR=1,080$ ;  $95\%CI: 0,927-1,258$ ;  $p=0,656$ ).

Ipak, želja nam je bila da ispitamo hsCRP i njegovu prediktivnu moć u grupama sa dobrom i lošom metaboličkom kontrolom dijabetesa, a takođe da ovo uradimo i za naš novi prediktivni skor koji uključuje hsCRP i za koji smo se nadali da će imati veću prediktivnu moć od samog hsCRP. Rezultati dobijeni *Kaplan-Majerovim krivama preživljavanja, tj. Log Rank (Mantel-Cox test)-testom* prikazani su u *Tabeli 76.*, dok su rezultati *Coxove regresione analize* prikazani u *Tabeli 77.*

**Tabela 76. HsCRP i IMRIS skor kao prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u grupama zavisno od metaboličke kontrole dijabetesa (Log Rank test)**

<i>Log Rank (Mantel-Cox test)</i>		$\chi^2$	<i>df</i>	<i>Sig.(p)</i>
<b>HsCRP ≥ 2,25 mg/L</b>	HbA1c < 7%	2,416	1	0,120
	HbA1c ≥ 7%	10,611	1	0,001**
	HbA1c < 8%	5,665	1	0,017*
	HbA1c ≥ 8%	5,553	1	0,018*
<b>IMRIS ≥ 3</b>	HbA1c < 7%	11,814	1	0,001**
	HbA1c ≥ 7%	12,307	1	<0,001**
	HbA1c < 8%	12,090	1	0,001**
	HbA1c ≥ 8%	14,269	1	<0,001**

*Statistička značajnost na nivou: \*p<0,05; \*\*p<0,01*

**Tabela 77. HsCRP i IMRIS kao prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u ispitanika sa T2D, zavisno od metaboličke kontrole dijabetesa (Cox-ova regresiona analiza)**

T2D	B	SE	Wald	df	<i>p</i>	Exp(B)	95.0% CI <sup>†</sup> Exp(B)	
<b>HbA1c &lt; 7%</b>								
HsCRP ≥ 2,25 mg/L <sup>‡</sup>	0,786	0,428	3,372	1	0,066	2,194	0,948	5,075
HsCRP ≥ 2,25 mg/L <sup>#</sup>	0,783	0,478	2,681	1	0,102	2,188	0,857	5,587
IMRIS ≥ 3 <sup>‡</sup>	1,728	0,552	9,804	1	0,002**	5,631	1,909	16,614
IMRIS ≥ 3 <sup>#</sup>	1,957	0,614	10,146	1	0,001**	7,080	2,123	23,609
<b>HbA1c ≥ 7%</b>								
HsCRP ≥ 2,25 mg/L <sup>‡</sup>	1,306	0,437	8,942	1	0,003**	3,692	1,568	8,691
HsCRP ≥ 2,25 mg/L <sup>#</sup>	1,288	0,455	8,033	1	0,005**	3,627	1,488	8,841
IMRIS ≥ 3 <sup>‡</sup>	1,188	0,395	9,030	1	0,003**	3,279	1,511	7,114
IMRIS ≥ 3 <sup>#</sup>	1,491	0,469	10,091	1	0,001**	4,440	1,770	11,140
<b>HbA1c &lt; 8%</b>								
HsCRP ≥ 2,25 mg/L <sup>‡</sup>	0,946	0,379	6,229	1	0,013*	2,575	1,225	5,414
HsCRP ≥ 2,25 mg/L <sup>#</sup>	0,729	0,397	3,374	1	0,066	2,073	0,952	4,512
IMRIS ≥ 3 <sup>‡</sup>	1,359	0,414	10,798	1	0,001**	3,893	1,731	8,756
IMRIS ≥ 3 <sup>#</sup>	1,448	0,460	9,895	1	0,002**	4,256	1,726	10,495
<b>HbA1c ≥ 8%</b>								
HsCRP ≥ 2,25 mg/L <sup>‡</sup>	1,148	0,514	4,991	1	0,025*	3,151	1,151	8,626
HsCRP ≥ 2,25 mg/L <sup>#</sup>	1,116	0,557	4,014	1	0,045*	3,053	1,025	9,099
IMRIS ≥ 3 <sup>‡</sup>	1,542	0,488	9,973	1	0,002**	4,672	1,795	12,162
IMRIS ≥ 3 <sup>#</sup>	1,749	0,586	8,920	1	0,003**	5,749	1,824	18,117

<sup>†</sup>CI, confidence interval (interval poverenja); *Statistička značajnost na nivou: \*p<0,05;*

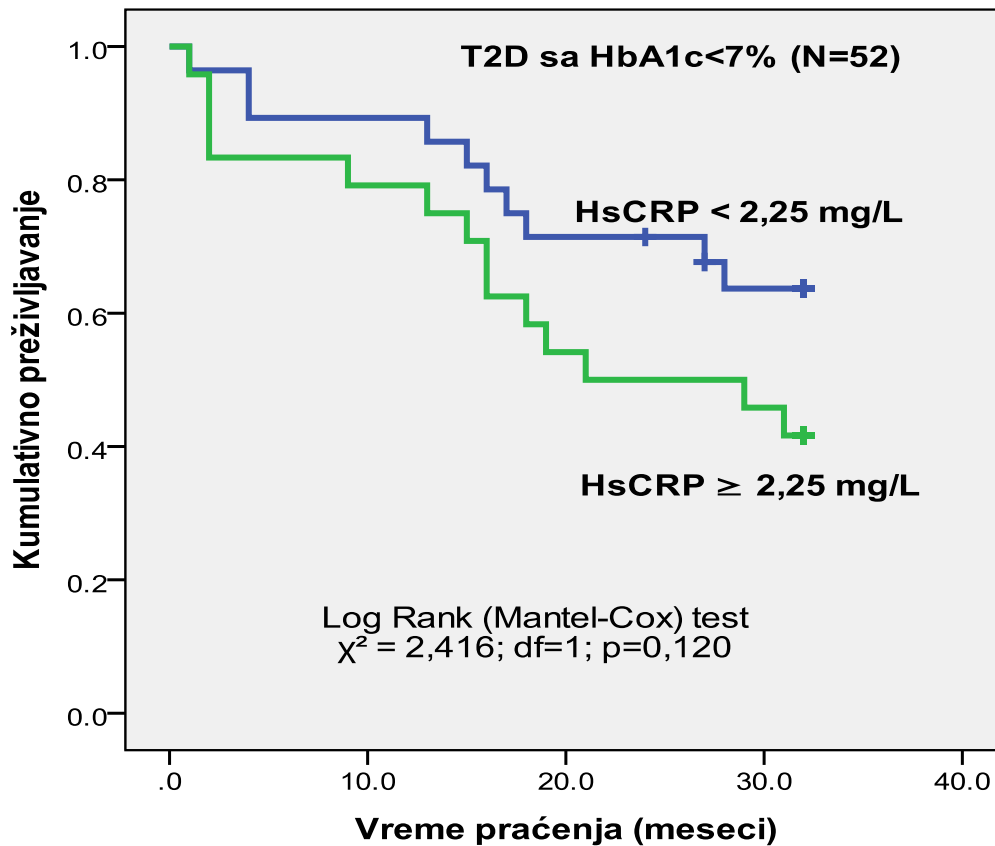
*\*\*p<0,01*

<sup>‡</sup> Gruba analiza, bez prilagođavanja; <sup>#</sup> Prilagođeni za starost, pol, komorbiditete, funkcionalni status, pušenje

Kao što se vidi iz *Tabele 77.* hsCRP nije prediktivan za kardiovaskularni mortalitet u svim stratumima pacijenata obolelih od T2D zavisno od metaboličke kontrole, dok je naš IMRIS skor bio prediktivan za kardiovaskularni mortalitet u svim podgrupama

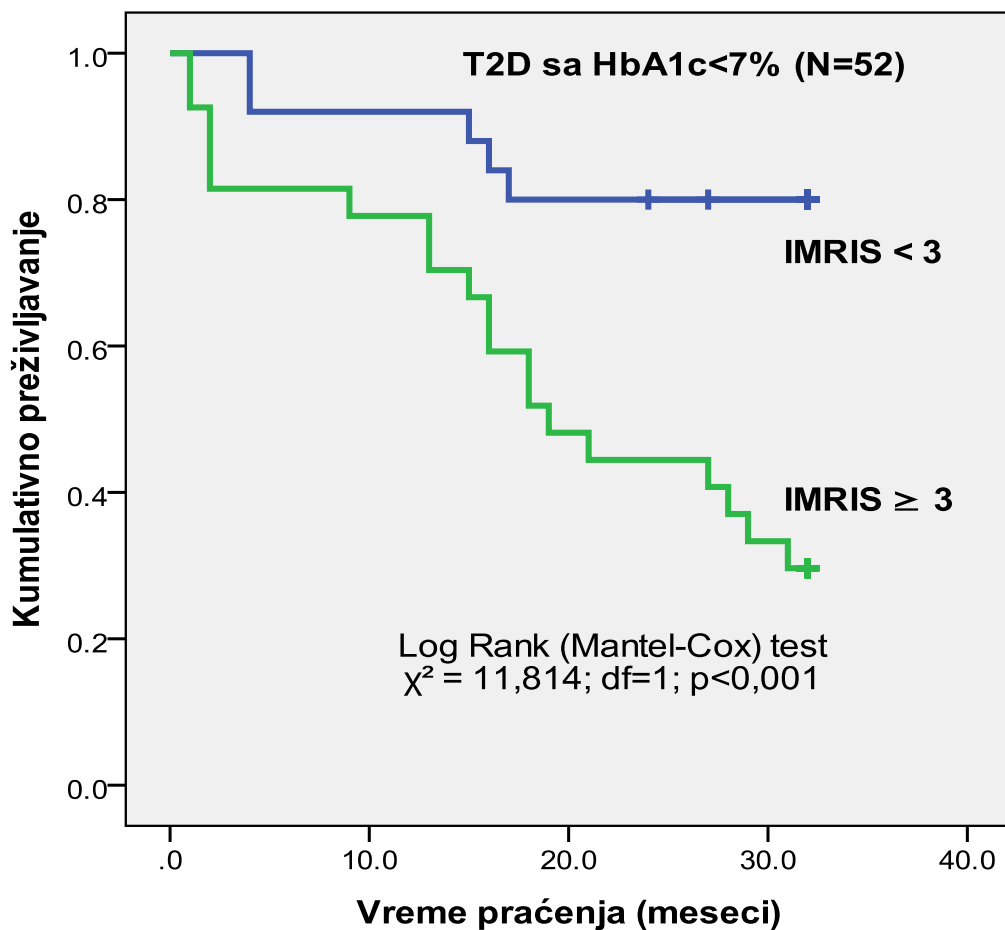


pacijenata. Značajne razlike između hsCRP i IMRIS skora kao prediktora kardiovaskularnog mortaliteta u grupi sa dobro regulisanim T2D, na osnovu vrednosti HbA1c, smo prikazali i grafikonima Kaplan Majerovih krivih preživljavanja. (Grafikoni 28.-31.)



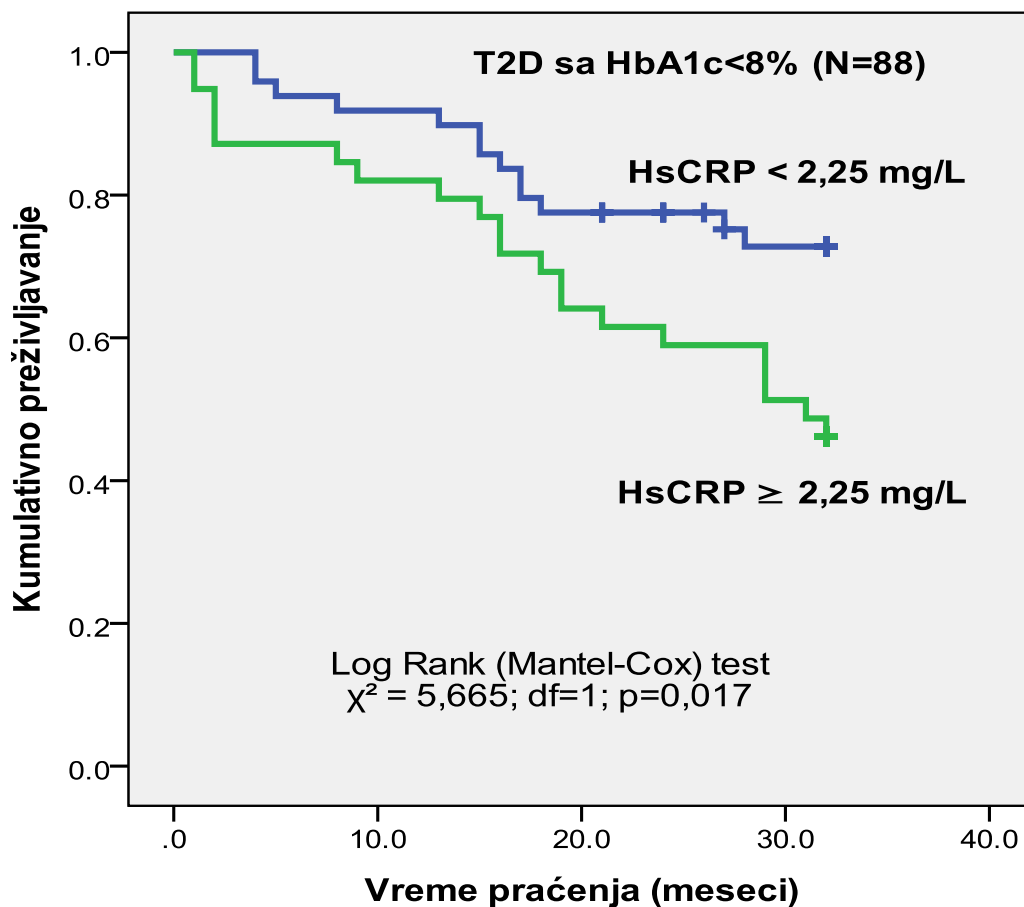
**Grafikon 28. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika sa T2D i HbA1c<7% zavisno od vrednosti hsCRP**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u grupi osoba sa T2D i HbA1c<7% nije utvrđena statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama vrednosti hsCRP:  $\chi^2=2,416$ ;  $df=1$ ;  $p>0,05$ .



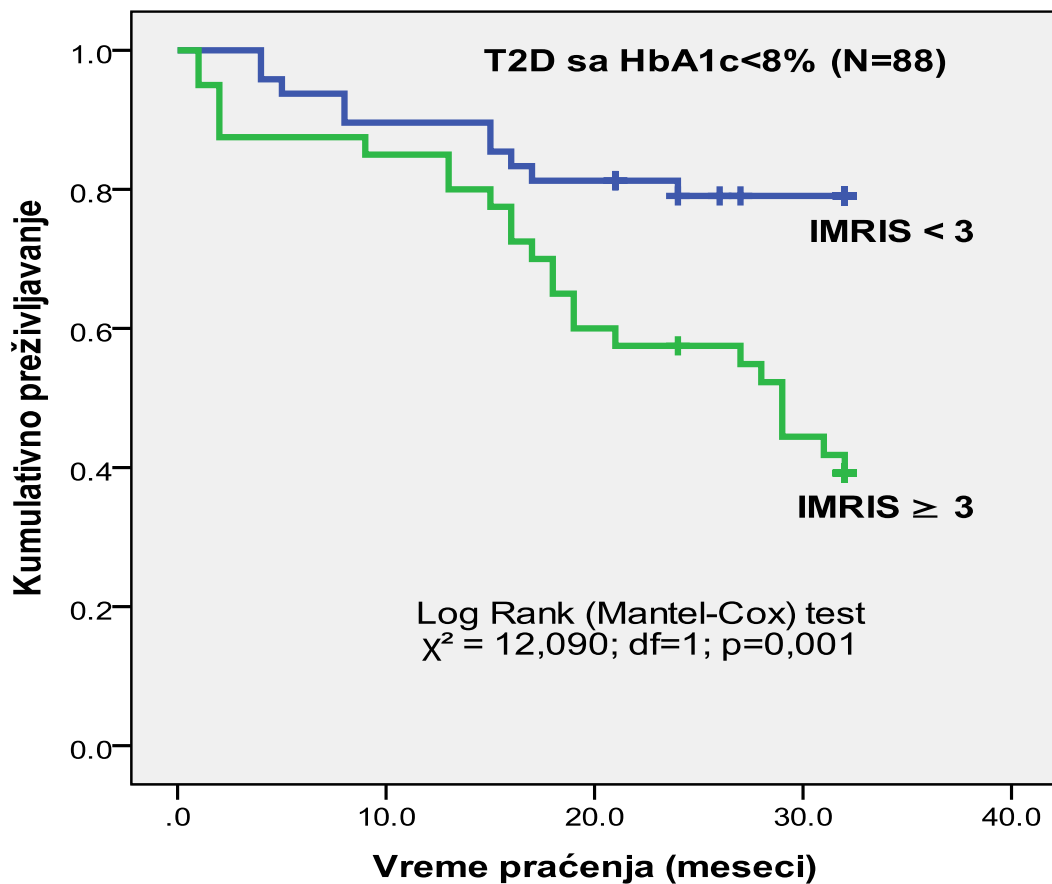
**Grafikon 29. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika sa T2D i HbA1c<7% zavisno od vrednosti IMRIS skora**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u grupi osoba sa T2D i HbA1c<7% utvrđena je statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama IMRIS skora:  $\chi^2=11,814$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ .



**Grafikon 30. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika sa T2D i HbA1c<8% zavisno od vrednosti hsCRP**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u grupi osoba sa T2D i HbA1c<8% utvrđena je statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama vrednosti hsCRP:  $\chi^2=5,665$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ .



**Grafikon 31. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja u grupi ispitanika sa T2D i HbA1c<8% zavisno od vrednosti IMRIS skora**

Analizom značajnosti razlika Log Rank testom u grupi osoba sa T2D i HbA1c<8% utvrđena je visoko statistički značajna razlika u mortalitetu po grupama IMRIS skora:  $\chi^2=12,090$ ;  $df=1$ ;  $p<0,01$ .

Kao što se može videti iz *Grafikona 28-31*, naš novi IMRIS skor pravi bolju predikciju kardiovaskularnog mortaliteta od samog hsCRP, posebno u grupi T2D sa dobrom metaboličkom kontrolom bolesti.

## 5. DISKUSIJA

Naši rezultati su u potpunosti saglasni sa drugim studijama rađenim u populaciji starih, gde je povišen hsCRP bio faktor rizika za fatalne i nefatalne kardiovaskularne događaje, ali i ukupni mortalitet, a takođe bio bolji prediktor kardiovaskularnog mortaliteta od tradicionalnih lipidskih faktora rizika.

U većini ovih studija, povećane koncentracije hsCRP su udružene sa aproksimativno dupliranjem rizika i kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta (166). Ovo je bio slučaj i u naših pacijenata gde je hsCRP bio nezavisni faktor rizika za kardiovaskularni mortalitet u ukupnom broju ispitanika (RR 1,03; 95%CI: 1,01-1,05;  $p < 0,05$ ). Hronična inflamacija se smatra mehanizmom koji je podloga za proces starenja i bolesti uslovljenih starenjem (167,168). Štaviše, u prethodnim studijama efekat inflamatornih medijatora na preživljavanje nezavistan je od prethodnih bolesti i drugih faktora rizika za mortalitet (169). U naših ispitanika hsCRP je bio multivarijantni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u grupama sa T2D, bez KVB (RR 1,06; 95%CI: 1,02-1,10;  $p < 0,01$ ) i u grupi sa KVB bez T2D (RR 1,08; 95%CI: 1,03-1,14;  $p < 0,01$ ). Nakon nalaženja rizične vrednosti koja je u naših ispitanika bila  $\geq 2,25$  mg/L, hsCRP iznad ove vrednosti je povećavao rizik od kardiovaskularnog mortaliteta 1,8 puta (RR 1,76; 95%CI: 1,18-2,64;  $p < 0,01$ ) u ukupnom broju ispitanika, a čak 8,9 puta u ispitanika sa T2D bez KVB (RR 8,88; 95%CI: 1,83-43,20;  $p < 0,01$ ) i 2,9 puta u ispitanika sa KVB bez T2D (RR 2,90; 95%CI: 1,27-6,58;  $p < 0,01$ ).

Clarke i sar. u prospektivnoj studiji 5360 muškaraca (prosečne starosti 77 godina) koji su praćeni 7 godina, pokazali su da je u toj kohorti starijih muškaraca, viši CRP i niži nivo albumina snažno predviđali smrtnost kako kardiovaskularnu, tako i usled nevascularnih uzroka umiranja, nezavisno od drugih karakteristika (168). Jenny i sar. u 5828 učesnika Cardiovascular Health Study (starosti  $\geq 65$  godina) je utvrdila da CRP i fibrinogen su snažnije povezani sa smrću u starijih muškaraca nego kod žena i snažnije povezani s ranim mortalitetom (u godinama 1-3) nego u kasnijem praćenju (4-8 god). Za muškarce, kada se upoređuju najviši i najniži kvartili CRP, stope rizika za ranu smrt bile su 4,1, a za ranu kardiovaskularnu smrt stope rizika bile su 4,3. Za žene, CRP (OR = 2,3),

bio je povezan samo s preranom smrću. Rezultati su bili slični za smrću od kardiovaskularnih bolesti (169). U Studiji praćenja trendova i odrednica kardiovaskularne bolesti (Monica) / KORA (The Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular Disease (MONICA)/KORA (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg) Study, Koenig i sar. su istraživali hsCRP kao prediktor smrću u 3620 u početku zdravih muškaraca (starosti 45-74 godina), tokom 7,1-godišnjeg razdoblja. Nakon prilagođavanja za starost, pušenje, hipertenziju, hiperlipidemije, dijabetes, gojaznost, i socioekonomsko stanje, oni s početnim koncentracijama hsCRP > 3 mg / L imali su dva puta povećan rizik od ukupne smrtnosti i rizik je bio najistaknutiji za kardiovaskularnu smrtnost (170). Marsik i sar. našli su da bolesnici (n = 274 515, prosečna starost 51 godina), s koncentracijom CRP > 5 mg / L u trenutku prijema u bolnicu imaju 50% do 330% povećanje rizika od smrću od bilo kojeg uzroka. Visok CRP je bio prediktivniji za kratkoročnu smrtnost (30 dana) nego za srednju (> 30 dana i <1 godine) i dugoročnu smrtnost (> 1 godine), a porastao je u veličini kod koncentracije CRP > 10 mg / L (171).

Strandberg i Tilvis su istraživali CRP, druge faktore rizika, i 10-godišnju smrtnost u tri starije kohorte (starosti od 75, 80 i 85 godina, n = 455) u populaciono baziranoj studiji starenja u stanovnika Helsinkija (Helsinki Ageing Study). CRP je korelirao bitno s indeksom telesne mase i plazma insulinom i bio je povezan s pušenjem na početku studije. Nađena je inverzna korelacija s albuminima i ukupnim i HDL holesterolom (172). Ovo je takođe u saglasnosti sa korelacijama hsCRP i drugih faktora rizika koje smo mi dobili u naših ispitanika. Naime, u naših ispitanika, hsCRP je pokazao statistički značajne pozitivne korelacije sa brojem leukocita, fibrinogenom, pulsom, ITM, obimom struka, obimom kuka, odnosima LDL/HDL-holesterol, UH/HDL-holesterol, Non HDL/HDL-holesterol, trigliceridi/HDL-holesterol, a u statistički značajnoj negativnoj korelaciji bio je sa HDL holesterolom i albuminom. U studiji starenja u stanovnika Helsinkija, nakon kontrole za starost i pol, bazalni CRP značajno predviđa 10-godišnju ukupnu smrtnost (RR 1,20) i kardiovaskularni mortalitet (RR 1,22), ali predviđanja su bila značajna samo u grupi starih 75-godina (172).

Analiza zastupljenosti tradicionalnih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti u naših ispitanika pokazala je da pacijenti sa već utvrđenim KVB (na osnovu preležanih glavnih kardio i/ili cerebrovaskularnih događaja) su bili statistički značajno mlađi od

kontrolne grupe ispitanika, ali se nisu razlikovali u odnosu na grupu bez KVB u pogledu drugih faktora rizika, kao što su lipidski, antropometrijski (gojaznost, posebno abdominalnog tipa) ili prisustvu hipertenzije i navike pušenja. Naprotiv, pacijenti sa KVB, a bez T2D su imali visoko statistički značajno manji obim struka i kuka i manji ITM u odnosu na grupe sa T2D (sa i bez KVB). Takođe, grupa sa KVB, a bez T2D je imala statistički značajno manji odnos tg/HDL h u odnosu na grupe sa T2D (sa i bez KVB). Grupa sa KVB i bez T2D je statistički značajno ( $p < 0,001$ ) manje imala zastupljen MetS (19,4%) u odnosu na grupe sa T2D (sa i bez KVB). Ova grupa se odlikovala i statistički značajno slabijim rezultatima u obavljanju IADL ( $p < 0,001$ ), tj. u ovoj grupi čak 79,1% ispitanika nije bilo u stanju da obavi ni uz tuđu pomoć dve ili više IADL. HsCRP, kao ni drugi markeri inflamacije nisu bili statistički značajno viši u grupi sa KVB u odnosu na grupu bez KVB.

Treba istaći da u naših ispitanika nijedan od tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika nije pokazao prediktivnu sposobnost za kardiovaskularni mortalitet. Ovo je takođe u saglasnosti sa drugim studijama rađenim na populaciji starih. Fujisawa i sar. su izveli studiju preseka kako bi ispitali činioce povezane s aterosklerozom karotida u 136 najstarijih starijih dobi 80 godina i starijih koji žive u zajednici. Godine, vrednosti krvnog pritiska, biohemijski rezultati, indeks telesne mase (ITM), navika pušenja ili konzumiranje alkohola, medicinska istorija cerebralnog infarkta i ishemijske bolesti srca analizirani su na udruženost s aterosklerozom procenjenom na osnovu doppler ultrazvučnog pregleda karotida. Oni su otkrili da jedini nezavisno povezani faktor koji je pokazao rast debljine intima-medija kompleksa karotide kao pokazatelja karotidne ateroskleroze u muškaraca je starenje i ortostatska promena krvnog pritiska u žena (173).

Italijanska studijska grupa ( Tikhonoff i sar.) je u okviru Cardiovascular Study in the Elderly (CASTEL) ispitivala LDL-holesterol kao prediktor mortaliteta u 12-godišnjoj prospektivnoj studiji 3120 ispitanika starih 65 i više godina. Međutim, njihovi rezultati nisu pokazali linearnu povezanost vrednosti LDL-holesterola i budućeg ukupnog, pa ni kardiovaskularnog mortaliteta i to kako u žena, tako i u muškaraca. (174) Schupf i sar. ispitivali su, u prospektivnoj ( u proseku 3 godine ) populaciono baziranoj studiji 2277 starih 65 i više godina bez znakova demencije, lipidni status i ukupni mortalitet. Oni koji su imali UH, non-HDL holesterol i LDL holesterol u najnižem kvartilu imali su

dvostruko veći rizik da umru od onih sa lipidskim parametrima u najvišem kvartilu (RR 1,8). Ova veza se nije razlikovala u subgrupama mlađih od 75 godina i starijih, ali je veza niskog LDL-holesterola i rizika od smrti bila jača u mlađih (RR 2,4 vs 1,6) (175). Ovi podaci se poklapaju i sa našim nalazom da LDL-holesterol u naših ispitanika nije pokazivao značajnu korelaciju ni sa jednim od inflamatornih biomarkera, za razliku od drugih parametara lipidskog statusa koji su pokazivali pozitivnu (LDL/HDL-holesterol, UH/HDL-holesterol, Non HDL/HDL-holesterol, trigliceridi/HDL-holesterol) ili negativnu korelaciju (HDL-holesterol). Takođe, naše grupe ispitanika pokazivale su međusobno značajne razlike samo u odnosu TG/HDL-holesterol između grupa sa T2D i onih bez T2D, dok grupe sa i bez KVB nisu pokazivale nikakve statistički značajne razlike u lipidskim parametrima. Lipidski faktori rizika za kardiovaskularne bolesti ( svi osim HDL holesterola), nisu bili prediktivni za kardovaskularni mortalitet.

Treba istaći da u našoj kontrolnoj grupi ispitanika, tj. grupi bez T2D i bez prethodnih glavnih kardio/cerebrovaskularnih događaja jedini značajan prediktor kardiovaskularnog mortaliteta je bio HDL-holesterol  $\leq 1,51$  mmol/L. Ove vrednosti HDL-h su povećavale rizik za kardiovaskularni mortalitet 2,6 puta (RR 2,643; 95%CI: 1,354-5,159;  $p < 0,01$ ). Ova grupa ispitanika se razlikovala od ostalih i po tome što je bila statistički značajno starija sa prosečnom starošću 85,4 godine, ali sa najmanjim indeksom komorbiditeta prilagođenim za težinu bolesti (CWCI;  $p < 0,001$ ) i najbolja u obavljanju IADL ( $p < 0,001$ ). Na osnovu rečenog moglo bi se spekulirati o selektivnom preživljavanju u dobrom zdravlju onih sa visokim vrednostima HDL-h, ali pošto ova razlika nije bila statistički značajna, ostaje nam da pretpostavimo da je HDL-h u ovoj relativno zdravoj grupi starih zadržao, zahvaljujući odsustvu T2D, KVB i maloju zastupljenosti MetS (23,2%), svoje kardioprotektivne osobine, uključujući pomaganje izlaska holesterola iz makrofaga, reverzni transport holesterola, antiinflamatorne i antioksidativne efekte. Samim tim, nivo ovako neizmenjenog HDL-h imao bi značaja u smanjenju glavnih kardio/cerebro vaskularnih događaja i kardiovaskularnog mortaliteta. Za razliku od kontrolne, relativno zdrave grupe ispitanika, u ostalim grupama mogli bi pretpostaviti da je došlo do pojave disfunkcionalno transformisanog HDL holesterola (usled vaskularne inflamacije i oksidativnog stresa), pa samim tim i njegov nivo u krvi nije imao istu prediktivnu sposobnost.



Većina dosadašnjih istraživanja je pokazala da je niža koncentracija serumskog albumina bila povezana s dva puta većim rizikom od ukupnog kardiovaskularnog mortaliteta i svih uzroka smrtnosti. Smanjenje mase proteina u telu je glavna karakteristika starenja (176). Sindrom gubitka energije iz proteina (protein-energy wasting -PEW) se dijagnostikuje kada su prisutne tri karakteristike (nizak nivo serumskog albumina, transferitina, ili holesterola), smanjen ITM, i smanjena mišićna masa. Ovaj sindrom uključuje uglavnom proteine mišića, i udružen je sa smanjenom mišićnom snagom i funkcionalnim propadanjem (177). Hipoalbuminemija je načešće korišćeni surogat marker za PEW (177). Nizak albumin može biti udružen sa hiperkoagulabilnim stanjima, i povećanom viskoznosti krvi (178). U naših pacijenata serumski albumin je imao statistički značajne pozitivne korelacije sa metaboličkim i lipidnim parametrima: HbA1c, glikemijom našte, ukupnim holesterolom, trigliceridima, HDL-holesterolom, LDL holesterolom, non HDL-holesterolom, zatim sa proteinima, bilirubinom, a statistički značajnu negativnu korelaciju imao je samo sa hsCRP.

Serumski albumin je glavna determinanta plazma onkotskog pritiska i prisustvo hipoalbuminemije može smanjiti prag za razvoj plućnog edema u pacijenata sa srčanom insuficijencijom (178). Serumaska koncentracija albumina pada (oko 20%) tokom upalnih procesa i obrnuto je srazmerna sa godinama života, navikom pušenja, gojaznosti i krvnim pritiskom. Ipak, nejasno je koji su potencijalni mehanizmi delovanja: da li je niska koncentracija albumina jednostavno odraz inflamacije ili postoji nezavisno delovanje albumina. Albumin inhibira bakar zavisne sisteme lipidne peroksidacije i može inhibirati apoptozu endotelnih ćelija. Albumin ima i svojstva antioksidansa (179). Takođe, moguće je da biomarkeri inflamacije (povećani nivo hsCRP i smanjeni nivo albumina) reflektuju finalni zajednički biohemijski put lošeg zdravstvenog stanja koji je predispozicija za vaskularnu i ne-vaskularnu smrt u starih osoba (168). Hipoalbuminemija je nezavisni prediktor pojave srčane insuficijencije u starih koji žive u svojim domovima i može obezbediti značajnu informaciju za stare osobe sa akutnom dekompenzovanom srčanom insuficijencijom (180).

Kinugasa i sar. u nedavnom istraživanju čiji je cilj bio da se razvije jednostavan model rizika za predviđanje smrtnosti starijih bolesnika u bolnici (ispitano 349 bolesnika starosti iznad 65 godina) s akutnom dekompenzovanom srčanom

insuficijencijom (ADHF) identifikovano je pet samostalnih prognostičkih činioca. Opet, slično našem istraživanju, visoka urea u serumu (blood urea nitrogen – BUN) ( $BUN \geq 35$  mg / dl) bio je sastavni deo prediktivnog modela, ali hipoalbuminemija (albumin  $\leq 3,2$  g / dl) je identifikovana kao najjači prognostički činitelj (179).

Postoji nekoliko potencijalnih objašnjenja za odnos između nivoa albumina i preživljavanje bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Hipoalbuminemija je povezana sa starošću, pothranjenosti, i inflamacijom, za koje se zna da predviđaju lošije ishode srčane insuficijencije. Hipoalbuminemija je glavni uzrok rezistencije na diuretike koji su temeljna tačka lečenja srčane insuficijencije. Smanjen koloidni osmotski pritisak zbog niskog nivoa albumina može dovesti do razvoja plućnog edema i pogoršanja akutne srčane insuficijencije. Hipoalbuminemija predviđa lošiju prognozu u nekoliko bolesti kao što je krajnji stadijum bubrežne insuficijencije, infekcija, bolesti pluća i karcinomi, koji su vrlo prisutni u starijih bolesnika sa insuficijencijom srca (179). Obzirom na veliko opterećenje kardiovaskularnim bolestima u naših ispitanika, gde je na početku studije njih 40,3% već preležalo CVI; 13,4% IM; kardiomiopatiju imalo čak 35,6%; a 77,9% hipertenziju, dok je anginu pectoris imalo 21,7% ispitanika, to ne iznenađuje da je nizak albumin bio visoko statistički značajan multivarijantni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta i to kako u ukupnom broju ispitanika (RR 0,93; 95%CI: 0,90-0,97;  $p < 0,001$ ), tako i u grupama: sa KVB i T2D (RR 0,920; 95%CI: 0,85-0,99;  $p < 0,05$ ); sa KVB, a bez T2D (RR 0,91; 95%CI: 0,86-0,97;  $p < 0,01$ ) i grupi sa T2D, a bez KVB (RR 0,87; 95%CI: 0,77-0,98;  $p < 0,01$ ), odnosno nije bio statistički značajan multivarijantni prediktor jedino u kontrolnoj grupi ispitanika.

U prospektivnoj Framingham Offspring Study (preko 21,9 godina praćenja) među 4.506 ispitanika koji su bili bez infarkta miokarda (IM) na početku, (srednja starost je bila 37,6 godina) cilj je bio proceniti hoće li niži serumski albumin biti povezan s povećanim rizikom od infarkta miokarda i svih uzroka smrtnosti. Rezultati su bili da niže koncentracije serumskog albumina su povezane s povećanim rizikom od infarkta miokarda kod muškaraca i žena. Udruženost je ostajala i nakon prilagođavanja za tradicionalne faktore rizika. Postoje dokazi za povećani rizik od svih uzroka smrtnosti s nižim nivoima albumina među ženama (180). Carriere i sar. i POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Age) studijska grupa ispitala je da li biomarkeri pothranjenosti i

inflamacije predviđaju opštu, kao posledicu karcinoma i kardiovaskularnu smrtnost (ranu - 5 godina i kasnu 5-9 godina) u zdravih starijih ispitanika. To je prospektivna studija stanovništva, u koju je uključeno 553 muškaraca i 888 žena starosti 60 i više godina. Istraživači su otkrili da kod muškaraca, rizik za preranu smrt je povećan za visoki CRP i niski albumin. Predviđanje prerane smrti bilo je pojačano kod zajedničkog prisustva ta dva markera (181). U naših ispitanika, nizak albumin ( $<40\text{g/L}$ ) je bio značajan prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika, a potom i u svim ispitivanim stratimima zavisno od prisustva ili ne T2D i KVB. Samo u kontrolnoj grupi ispitanika (bez T2D i bez KVB), albumin nije bio nezavisni prediktor, ali ova grupa je i inače bila specifična po tome što je jedini prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u njih bio HDL holesterol  $\leq 1,51\text{ mmol/L}$ .

Weiss i sar. retrospektivno su procenili odnos između ITM i dugoročne smrtnost (medijana 4,2 godine) u grupi 470 vrlo starih (prosečna starost  $81,5 \pm 7$  godina) ispitanika koji su bili hospitalizovani u akutnim gerijatrijskim bolničkim odeljenjima. Pacijenti s najmanjim ITM imali su najvišu stopu smrtnosti čak i nakon isključivanja ispitanika koji su umrli u roku od 6 meseci od hospitalizacije i ITM je bio obrnuto povezan sa smrtnošću, bez obzira na pol i uzrok smrti (186). Naši ispitanici su pripadali sličnoj starosnoj grupaciji (prosečna starost  $81,6 \pm 6,5$  godina) i normalne uhranjenosti (prosečan ITM  $25,9\text{ kg/m}^2$ ). U naših ispitanika statistički namanji ITM imala je posebno vulnerabilna grupa ispitanika, koja je imala i statistički lošije preživljavanje tj. ispitanici sa već preležanim kardio/cerebrovaskularnim događajem, a bez T2D. Ovo je i podgrupa u kojoj je ITM  $<25\text{ kg/m}^2$  bio statistički značajan prediktor kardiovaskularnog mortaliteta. U naših ispitanika ITM je imao statistički značajne pozitivne korelacije sa mnogim kardiovaskularnim faktorima rizika i to: markerima inflamacije (fibrinogenom, hsCRP), metaboličke kontrole (HbA1c, glikemijom našte), lipidnim statusom (trigliceridima, non HDL/HDL-holesterolom, odnosom Tg/HDL - holesterol), antropometrijskim markerima (odnosom obim struka/TV, obimom struka, obimom kuka), sistolnom arterijskom tenzijom, dijastolnom arterijskom tenzijom, a negativnu statistički značajnu korelaciju samo sa godinama života.

Postoji nekoliko objašnjenja zašto blago do umereno povećanje telesne težine nije faktor rizika za kardiovaskularnu smrtnost u starijih osoba, u kontrastu s mladima i

sredovečnom populacijom. Moguće je da gojazne osobe koje su preživjele kardiovaskularne bolesti i druge bolesti ranije u životu poseduju gene dugovečnosti, što ih može, u kombinaciji s odgovarajućim energetske skladištima u obliku masti, zaštititi od smrtnosti (187). Schrager MA i sar. (188) su, koristeći podatke iz prospektivne populacijske studije starijih osoba (Starenje u Chianti području, Aging in the Chianti Area, InCHIANTI, 1270 osoba, 65 godina ili stariji), pokazali da je abdominalni tip gojaznosti u većoj meri proinflamatoran od opšte gojaznosti i posebno, sarkopenijska gojaznost je povezana s povišenim nivoima CRP, IL-6, i SIL-6R. Visceralno masno tkivo proizvodi više proinflamatornih adipokina od potkožnog masnog tkiva (189). Naime, adipociti aktivno izlučuju leptin i proinflamatorne citokine, od kojih oba podstiču katabolizam mišića, a time i aktiviranje začaranog kruga koji dovodi do ubrzane sarkopenije, dodatnog debljanja uglavnom u obliku masti, i, u konačnom ishodu, telesnom invaliditetu. U zaključku, rezultati istraživanja pokazuju da proinflamatorni citokini igraju ključnu ulogu u razvoju sarkopenijske gojaznosti i potencijalno doprinose procesu kojim sarkopenijska gojaznost dovodi do smanjene pokretljivosti.

U istraživanju Weiss A. i sar. (186) ispitivani su ITM i markeri inflamacije zajedno pa je sugerisano da gojazni stari koji su preživeli bolje od mršavih osoba su moguće imali više mišićne mase i manje masnog tkiva i bili su zbog toga zaštićeni od smrtnosti. Ipak, to nije moglo biti poduprto s više posebnih merenja bezmasne mase, jer su samo mereni obim struka i ITM. Stoga su autori pretpostavili da je povišen ITM povezan sa smanjenom smrtnosti kroz očuvanje mišićne mase, a ne masnog tkiva. Postalo je očigledno da abnormalnosti u proteinsko-energetskom nutritivnom statusu može takođe biti indukovano inflamatornim procesom (177). Štaviše, gubitak mišićnih i masnih depoa i inflamacija verovatno povećavaju rizik od kardio i cerebrovaskularnih uzroka smrti (moguće pospešujući oštećenje vaskularnog endotela) (190). Starenje je udruženo sa aktivacijom čitave inflamatorne kaskade. Inflamatorni markeri, kao C-reaktivni protein, interleukin -6 i fibrinogen su svi u pozitivnoj korelaciji sa kardiovaskularnim mortalitetom. Inflamacija i malnutricija su povezani (191), i u mnogo studija zajedno su uključeni u kardiovaskularne skorove rizika (malnutritivno-inflamatorni- aterosklerotski sindrom - MIA syndrome, prognostički inflamatorni i nutritivni indeks [PINI], i dr.) (192,193). Proteini akutne faze i proinflamatorni citokini u visokim koncentracijama

imaju značajan uticaj na uhranjenost, obzirom da utiču na anoreksiju i gubitak težine kroz smanjene katabolizma i anabolizma proteina. (181) Anoreksiju starenja ubrzava pad mišićne mase. Biomarkeri inflamacije i neuhranjenosti pretpostavlja se da predstavljaju rane pokazatelje Frailty sindroma (186,188). Allison i sar. i Heitmann sar. već su objavili da je niska mišićna masa, sama po sebi, povezana s visokim rizikom smrtnosti (194,195).

U skladu s ovim istraživanjem, druge studije su objavile obrnutu povezanost između ITM i rizika od smrtnosti (196). Romero-Corral A. i sar. u sistematskom pregledu 40 studija s 250.152 bolesnika s koronarnom bolesti srca, a sa najmanje šest meseci praćenja (prosečno praćenje 3,8 godine) pokazala je da su preterano uhranjeni pacijenti (ITM 25-29,9) imali najniži rizik za ukupnu smrtnost (RR 0,87 [95%CI: 0,81 do 0,94]) i kardiovaskularni mortalitet (RR 0,88 [95%CI: 0,75 do 1,02]) u poređenju s onima s normalnim ITM. Gojazni bolesnici (ITM 30-35) imali su povećan rizik za ukupnu smrtnost (RR 0,93 [95%CI: 0,85 do 1,03]) ili kardiovaskularni mortalitet. Međutim, oni su zaključili da se ovi rezultati mogu objasniti nedostatkom diskriminišuće moći ITM da razlikuje telesne masti i mršavu mišićnu masu (197). U naših ispitanika  $ITM < 25 \text{ kg/m}^2$  povećavao je dva puta rizik za kardiovaskularni mortalitet (RR 2,01; 95%CI: 1,37-2,95);  $p < 0,001$ ) u ukupnom broju ispitanika i predstavljao je visoko statistički značajan multivarijantni prediktor mortaliteta u posebno vulnerabilnoj grupi pacijenata sa najnižim prosečnim ITM ( $24,1 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$ ) i najmanjom zastupljenošću MetS (19,4%) , tj.. grupi sa preležanim kardio/cerebro vaskularnim događajima i bez T2D (ITM: RR 0,84; 95%CI: 0,75-0,94;  $p < 0,01$ ). U ovoj grupi su pored ITM značajni multivarijanti prediktori kardiovaskularnog mortaliteta bili i hsCRP ( RR 1,08; 95%CI: 1,03-1,14;  $p < 0,01$ ), albumin (RR 0,91; 95%CI: 0,86-0,97;  $p < 0,01$ ) i bilirubin (RR 0,86; 95%ci: 0,75-0,99;  $p < 0,01$ ). Na osnovu ovih multivarijantnih prediktora moglo bi se zaključiti da je u ovoj grupi pacijenata posebno značajnu ulogu u predikciji kardiovaskularnog mortaliteta imala sprega inflamatornih i malnutricijskih markera, međusobno uslovljenih i zavisnih, a ovo bi opet upućivalo na prisustvo sarkopenije i mogućeg sindroma krhkosti (frailty).

Procenjuje se da je otprilike jedna četvrtina do jedne polovine stanovništva starih 65 godina i više u stanju sarkopenije. Patogeneza sarkopenije je multifaktorijalna i pripisuje se oksidativnom stresu, inflamaciji, endokrinim promenama, neaktivnosti i pothranjenosti (198).

Većina studija koje su posebno proučavale odnos između težine i kardiovaskularne smrtnosti u starijih osoba pokazalo je da preterana uhranjenost, kao što je definisano u trenutnim vodičima, nije bila povezana s povećanim rizikom od kardiovaskularne smrtnosti i da je, na suprot, zaštitna (186,200).

Shvatanje odnosa između gojaznosti, inflamacije i kardiovaskularnih bolesti je složenije nego što se ranije pretpostavljalo. Osim proizvodnje proinflamatornih citokina koji promovišu metaboličke komplikacije, masno tkivo je jedini izvor adiponektina, koji je antiinflamatorni i štiti od ateroskleroze (200,201). Za razliku od srednje dobi i u početku zdravih osoba gde je gojaznost pretstavlja snažan kardiovaskularni rizik, kod pacijenata s višestrukim činiocima rizika i istorijom kardiovaskularnih bolesti, upravo je suprotno („obesity paradox“): najmršaviji imaju najgoru prognozu, a teži imaju daleko bolju prognozu od normalno uhranjenih (201,202). U našoj studiji  $ITM < 25 \text{ kg/m}^2$  je bio prediktivan za kardiovaskularni mortalitet i mi smo ga uključili u naš prediktivni risk skor.

Nizak kalorijski unos i smanjenje mišićne mase su česti u starih i mogu uzrokovati niske nivoe serumske ureje i kreatinina, čak i u prisustvu uznapredovale bubrežne insuficijencije. S druge strane, povećane koncentracije ureje čini se da su značajni prediktori lošeg ishoda u pacijenata sa srčanom insuficijencijom (203,204). Povećani nivo ureje u krvi je udružen sa lošim ishodima i već je uvršten u modele predikcije infarkta miokarda. Nivoi ureje su posebno značajni u starih osoba obzirom da kreatinin može oslabiti svoju sposobnost da reflektuje promene u opsegu glomerulske filtracije zbog smanjenja mišićne mase (203,204). Ovo je bio slučaj i u našoj studiji, obzirom da kreatinin nije bio multivarijantni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta, ali je urea bila inkorporisna u naš skor. U ukupnom broju ispitanika urea je bila multivarijantni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta sa RR 1,08 (95%CI: 1,04-1,12);  $p < 0,001$ , a nakon podele na grupe zavisno od prisustva T2D i KVB, urea je bila multivarijantni prediktor u grupi sa T2D i KVB, koja je inače imala najlošije preživljavanje i to sa RR 1,12; 95%CI: 1,03-1,21;  $p < 0,01$ . Rizična vrednost dobijena ROC krivom bila je urea  $\geq 6,5 \text{ mmol/L}$ , što je u ukupnom broju ispitanika povećavalo rizik za kardiovaskularni mortalitet 1,7 puta (RR 1,74; 95%CI: 1,18-2,58;  $p < 0,01$ ), tako da smo ovu vrednost ureje uključili u naš novi risk skor. U naših ispitanika urea je

statistički značajno pozitivno korelirala sa fibrinogenom, HbA1c, glikemijom naše, godinama života, kreatininom, a nije imala statistički značajne negativne korelacije.

Cilj istraživanja obavljenom u ime American Heart Association da bi dobili Vodiče kliničke prakse pri srčanoj insuficijenciji (American Heart Association Get with the Guidelines–Heart Failure Program) je da se identifikuje rizik za intrahospitalni mortalitet u bolesnika hospitalizovanih zbog srčane insuficijencije. Dobijen je risk skor i potvrđen na 39.783 bolesnika (prosečne starosti 72,5 godine, 51% su žene), hospitalizovanih u 198 bolnica. Starija životna dob, nizak sistolni krvni pritisak, ubrzani otkucaji srca, nizak serumski natrijum, povišena urea u krvi (BUN), prisustvo HOBP, i bela rasa predviđali su povećani rizik od smrti. Oni koji su umrli imali su veći serumski kreatinin i BUN i niže nivoe serumskog natrijuma i hemoglobina u krvi na prijemu (204).

Sindrom akutne srčane insuficijencije (AHFS) definisan je kao postepeno ili brzo pogoršanje znaka i simptoma srčane insuficijencije (HF). Znakovi i simptomi koji nastaju zahtevaju hitnu terapiju. Ovaj sindrom u starijih bolesnika na kraju završava sa smrću od kardiovaskularnih uzroka. U AHFS, bubrežna disfunkcija nosi lošu prognozu. Izmijenjena hemodinamika bubrega, "vazomotorna nefropatija", definisana kao prolazna bubrežna disfunkcija vezana za neusaglašenu perfuziju aferentnih / eferentnih arteriola zbog hemodinamskih, neurohormonalnih, i inflamatornih činioca uz daljnju aktivaciju neurohormona (renin-angiotenzin-aldosteron sistem, kateholamini, endotelin , vazopresin) i inhibiciju prostaglandina doprinosi vazokonstrukciji arteriola glomerula i reapsorpciji uree bez kreatinina u distalnom nefronu. To može biti objašnjenje zašto je povišen nivo uree u krvi snažan faktor rizika za kardiovaskularnu smrtnost u starijih osoba (205).

Koncentracija uree u krvi se smatra manje specifičnim markerom bubrežne funkcije. Međutim, osim što odražava GFR, BUN može rasti nezavisno od promena u GFR ili serumskog kreatinina zahvaljujući poboljšanoj reapsorpciji u proksimalnom tubulu pod aktivacijom simpatikusa i renin-angiotenzin-aldosteron sistema. Podaci dobijeni u studiji sprovedenoj na 9420 bolesnika (prosečne starosti više od 60, uglavnom muškog pola, 73%) s nestabilnim koronarnim sindromima iz Orbofiban u bolesnika s nestabilnim koronarnim sindromom-trombolizom u infarktu miokarda (Orbofiban in Patients With Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction)

(OPUS-TIMI) -16, pokazali su da je BUN povezan s nepovoljnim ishodima. Istraživanje je isključivalo bolesnike sa serumskim kreatininom  $> 1,6$  mg / dl ili procenjenim klirensom kreatinina  $< 40$  ml / min (203), ali u ovoj studiji istraživači su imali za cilj da utvrde da li postoji nezavisno povećanje rizika sa većim BUN kroz stratume serumskog kreatinina, kreatinin klirensa i procenjene GFR.

Konkretno, BUN koncentracija određuje ravnotežu između sinteze uree i izlučivanja putem bubrega, što je zavisno od nivoa resorpcije uree. Urea se resorbuje sa natrijumom i vodom u proksimalnom tubulu u pasivnom procesu, dok se u distalnom delu nefrona, urea reapsorpcije usko povezana s vodom pod uticajem antidiuretskog hormona, na koji pak utiče angiotenzin-II. Dakle, osim što odražava GFR, povišen BUN dalje može odražavati stanje bubrežne hipoperfuzije zbog hipovolemije, renovaskularne bolesti, ili smanjenog srčanog volumena (203). U tim stanjima, BUN može rasti nezavisno od promene GFR ili serumskog kreatinina zbog pojačane reapsorpcije uree pod aktivacijom simpatikusa i renin-angiotenzin-aldosteron sistema, poznatih činilaca kardiovaskularnog rizika (203).

TIMI Study Group je utvrdila da kod pacijenata s nestabilnim koronarnim sindromom i uglavnom normalnom ili blago smanjenom GFR, povišen BUN je bio povezan s povećanom smrtnošću, nezavisno od GRF procenjenog na osnovu nivoa serumskog kreatinina i drugih biomarkera (203).

U retrospektivnoj studiji kohorte Medicare bolesnika (starosti  $\geq 65$  godina) hospitalizovanih zbog infarkta miokarda ( $n = 44\ 437$ ) i insuficijencije srca ( $n = 56\ 652$ ), povećan 1-godišnji rizik smrtnosti utvrđen je pri nivou uree većem od  $17$  mg / dl ( $> 6,1$  mmol / L) u bolesnika koji su imali infarkt miokarda, a kod nivoa uree većeg od  $16$  mg / dl ( $> 5,7$  mmol / L) u bolesnika koji su doživeli insuficijenciju srca. Od svih markera bubrežnih funkcija, urea je imala najveći relativni značaj za predviđanje smrtnosti. Odnos urea/kreatinin nije bio ništa bolji od nivoa uree za objašnjavanje varijabilnosti rizika od smrtnosti. Naročito u bolesnika sa srčanom insuficijencijom, nivo uree je nadmašio sistolni krvni pritisak, sistolnu funkciju leve komore, i starost u relativnom prognostičkom značaju i bio je najvažniji prediktor smrtnosti. Štaviše, nivo uree u krvi je posebno važan u ovoj starijoj populaciji, jer kreatinin može oslabiti svoju sposobnost da odražava promene u GFR pošto se mišićna masa smanjuje. Važno je primetiti da u



navedenom istraživanju, nije bilo određene tačke preseka za nivo BUN u predviđanju rizika smrtnosti, jer je smrtnost bila povećana na svim nivoima povećanja BUN počev od normalnih vrednosti pa naviše (206). Ovo je u saglasnosti sa našim rezultatima gde je nivo uree u krvi  $\geq 6.5$  mmol/L inkorporisan u skor kardiovaskularnog rizika za mortalitet.

Analiza relativne važnosti funkcije bubrega u poređenju sa tradicionalnim činiocima rizika pokazala je da je bubrežna funkcija bila jedini faktor rizika merena na početku i da je ostala jedan od najvažnijih prediktora tokom kratkog i dugoročnog praćenja. Studija koja je ispitivala kako se povezanost između funkcije bubrega i smrtnosti menja tokom 10 god nakon AIM u grupi 118.753 pacijenata (starosti  $\geq 65$  godina) iz kardiovaskularnog projekta - Cooperative Cardiovascular Project pokazala je da u poređenju s normalnom bubrežnom funkcijom, čak i blaga insuficijencija bubrega povećava 10 godišnji rizik za smrtnost za 10%. Teško oštećenje bubrega više nego udvostručava rizik za smrtnost na 1 god, a taj povećan rizik ustrajava na oba 5 i 10 god. Na godinu dana, doprinos klirensa kreatinina za rizik od smrtnosti ukazuje na tradicionalne činioce, kao što su krvni pritisak i sistolna funkcija, za 10 god, klirens kreatinina nadmašio je ove druge faktore rizika, te se mogao uporediti samo sa starošću pacijenta. U zaključku, bubreg u hospitalizovanih bolesnika s AIM je važni i dosledni prediktor smrtnosti do 10 god (209).

Nalaz dominantne i uporno prediktivne vrednosti funkcije bubrega u dugoročnom praćenju bolesnika s AIM ističe nove prednosti osnovnih merila bubrežne funkcije kao jedinstvenih činioca u proceni rizika i na osnovu njih stratifikovanju kardiovaskularnih bolesnika. Nalaz upornog efekta bubrežne funkcije čak i bez bolesnika s akutnim oštećenjem bubrega pomaže afirmaciji uloge hronične bubrežne bolesti (CKD) kao nezavisnog faktora rizika, a ne samo markera akutne težine kardiovaskularne bolesti (207). Raspoloživi faktori rizika su usmereni samo na ozbiljno oštećenje bubrežne funkcije, ali buduće studije treba da pokažu rezultate za značaj uključivanja čitavog niza bubrežne funkcije u predikciji dugoročne kardiovaskularne smrtnosti (208).

U akutnim sindromima insuficijencije srca (acute heart failure syndromes - AHFS), bubrežne abnormalnosti potpomažu retenciju natrijuma i zadržavanje vode. Strukturna bubrežna disfunkcija zbog dijabetesa, hipertenzije i arterioskleroze je česta. Pogoršanje bubrežne funkcije javlja se u 20% do 30% bolesnika tokom hospitalizacije.

Bubrežna disfunkcija je posledica neurohormonalnih ili hemodinamskih abnormalnosti (vazomotorna nefropatija), koja može biti sprečena ili reverzibilna, a to se često naziva kardio-renalnim sindromom. Podaci EVEREST istraživanja sugerišu da povećanje uree u krvi tokom ranog postoperativnog perioda je jedan od najvažnijih prediktora rane smrtnosti (205).

U prethodnoj studiji Huynh i sar. razvili su model rizika za predviđanje smrtnosti od svih uzroka u narednih šest meseci, godinu dana, pet godina u starijih pacijenata, tj. starijih od 70 godina (prosečna starost 79 godina) nakon hospitalizacije zbog ADHF. Njihov model se sastoji od sedam prognostičkih činioca, uključujući starije životno doba, hiponatremiju, istoriju bolesti koronarnih arterija, istoriju demencije, istoriju periferne vaskularne bolesti, nižeg sistolnog krvnog pritiska i visoke vrednosti ureje u krvi. Povišeni nivo uree bio je najjači nezavisni prediktor smrtnosti u ovom modelu. Moguće objašnjenje može biti da BUN može biti marker za bubrežnu hipoperfuziju, s poboljšanom aktivacijom simpatičkog nervnog sistema i renin-angiotenzin-aldosteron sistemom u bolesnika sa HF (209).

Pored hsCRP, albumina, ITM i uree, značajan multivarijantni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u naših pacijenata bio je nizak bilirubin (RR 0,91; 95%CI: 0,86-0,97;  $p < 0,01$ ). Bilirubin se održao kao multivarijantni prediktor u grupama pacijenata sa KVB i to sa T2D (RR 0,88; 95%CI: 0,78-0,98;  $p < 0,05$ ) i pacijenata bez T2D (RR 0,86; 95%CI: 0,75-0,99;  $p < 0,05$ ). Nakon ROC analize dobili smo da je rizična vrednost bilirubina  $< 10,5 \mu\text{mol/L}$  sa RR 1,82 (95%CI: 1,22-2,70);  $p < 0,01$ , te smo ovu vrednost uvrstili u naš prediktivni skor. Ovo je u skladu i sa drugim studijama koje su našle povezanost niskog bilirubina i kardiovaskularnog rizika.

Nizak ukupni serumski bilirubin je udružen sa kalcifikacijom koronarne arterije, i sa prisustvom angiografski dokumentovane koronarne bolesti srca nakon prilagođavanja za etablirane faktore rizika (211). Pokazano je da muškarci koji nemaju aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest imaju više vrednosti ukupnog bilirubina od muškaraca sa KVB (212). Zato, bilirubin može biti novi negativni faktor rizika za KVB (213).

Bilirubin je glavni fiziološki antioksidant i štiti ćelije od oštećenja. Kao antioksidant, bilirubin ima antiaterogenu funkciju kroz inhibiciju oksidacije LDL holesterola i kroz inhibiciju aktivacije vaskularnih endotelnih ćelija (214). Nekoliko

epidemioloških studija je našlo da je nivo bilirubina inverzno povezan sa koronarnom bolesti srca (215). U National Health and Nutrition Examination istraživanju, povećani nivo serumskog ukupnog bilirubina je bio udružen sa smanjenjem periferne arterijske bolesti i prevalencije šloga (216,217). U prospektivnoj studiji Korejskih muškaraca i žena, nizak nivo serumskog bilirubina je udružen sa povećanim rizikom od incidence šloga (218). U našoj studiji ukupni serumski bilirubin  $< 10.5 \mu\text{mol/L}$  je bio prediktivan za kardiovaskularni mortalitet u ukupnom broju ispitanika, ali takođe i u podgrupi ispitanika sa prethodno preležanim glavnim kardio/cerebrovaskularnim događajem, a bez T2D. U ukupnom broju ispitanika bilirubin je imao statistički značajanu pozitivnu korelaciju samo sa albuminom, dok druge korelacije nisu bile statistički značajne. Grupa ispitanika bez MetS imala je statistički značajnu negativnu korelaciju bilirubina i hsCRP, što nije primećeno u ostalim grupama ispitanika. Postoji inverzna korelacija između bilirubina (ukupnog i direktnog) i visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP) među naizgled zdravim odraslim Koreancima (210). Hwang i sar. su sugerisali da nizak nivo CRP u plazmi može biti posledica antioksidantnih i antiinflamatornih efekata metabolizma bilirubina (210).

Treba naglasiti da iako HDL-holesterol nije u našem scoring sistemu, on je bio značajni i jedini multivarijantni prediktor za kardiovaskularni mortalitet u kontrolnoj grupi ispitanika u našoj studiji. U Framinghamskoj studiji ( Framingham Heart Study), svako povećanje HDL holesterola za  $0.26 \text{ mmol/L}$  je bilo udruženo sa značajnim smanjenjem u relativnom riziku za kardiovaskularni mortalitet. Dalje, i rizik za restenozu nakon kardiovaskularne intervencije je u inverznoj korelaciji sa HDL holesterolom (219).

PREV-ICTUS studija je ispitivala vezu između HDL-holesterola i prisustva kardiovaskularne bolesti u mediteranskoj populaciji starih u Španiji (220). U 6010 osoba starih 60 i više godina (prosečno 71.7%), nizak HDL-holesterol (prema evropskim vodičima) je prisutan u 17.5% osoba i statistički značajno je bio češći u žena (20.4%) u odnosu na muškarce (14.1%). Takođe, nizak HDL-h je bio češći u osoba sa dijabetesom i onih sa KVB, kao i u onih na terapiji statinima. Nađena je snažna, nezavisna i inverzna udruženost između koncentracija HDL-holesterola i prisustva KVB, čak i u opsezima koji se smatraju normalnim. Kad se porede najviši kvintil HDL-h ( $>1.67 \text{ mmol/L}$ ) i četvrti

kvintil (vrednost HDL-h: 1.46-1.67 mmol/L), korigovani OR za KVB je 1.39. Ova udruženost je viđena i u muškaraca i žena.

SCORE istraživači su ispitivali ulogu HDL-h kao protektivnog faktora za KVB u 104961 osoba (45% žena) bez prethodne KVB (221). Korigovani HR za kardiovaskularni mortalitet sa 0,5 mmol/L povećanja HDL-h bio je 0.60 u žena i 0.76 u muškaraca. U starih ispitanika, ovaj HR je bio 0.53 u žena i 0.79 u muškaraca. Povezanost je bila statistički značajna u svim stratumima kardiovaskularnog rizika prema SCORE sistemu i u svim dobnim grupama. Istraživači su zaključili da je ovime potvrđena inverzna, nezavisna, snažna i postepena povezanost između nivoa HDL-h i KVB i kardiovaskularnog mortaliteta.

Multietnička populaciona studija ispitivala je udruženost pojave ishemijskog šloga i HDL-h u osoba starih 65 i više godina koji žive na području severnog Menhetna u NY (222). Nađen je smanjen rizik od ishemijskog šloga u onih sa većim vrednostima HDL-h, nezavisno od rasne i etničke pripadnosti.

Možemo takođe primetiti da stare osobe u našem istraživanju imaju visoke srednje vrednosti HDL holesterola, kao i da je rizična vrednost koja je nađena u kontrolnoj grupi ispitanika prilično visoka, tako da je možda vreme da se ponovo razmotre referentne vrednosti HDL-holesterola za ovu dobnu skupinu. Ovo zahteva dalje istaživanje u pogledu značaja da se dostignu visoke vrednosti HDL-holesterola u starih, kao i da se razmotre pitanja funkcionalnosti, tj. disfunkcionalnosti HDL-h i njegovog uticaja na zdravo starenje .

U naših pacijenata sam MetS nije bio udružen sa kardiovaskularnim mortalitetom, čak su pacijenti sa MetS bolje preživljavali u odnosu na one bez MetS (mada ovo nije bilo statistički značajno). Opet se odgovor mora tražiti u modifikaciji kardiometaboličkih faktora prisustvom malnutricije i inflamacije. Vischer UM i sar. (223) ovo čak nazivaju „reverznim metaboličkim sindromom“ u starih. PROTEGER studija (prognoza kardiovaskularna i optimizacija terapije u gerijatriji) je prospektivna kohortna studija koja determiniše značaj hemodinamskih i metaboličkih faktora rizika u visoko rizičnoj populaciji veoma starih osoba. U studiju su uključivane osobe sledećih kriterijuma: starost > 70 godina, prethodna istorija KV bolesti (ishemijska bolest srca, šlog, hipertenzija ili druga KV bolest), MMSE veći od 15/30, odsustvo bolesti sa

očekivanom dužinom života kraćom od mesec dana, želja da se učestvuje u istraživanju. Pacijenti sa kaheksijom (BMI manji od 17 kg/m<sup>2</sup>), karcinomom ili bubrežnom insuficijencijom (kreatinin preko 250 mikromol/L) su isključeni. Ispitivan je uticaj kardiometaboličkih faktora rizika na dvogodišnji ukupni mortalitet u prospektivnoj kohortnoj studiji koja je uključila 331 staru osobu koja je u visokom riziku (prosečna starost 85 godina).

Dobijeni rezultati ukazuju na to da u veoma starih osoba postoji reverzni MetS, koji se najverovatnije može pripisati malnutriciji i/ili hroničnim bolestima, tj. da nizak BMI, nizak dijastolni krvni pritisak, nizak ukupni i HDL-holesterol i visoka insulinska senzitivnost predviđaju ukupni mortalitet. Prethodni kardiovaskularni događaj i HDL holesterol ostaju snažni prediktori mortaliteta. U multi varijantnom modelu, koji je uključivao starost, i sve komponente MetS: starost, prisustvo dijabetesa, nizak BMI i HDL su predviđali mortalitet. Kada se uključi prethodni KV događaj, udruženost dijabetesa i mortaliteta nije više statistički značajna. Ovo govori u prilog odsutne ili čak paradoksalne udruženosti mortaliteta i BMI, krvnog pritiska i dislipidemije. Samo nizak HDL holesterol je udružen sa mortalitetom kao što je bilo očekivano. Takođe, uticaj dijabetesa na mortalitet može se pripisati vaskularnim komorbiditetima. Ovo je bio slučaj i kod naših pacijenata kod kojih prisustvo T2D nije predstavljalo rizik za kardiovaskularni mortalitet, a čak su pacijenti sa T2D i bez prethodnih glavnih kardio/cerebrovaskularnih događaja imali statistički značajno bolje preživljavanje od pacijenata sa T2D i KVB i onih sa KVB, a bez T2D, mada ne i od kontrolne grupe pacijenata. Nasuprot ovome, prethodna KVB u naših pacijenata je dvostruko povećavala rizik od kardiovaskularnog mortaliteta (RR 2,00; 95%CI: 1,34-2,99; p<0,01).

U zaključku PROTEGER studije autori ističu da je najverovatnije objašnjenje da malnutricija i/ili hronične bolesti sa njihovim negativnim uticajem na preživljavanje, modifikuju kardiovaskularne faktore rizika i prevazilaze njihov prognostički značaj. Pretpostavka je da se stari, gerijatrijski pacijenti prezentuju sa „reverznim metaboličkim sindromom“, gde udruženost niskog BMI, niskog dijastalnog krvnog pritiska, niskog ukupnog i HDL holesterola i visoke insulinske senzitivnosti predviđa ukupni mortalitet. Na preživljavanje je takođe uticao prethodni KV događaj. Zapravo, uticaj dijabetesa na mortalitet se objašnjavao visokom prevalencom prethodnih kardiovaskularnih događaja.

Ova zapažanja ističu ograničeni prognostički značaj tradicionalnih kardiometaboličkih faktora rizika u starih. U naših pacijenata  $hsCRP \geq 2,25$  mg/L je bio prediktivan za kardiovaskularni mortalitet i u pacijenata sa MetS (RR 4,44; 95%CI: 2,04-9,65;  $p < 0,001$ ) i u onih bez MetS (RR 1,70; 95%CI: 1,05-2,75;  $p < 0,05$ ). I naš novi IMRIS skor je takođe bio prediktivan u obe grupe pacijenata (sa MetS: RR 5,83; 95%CI: 2,79-12,22;  $p < 0,001$ ; bez MetS: RR 3,21; 95%ci: 1,86-5,53;  $p < 0,001$ ). U pacijenata bez MetS  $hsCRP$  je bio u statistički značajnoj negativnoj korelaciji sa HDL-holesterolom, albuminom, bilirubinom, dok je u onih sa MetS statistički značajno pozitivno korelirao sa kreatininom.

Kada se razmatra uticaj same metaboličke kontrole dijabetesa, na osnovu HbA1c, na kardiovaskularni mortalitet, u naših pacijenata ona nije bila od značaja. Kada razmatramo  $hsCRP$  kao prediktor kardiovaskularnog mortaliteta zavisno od metaboličke kontrole dijabetesa, možemo videti da u naših pacijenata  $hsCRP$  nije bio prediktor kardiovaskularnog rizika u obolelih od T2D sa  $HbA1c < 7\%$ . Međutim, naš novi IMRIS skor je bio prediktivan ( i to statistički visoko značajno) i u ovoj podgrupi pacijenata. Ovo se može objasniti time da naš novi skor predstavlja kombinaciju inflamatornih i markera malnutricije, a da nizak HbA1c u ovoj specifičnoj kategoriji starih sa komorbiditetima takođe je uslovljen malnutricijom, što i objašnjava „U“ oblik kardiovaskularnog rizika dobijen za HbA1c u mnogim studijama. Jedna od ovih je i studija Currie i sar. U velikoj kohorti starih osoba sa dijabetesom ( $n=28\ 000$ ), iz baze opšte prakse u Velikoj Britaniji, nađena je udruženost „U“ oblika između nivoa HbA1c i kardiovaskularnih događaja sa najnižim kardiovaskularnim rizikom na nivou HbA1c oko 7,5% (224). Slični rezultati su dobijeni i u studiji sprovedenoj u Kini na 2137 starih (65 i više), obolelih od dijabetesa praćenih 7,9 godina. U ovoj studiji povećanje HbA1c za 1% smanjivalo je rizik od šloga za 51% u onih čiji je HbA1c bazalno bilo manji od 6,5%, a povećavalo je rizik od šloga za 30% u onih sa HbA1c 6,5% i više (225).

Čini se da u bolesnika s dugogodišnjim dijabetesom i KVB, trajanje i stepen oštećenja srca negativno utiče na ishod ako se primeni intenzivna kontrola glukoze. Tomova GS i sar. su ispitivali efekat nivoa HbA1c na ishod u 845 pacijenata obolelih od srčane insuficijencije, sa i bez dijabetesa. U kohorti sa T2D povećanje HbA1c za jednu jedinicu je smanjivalo za 15% rizik od smrti ili potrebe za hitnom transplantacijom (226). Oprez se preporučuje u bolesnika s dužim trajanjem dijabetesa i većim opterećenjem

kardiovaskularnim bolestima. S druge strane, oni s novonastalim dijabetesom ili dijabetesom kratkog trajanja bez ili sa manjim opterećenjem kardiovaskularnim bolestima treba da imaju intenzivniju glikoregulaciju ( $HbA1c < 7\%$ ). Ovaj pristup je ugrađen u zajedničkom stavu ADA-EASD objavljenom 2012 god (Inzucchi i sar., 2012). Ovo je novi smer udaljavanja od pređašnjih stavova smanjenja HbA1c na manje od 7% u svih bolesnika. Uzima se u obzir činjenica da je pojačana kontrola glukoze udružena s povećanim rizikom (dvostruko povećanje) od teške hipoglikemije (227).

Nekoliko meta-analiza je sprovedeno da se utvrde prednosti i rizici intenzivne kontrole glikemije. To je objašnjeno u nedavnoj publikaciji (MacIsaac i Jerums, 2011) (228). Nedavno su još dve meta-analize objavljene: Boussageon i sar. (2011) pronašao je ograničene prednosti intenzivnog snižavanja nivoa glukoze na ukupnu smrtnost i smrtnost od kardiovaskularnih uzroka (229), a druga Hemmingsena i sar. (2011) je utvrdila da intenzivna kontrola glikemije ne doprinosi smanjenju ukupne smrtnosti u bolesnika s dijabetesom tipa 2, te da dostupni podaci iz randomizovanih kliničkih studija nisu pružili dovoljno dokaza da se utvrdi ili opovrgne relativni rizik za kardiovaskularne uzroke smrti, ne-fatalni IM ili mikrovaskularne komplikacije (230). Nadalje, intenzivna glikoregulacija povećava relativni rizik od teške hipoglikemije za 30%.

U skladu sa navedenim su i naši rezultati u starih sa multiplim komorbiditetima, gde HbA1c nije bio prediktor kardiovaskularnog mortaliteta ni u ukupnom broju ispitanika, ali ni pojedinačno po grupama zavisno od prisustva T2D i KVB, pa čak ni u kontrolnoj grupi ispitanika.

## 6. ZAKLJUČCI

- 1) U naših pacijenata nije postojala statistički značajna razlika u nivou hsCRP između grupa sa i bez T2D i sa i bez preležanih glavnih kardio i cerebrovaskularnih događaja (infarkta miokarda i šloga).
- 2) U ukupnom broju ispitanika, kao i u svim ispitivanim grupama, hsCRP je pokazivao statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa drugim markerima inflamacije (br leukocita i fibrinogenom).
- 3) Statistički značajne pozitivne korelacije u ukupnom broju ispitanika hsCRP je imao sa prisustvom MetS, pulsom, ITM, obimom struka, obimom kuka, odnosima LDL/HDL-holesterol, UH/HDL-holesterol, Non HDL/HDL-holesterol, trigliceridi/HDL-holesterol, a u statistički značajnoj negativnoj korelaciji bio je sa HDL holesterolom i albuminom.
- 4) U ispitanika sa T2D, hsCRP je imao statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa glikemijom našte, a negativnu sa HDL-holesterolom. U ispitanika bez T2D, hsCRP je imao statistički značajne pozitivne korelacije sa obimom struka i kuka, a negativne sa HDL-holesterolom i albuminom.
- 5) U podgrupi ispitanika sa T2D i KVB, hsCRP je statistički značajno pozitivno korelirao sa glikemijom našte i prisustvom MetS.
- 6) U pogrupi ispitanika sa T2D a bez KVB, hsCRP je imao statistički značajne pozitivne korelacije sa lipidnim odnosima LDL/HDL-h., UH/HDL-h., NonHDL/HDL-h.
- 7) U pacijenata sa KVB, hsCRP je bio u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa prisustvom MetS i obimom kuka, a u negativnoj korelaciji sa holesterolom, HDL-holesterolom i albuminom. U ispitanika bez KVB, hsCRP je bio u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa ITM, obimom kuka, i aterogenim indeksima: LDL/HDL, UH/HDL, NonHDL/HDL, TG/HDL holesterol.
- 8) U podgrupi sa KVB, a bez T2D, hsCRP je imao statistički značajne negativne korelacije sa HDL-h., ukupnim proteinima u serumu i albuminom.



- 9) U kontrolnoj grupi ispitanika (bez T2D i bez KVB), hsCRP je statistički značajno pozitivno korelirao sa ITM i obimom kuka, a bio je u statistički značajnoj negativnoj korelaciji sa godinama života ispitanika.
- 10) HsCRP nije statistički značajno korelirao sa HbA1c, kao markerom metaboličke kontrole T2D i to ni u ukupnom broju ispitanika ni nakon podele na grupe.
- 11) Grupa sa MetS imala je statistički značajnu pozitivnu korelaciju hsCRP i kreatinina, što nije zapaženo u ostalim grupama. Takođe, grupa bez MetS imala je statistički značajnu negativnu korelaciju bilirubina i hsCRP, što nije primećeno u ostalim grupama ispitanika.
- 12) Statistički značajni multivarijantni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u ukupnom broju ispitanika bili su: hsCRP $\geq$ 2,25 mg/L, albumin < 40g/L, ITM<25kg/m<sup>2</sup>, bilirubin <10,5 $\mu$ mol/L, urea $\geq$ 6,5 mmol/L. Ovi prediktori su ostali statistički značajni u svim podgrupama ispitanika sa i bez T2D i sa i bez KVB, osim u kontrolnoj grupi (bez T2D i bez KVB).
- 13) Nizak HDL-holesterol je bio statistički značajan prediktor kardiovaskularnog mortaliteta jedino u kontrolnoj grupi ispitanika (bez T2D i bez KVB), sa rizičnom vrednošću HDL-hol. $\leq$ 1,51 mmol/L.
- 14) U naših pacijenata nijedan od tradicionalnih faktora kardiovaskularnog rizika (starost, pušenje, sistolni i dijastolni krvni pritisak), lipidski faktori rizika (svi osim HDL-holesterola), OSK, prisustvo MetS nisu pokazali statističku značajnost u predikciji lošeg kardiovaskularnog ishoda i to kako u svih pacijenata, tako i u stratumima zavisno od prisustva T2D i KVB.
- 15) U naših ispitanika prisustvo MetS i T2D nisu bili statistički značajno udruženi sa pojavom kardiovaskularnog mortaliteta.
- 16) Prethodni glavni kardio/cerebrovaskularni događaj je povećavao rizik za kardiovaskularni mortalitet dvostruko.
- 17) hsCRP  $\geq$  2.25 mg/L je povećavao rizik za kardiovaskularni mortalitet 2,7 puta u pacijenata bez prethodnih glavnih kardio/cerebrovaskularnih događaja, a 2,2 puta u onih koji su već preležali neki KV događaj.
- 18) hsCRP  $\geq$  2.25 mg/L je povećavao rizik za kardiovaskularni mortalitet 2,1 puta u pacijenata bez T2D i 2,6 puta u pacijenata sa dijabetesom.

- 19) hsCRP  $\geq 2.25$  mg/L je povećavao rizik za kardiovaskularni mortalitet 1,7 puta u pacijenata bez MetS i 4,4 puta u pacijenata sa MetS.
- 20) Loša metabolička kontrola dijabetesa (na osnovu HbA1c) nije bila udružena sa kardiovaskularnim mortalitetom u obolelih od T2D.
- 21) hsCRP  $\geq 2.25$  mg/L je bio prediktivan za kardiovaskularni mortalitet u T2D nezavisno od metaboličke kontrole dijabetesa ukoliko se dobrom metaboličkom kontrolom smatra HbA1c $<8\%$ , a lošom kontrolom HbA1c $\geq 8\%$ .
- 22) hsCRP  $\geq 2.25$  mg/L nije bio prediktivan za kardiovaskularni mortalitet u pacijenata sa T2D i HbA1c $<7\%$ , ali je bio prediktivan u onih sa HbA1c $\geq 7\%$ .
- 23) Na osnovu pet multivarijantnih prediktora kardiovaskularnog mortaliteta u naših pacijenata : hsCRP $\geq 2,25$  mg/L, albumin  $< 40$ g/L, ITM $<25$ kg/m<sup>2</sup>, bilirubin  $<10,5$ μmol/L i urea $\geq 6,5$  mmol/L, mi smo napravili novi skor sistem koji je nazvan inflamatro-malnutricijski risk skor (IMRIS). Skor je bio pozitivan ukoliko je tri ili više ovih prediktora bilo pozitivno.
- 24) Testirali smo naš novi skor u pacijenata sa T2D, bez T2D, sa KVB, bez KVB, sa MetS i bez MetS i u svim podgrupama ispitanika on je imao prediktivnu sposobnost veću od samostalno ispitivanog hsCRP kao prediktora.
- 25) Naš IMRIS skor je pokazivao prediktivnu sposobnost u grupi T2D, nezavisno od metaboličke kontrole dijabetesa , pa čak i u grupi sa HbA1c $<7\%$ , gde hsCRP samostalno nije bio prediktor kardiovaskularnog mortaliteta.

***Ključne poruke:***

- ***HsCRP je prediktor kardiovaskularnog rizika u starih osoba, nezavisno od prisustva T2D, MetS i prethodne KVB i nezavisno od tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika.***
  
- ***U starih osoba treba u predikciju uključiti i markere koji ukazuju na malnutriciju što smo mi i učinili napravivši novi inflamatorno-malnutricijski risk skor (IMRIS).***
  
- ***Buduće studije treba da pokažu validnost našeg novog skora i da li i kada treba da bude uključen u predikciju kardiovaskularnog rizika u starih.***

## 7. LITERATURA

1. World Health Organization (WHO): Health statistics and health information systems: Definition of an older or elderly person. Dostupno na: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>
2. Der-Martirosian C, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Five-year stability in associations of health-related quality of life measures in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Qual Life Res* 2010;19(9):1333-41.
3. Fujisawa M, Okumiya K, Matsubayashi K, Hamada T, Endo H, Doi Y. Factors associated with carotid atherosclerosis in community-dwelling oldest elderly aged over 80 years. *Geriatr Gerontol Int* 2008;8(1):12-8.
4. World Health Organization (WHO): Ageing and Life Course. Dostupno na: <http://www.who.int/ageing/en/index.html>
5. Dragana Paunović, Milka Ilić-Pešić, Gordana Jordanovski. Osnovni podaci i pokazatelji prirodnog kretanja stanovništva. U: Demografska statistika 2009, Republički zavod za statistiku Srbije, Beograd 2010.
6. Statistički godišnjak Republike Srbije 2012., Stanovništvo, 25-28.
7. Vukmirović D.,ur. Popis stanovništva, domaćinstava i stanova 2011. u Republici Srbiji, knjiga 2 Stanovništvo, Starost i pol, Podaci po naseljima, Republički zavod za statistiku, Beograd 2012;12.
8. Harman D. The free radical theory of aging. *Antioxid Redox Signal* 2003; 5: 557–61.
9. Holliday R. Aging is no longer an unsolved problem in biology. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1067:1–9.
10. Hayflick L. The future of ageing. *Nature* 2000b;408:267–9.
11. Hayflick L. New approaches to old age. *Nature* 2000a; 403: 365.
12. Tosato M, Zamboni V, Ferrini A, and Cesari M. The aging process and potential interventions to extend life expectancy. *Clin Interv Aging* 2007; 2(3): 401–412.
13. Hayflick L. “Anti-Aging” is an oxymoron” *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59A:573–8.

14. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging—An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000a;908:244–54.
15. Chung HY, Kim HJ, Kim JW, et al. The inflammation hypothesis of aging – Molecular modulation by calorie restriction. *Ann N Y Acad Sci* 2001;928:327–35.
16. Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 222–30.
17. Weinert BT, Timiras PS. Theories of aging. *J Appl Physiol* 2003; 95:1706–16.
18. Franceschi C, Valensin S, Bonafe M, et al. The network and remodeling theories of aging: historical background and new perspectives. *Exp Gerontol* 2000b; 35: 879–96.
19. Cesari M, Kritchevsky SB, Leeuwenburgh C, Pahor M. Oxidative damage and platelet activation as new predictors of mobility disability and mortality in elders. *Antioxid Redox Signal* 2006;8(3-4):609-19.
20. Pawelek G, Effros C, Caruso C, et al. T cells and aging. *Front Biosci* 1999;4:216–69.
21. Bennett P, Knowler W. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis. In: Kahn R, Weir G, King G, Jacobson A, Moses A, Smith R, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus selected Chapters*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005;105-113.
22. Rakočević I., Plavšić S. Nezarazne bolesti – najveći javnozdravstveni problem - Dijabetes. U: Knežević T. ur. *Zdravlje stanovnika Srbije - analitička studija 1997-2007*, Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", Beograd, 2008;78-81.
23. IDF Diabetes Atlas Update 2012. In: Unwin N, Whiting D, Guariguata L, Ghayoor G, Gan D, ed. *Diabetes Atlas*. 5th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2011. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>
24. DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688-696.

25. Atanasković-Marković Z, Bjegović V, Janković S, Kocev N, Laaser U, Marinković J, et al. The Burden of Disease and Injury in Serbia. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia; 2003.
26. Yliharsila H, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevalence of Diabetes and impaired glucose regulation in 45- to 64-year-old individuals in three areas of Finland. *Diabet Med* 2005; 22:88-91.
27. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28:1769–1778.
28. McEwan P, Williams JE, Griffiths A et al. Evaluating the performance of the Framingham risk equations in a population with diabetes. *Diabet Med* 2004; 21:318–323.
29. Harris MI, Goldstein DE, Flegal KM et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutritional Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21:518-524.
30. Rakočević I, Miljuš D, ur. Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji 2011., Registar za dijabetes u Srbiji, Izveštaj br. 6, Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, 2012.
31. Mickovski N. Bolesti srca i krvnih sudova. U: Knežević T., Grozdanov J, ured. Zdravlje stanovnika Srbije – analitička studija 1997-2007., Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", Beograd 2008.
32. WHO. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva: WHO, 2004.
33. [http://www.who.int/features/factfiles/ageing/ageing\\_facts/en/index5.html](http://www.who.int/features/factfiles/ageing/ageing_facts/en/index5.html)
34. Biller J, Love BB. Vascular diseases of nervous system. In: Neurology in clinical practice. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marseden CD. eds. Butterworth Heinemann, Boston, Oxford, 1999;1125-1128.
35. Strandberg TE, Tilvis RS. C-Reactive Protein, Cardiovascular Risk Factors, and Mortality in a Prospective Study in the Elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1057-1060.

36. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al . Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
37. Barzilay JI, Spiekerman CF, Kuller LH et al . Prevalence of clinical and isolated subclinical cardiovascular disease in older adults with glucose disorders. The Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care* 2001;24:1233-9.
38. Phütznner A, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8(1):28-36.
39. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J: Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782–787.
40. Meneilly GS, Tessier D. Diabetes in elderly adults. *J Gerontol Med Sci* 2001;56A:M5-M13
41. Henry P, Thomas F, Benetos A, Guize L. Impaired Fasting Glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality. *Hypertension* 2002;40: 458-63.
42. Snow V, Aronson MD, Hornbake ER, Mottur-Pilson C, Weiss KB for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Lipid control in the management of Type 2 Diabetes Mellitus: a clinical practice guideline for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140:644-9.
43. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
44. Sinclair AJ, Cromme PVM, Rodríguez-Mañas L, Fasching P, Muggeo M, Hader C for the European Diabetes Working Party for Older People. Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus. 2004; <http://www.euroage-diabetes.com>
45. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D et al . Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
46. Grundy SM, Howard B, Smith S Jr, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. AHA Conference Proceedings. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular

- Disease. Executive Summary. Conference Proceeding for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:2231-9.
47. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, et al . Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol* 2001;56A:M158-M166.
  48. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000;247:349 –58.
  49. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115 – 26.
  50. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279: 1477 – 82.
  51. Reunanen A, Knekt P, Aaran RK. Serum ceruloplasmin level and the risk of myocardial infarction and stroke. *Am J Epidemiol* 1992;136:1082 – 90.
  52. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448 – 54.
  53. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973 – 9.
  54. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731 – 3.
  55. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321:199 – 204.
  56. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599 – 610.
  57. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from



- the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499 – 511.
58. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837 – 47.
  59. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 1992;2:161 – 76.
  60. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Arch Intern Med* 1993;153:1065 – 73.
  61. Larson MG. Assessment of cardiovascular risk factors in the elderly: the Framingham heart study. *Stat Med* 1995;14:1745 – 56.
  62. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Masaki K, Popper J, Chen R, et al. Prospective association between low and high total and lowdensity lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in elderly men. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1975 – 80.
  63. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Borhani NO, Gardin J, Haan MN, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995;92:720 – 6.
  64. Tracy RP. Emerging relationships of inflammation, cardiovascular disease and chronic diseases of aging. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(3):S29 – 34.
  65. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574 – 80.
  66. Burke AP, Farb A, Pestaner J, Malcom GT, Zieske A, Kutys R, et al. Traditional risk factors and the incidence of sudden coronary death with and without coronary thrombosis in blacks. *Circulation* 2002;105:419 – 24.
  67. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovascular Research* 2005; 66:265-275.

68. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000;51:245 – 70.
69. Penninx BW, Kritchevsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition Study. *Biol Psychiatry* 2003;54:566 – 72.
70. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, Simonsick EM, Pahor M, Kritchevsky S, et al. Inflammatory markers and cognition in wellfunctioning African-American and white elders. *Neurology* 2003;61:76 – 80.
71. Deliargyris EN, Madianos PN, Kadoma W, Marron I, Smith Jr SC, Beck JD, et al. Periodontal disease in patients with acute myocardial infarction: prevalence and contribution to elevated C-reactive protein levels. *Am Heart J* 2004;147:1005 – 9.
72. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger Jr WH, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106:506 – 12.
73. Gussekloo J, Schaap MC, Frolich M, Blauw GJ, Westendorp RG. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1047 – 51.
74. Yano K, Grove JS, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD, Tracy RP. Plasma fibrinogen as a predictor of total and cause-specific mortality in elderly Japanese-American men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1065 – 70.
75. Penninx BW, Kritchevsky SB, Newman AB, Nicklas BJ, Simonsick S, Rubin S, et al. Inflammatory markers and incident mobility limitation in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1105 – 13.
76. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003; 111:1805–1812. doi:10.1172/JCI200318921.
77. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2364 – 7.
78. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303 – 7.

79. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du BR, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2331 – 7.
80. Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a metaanalysis. *J Periodontol* 2004;75:1046 – 53.
81. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melloni C. Poor oral health is associated with coronary heart disease and elevated systemic inflammatory and haemostatic factors. *J Clin Periodontol* 2004; 31:25 – 9.
82. Muhlestein JB, Anderson JL. Chronic infection and coronary artery disease. *Cardiol Clin* 2003;21:333 – 62.
83. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002;55:445 – 51.
84. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999;7:169–177.
85. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000;192:1353–1363.
86. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999;42:23–30.
87. Bickerstaff MCM, et al. Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents antinuclear autoimmunity. *Nat Med* 1999;5:694–697.
88. Harnett W, Harnett MM. Phosphorylcholine: friend or foe of the immune system? *Immunol. Today* 1999;20:125–129.
89. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13043–13048.

90. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54(1):24-38.
91. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature (Lond)* 2002;417:750-754.
92. Kruth HS. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:483-488.
93. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:437-445.
94. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-3488.
95. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;107:1255-1262.
96. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006;6:508-519.
97. Swirski FK, Libby P, Aikawa E, Alcaide P, Luscinskas FW, Weissleder R, et al. Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. *J Clin Invest* 2007;117:195-205.
98. Tacke F, Alvarez D, Kaplan TJ, Jakubzick C, Spanbroek R, Llodra J, et al. Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 2007;117:185-194.
99. Robertson AK, Hansson GK. T cells in atherogenesis: for better or for worse?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2421-2432.
100. Raines EW, Ferri N. Thematic review series: the immune system and atherogenesis, cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease. *J Lipid Res* 2005;46:1081-1092.
101. Gerdes N, Sukhova GK, Libby P, Reynolds RS, Young JL, Schonbeck U. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis. *J Exp Med* 2002;195:245-257.

102. Moulton KS, Vakili K, Zurakowski D, Soliman M, Butterfield C, Sylvain E, et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:4736-4741.
103. Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Hematol* 2007;14:55-61.
104. Bavendiek U, Libby P, Kilbride M, Reynolds R, Mackman N, Schonbeck U. Induction of tissue factor expression in human endothelial cells by CD40 ligand is mediated via activator protein 1, nuclear factor kappa B, and Egr-1. *J Biol Chem* 2002;277:25032-25039.
105. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-372.
106. Gough PJ, Gomez IG, Wille PT, Raines EW. Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice. *J Clin Invest* 2006;116:59-69.
107. Morishige K, Shimokawa H, Matsumoto Y, Eto Y, Uwatoku T, Abe K, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-9 promotes intravascular thrombus formation in porcine coronary arteries in vivo. *Cardiovasc Res* 2003;57:572-585.
108. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003;108:1664-1672.
109. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation* 2003;108:1772-1778.
110. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:1879-1883.
111. Eren M, Painter CA, Atkinson JB, Declerck PJ, Vaughan DE. Age-dependent spontaneous coronary arterial thrombosis in transgenic mice that express a stable form of human plasminogen activator inhibitor-1. *Circulation* 2002;106:491-496.

112. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-369.
113. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-1397.
114. Blankenberg S, Yusuf S. The inflammatory hypothesis: any progress in risk stratification and therapeutic targets? *Circulation* 2006;114:1557-1560.
115. Kinlay S, Egido J. Inflammatory biomarkers in stable atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2006;98:2P-8P.
116. Montecucco F, Mach F. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor. *Clin Interv Aging* 2008; 3(2): 341–349.
117. Osawa H, Tabara Y, Kawamoto R, et al. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism -420, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high-sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population. *Diabetes Care* 2007;30:1501–6.
118. Tang NP, Wang LS, Yang L, et al. A polymorphism in the resistin gene promoter is related to increased C-reactive protein levels in patients with coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1471–5.
119. Walston JD, Fallin MD, Cushman M, et al. Il-6 gene variation is associated with IL-6 and C-reactive protein levels but not cardiovascular outcomes in the Cardiovascular Healthy Study. *Hum Genet* 2007;122:485–94.
120. Wong LY, Leung RY, Ong KL, Cheung BM. Plasma levels of fibrinogen and C-reactive protein are regulated to interleukin-6 gene -572C > G polymorphism in subjects with and without hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21:875–82.
121. Zhang YY, Gottardo L, Mlynarski W, et al. Genetic variability at the leptin receptor (LEPR) locus is a determinant of plasma fibrinogen and C-reactive protein levels. *Atherosclerosis* 2007;191:121–7.
122. Kovacs A, Green F, Hansson LO, et al. A novel common single nucleotide polymorphism in the promoter region of the C-reactive protein gene associated

- with the plasma concentration of C-reactive protein. *Atherosclerosis* 2005;178:193–8.
123. Szalai AJ, Wu J, Lange EM, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein (CRP) gene promoter that affect transcription factor binding, alter transcriptional activity, and associate with differences in baseline serum CRP level. *J Mol Med* 2005;83:440–7.
124. Miller DT, Zee RY, Suk Danik J, et al. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet* 2005;69:623–38.
125. Kathiresan S, Larson MG, Vasani RS, et al. Contribution of clinical correlates and 13 C-reactive protein gene polymorphisms to interindividual variability in serum C-reactive protein level. *Circulation* 2006;113:1415–23.
126. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661–5.
127. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003;107:398-404.
128. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1930-1932.
129. Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, Bechtel JF, Duchrow M, Mohamed S, et al. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation* 2003;108:1428-1431.
130. Singh P, Hoffmann M, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:e302-e307.
131. Inoue T, Kato T, Uchida T, et al. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:239–45.

132. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 2006;187:415–22.
133. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481–5.
134. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003;108:2317–22.
135. Albert CM, Ma J, Rifai N, et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105:2595–9.
136. Park R, Detrano R, Xiang M, et al. Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. *Circulation* 2002;106:2073–7.
137. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959–65.
138. Ben-Yehuda O. High-sensitivity C-reactive protein in every chart? The use of biomarkers in individual patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2139–41.
139. Taylor KE, Giddins JC, Van den Berg CW. C-reactive protein-induced in vitro endothelial cell activation is an artefact caused by azide and lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1225–30.
140. Pepys MB, Hawkins PN, Kahan MC, et al. Proinflammatory effects of bacterial recombinant human C-reactive protein are caused by contamination with bacterial products, not by C-reactive protein itself. *Circ Res* 2005;97:e97–e103.



141. Van der Vusse GJ, van Bilsen M, Reneman RS. Ischemia and reperfusion induces alterations in membrane phospholipids: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 1994;723:1–14.
142. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165–8.
143. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106:1439–41.
144. Verma S, Wang CH, Li Sh, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913–19.
145. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890–6.
146. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases prostacyclin release from human aortic endothelial cells. *Circulation* 2003;108:1676–8.
147. Zhang R, Becnel L, Li M, et al. C-reactive protein impairs human CD14+ monocyte-derived dendritic cell differentiation, maturation and function. *Eur J Immunol* 2006;36:2993–3006.
148. Han KH, Hong KH, Park JH, et al. C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. *Circulation* 2004;109:2566–71.
149. Danenberg HD, Katak N, Grad E, et al. C-reactive protein promotes monocyte-platelet aggregation: an additional link to the inflammatory-thrombotic intricacy. *Eur J Haematol* 2007;78:246–52.
150. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, et al. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13043–8.

151. Williams TN, Zhang CX, Game BA, et al. C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histiocytes through Fc[gamma]RII and extracellular signal-regulated kinase pathways: an implication of CRP involvement in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:61–6.
152. Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107:1783–90.
153. Paul A, Ko KW, Li L, et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004;109:647–55.
154. Zhang D, Che D, Zhao S, Sun Y. Effects of atorvastatin on C-reactive protein secretions by adipocytes in hypercholesterolemic rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50:281–5.
155. Jiang S, Xia D, Samols D. Expression of rabbit C-reactive protein in transgenic mice inhibits development of antigen-induced arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:351–5.
156. Eklund C, Kivimaki M, Islam MS, et al. C-reactive protein genetics is associated with carotid artery compliance in men in The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis* 2007;196:841–8.
157. Pai JK, Mukamal KJ, Rexrode KM, et al. C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels, and risk of incident coronary heart disease in two nested Case-Control Study. *PLoS ONE* 2008;3:e1395.
158. National Academy of Clinical Biochemistry. *Emerging Biomarkers for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke*. Washington, DC: National Academy of Clinical Biochemistry; 2009.
159. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method for classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373-383.
160. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffee MW. Studies of illness in the aged: The Index of ADL, a standardized measure of biological and psychological function. *JAMA* 1963; 185:914–19.

161. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 1969; 9(3):179-186.
162. Taylor JMG, Ankerst DP, Andridge RR. Validation of biomarker-based risk prediction models. *Clin Cancer Res* 2008; 14(19).
163. Grunkemeier GL, Jin R. Receiver operating characteristic curve analysis of clinical risk models. *Ann Thorac Surg* 2001;72:323-326.
164. Grunkemeier GL, Wu Y. Bootstrap resampling methods. something for nothing?. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1142-1144.
165. IBM SPSS Bootstrapping 19. SPSS Inc. 1989, 2010.
166. Vasović O, Trifunović D, Despotović N, Milošević DP. Hronična inflamacija, lipidski faktori rizika i mortalitet kod funkcijski nesamostalnih starih osoba. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(7): 562-568.
167. Licastro F, Candore G, Lio D, Porcellini E, Colonna-Romano G, Franceschi C, and Caruso C. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immun Ageing* 2005; 2-8.
168. Clarke R, Emberson JR, Breeze E, Casas JP, Parish S, Hingorani AD, Fletcher A, Collins R and Smeeth L. Biomarkers of inflammation predict both vascular and non-vascular mortality in older men. *European Heart Journal* 2008;29: 800–809.
169. Jenny NS, Yanez ND, Psaty BM, Kuller LH, Hirsch CH, Tracy RP. Inflammation biomarkers and near-term death in older men. *Am J Epidemiol* 2007;165:684-695
170. Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, Meisinger C. A prospective study of high sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study 1984 to 1998. *Clin Chem* 2008;54:335-342
171. Marsik C, Kazemi-Sharazi L, Joukhadar C, Schickbauer T, Winkler S, Wagner OF, Endler G. C-reactive protein and all-cause mortality in a large hospital-based cohort. *Clin Chem* 2008;54:343-349

172. Strandberg TE, Tilvis RS. C-reactive protein, cardiovascular risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1057-1060.
173. Fujisawa M, Okumiya K, Matsubayashi K, Hamada T, Endo H and Doi Y. Factors associated with carotid atherosclerosis in community-dwelling oldest elderly aged over 80 years. *Geriatr Gerontol Int* 2008; 8: 12–1812
174. Tikhonoff V, Casiglia E, Mazza A, Scarpa R, Thijs L , Pessina AC, Staessen JA. Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality in Older People. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(12):2159-2164.
175. Schupf N, Costa R, Luchsinger J, Tang MX, Lee JH, Mayeux R. Relationship Between Plasma Lipids and All-Cause Mortality in Nondemented Elderly. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(2):219-226.
176. Bonanni A, Mannucci I, Verzola D, Sofia A, Saffioti S, Gianetta E, and Garibotto G. Protein-Energy Wasting and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8(5): 1631–1654.
177. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Franch H, Guarnieri G, Ikizler TA, Kaysen G, Lindholm B, Massy Z, Mitch W, Pineda E, Stenvinkel P, Trevinho-Becerra A, Wanner C. A Proposed Nomenclature and Diagnostic Criteria For Protein-Energy Wasting In Acute and Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2008;73(4):391-398.
178. Filippatos GS, Desai RV, Ahmed MI, Fonarow GC, Love TE, Aban IB, Iskandrian AE, Konstam MA, and Ahmed A. Hypoalbuminaemia and incident heart failure in older adults. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(10): 1078–1086.
179. Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, Hirai M, Kotani K, Ishida K, Yanagihara K, Kato Y, Ogino K, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C. A Simple Risk Score to Predict In-Hospital Death of Elderly Patients With Acute Decompensated Heart Failure. Hypoalbuminemia as an Additional Prognostic Factor. *Circ J* 2009; 73: 2276 – 2281.
180. Djoussé L, Rothman KJ, Cupples LA, Levy D, Ellison RC. Serum Albumin and Risk of Myocardial Infarction and All-Cause Mortality in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2002; 106:2919-2924

181. Carriere I, Dupuy AM, Lacroux A, Cristol JP, Delcourt C, and the POLA Study Group. Biomarkers of inflammation and malnutrition associated with early death in healthy elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(5): 840–846.
186. Weiss A, Beloosesky Y, Boaz M, Yalov A, Kornowski R and Grossman E. Body Mass Index is Inversely Related to Mortality in Elderly Subjects. *J Gen Intern Med* 2008; 23(1): 19–24. doi: 10.1007/s11606-007-0429-4
187. Heiat A. Impact of Age on Definition of Standards for Ideal Weight . *Prev Cardiol* 2003; 6(2):104-107.
188. Schragger MA, Metter EJ, Simonsick E, Ble A, Bandinelli S, Lauretani F and Ferrucci L. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol* 2007;102: 919-925.
189. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847–850.
190. Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2004; 8(2):118-29.
191. Terrier N, Senécal L, Dupuy AM, Jaussent I, Delcourt C, Leray H, Rafaelsen S, Bosc JY, Maurice F, Canaud B, Cristol JP. Association between novel indices of malnutrition-inflammation complex syndrome and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2005;9(2):159-68.
192. Akdag I, Yilmaz Y, Kahvecioglu S, Bolca N, Ercan I, Ersoy A, Gullulu M. Clinical value of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome for long-term prediction of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease: a 5-year prospective study. *Nephron Clin Pract* 2008;108(2):c99-c105.
193. Dummer CD, Thome FS, Veronese FV. REVIEW ARTICLE: Chronic renal disease, inflammation and atherosclerosis: new concepts about an old problem. *Journal of the Brazilian Medical Association. Rev Assoc Med Sci* 2007; 53 (5). doi: 10.1590/S0104-42302007000500022
194. Allison DB, Zhu SK, Plankey M, et al. Differential associations of body mass index and adiposity with all-cause mortality among men in the first and

- second National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES I and NHANES II) follow-up studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(3):410–6.
195. Heitmann BL, Erikson H, Ellsinger BM, et al. Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old swedish men—a 22-year follow-up. The study of men born in 1913. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(1):33–7.
196. Inoue K, Shono T, Toyokawa S, Kawakami M. Body mass index as a predictor of mortality in community-dwelling seniors. *Aging Clin Exp Res* 2006;18(3):205–10.
197. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368 (9536):666-78.
198. Meng SJ and Yu LJ. Oxidative Stress, Molecular Inflammation and Sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2010; 11(4): 1509–1526. doi: 10.3390/ijms11041509.
199. Rasouli N and Kern PA. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11);1: S64–S73. doi: 10.1210/jc.2008-1613.
200. Widlansky ME, Sesso HD, Rexrode KM, Manson JE, Gaziano JM. Body mass index and total and cardiovascular mortality in men with a history of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:2326-2332.
201. Buettner HJ, Mueller C , Gick M, Ferenc M, Allgeier J, Comberg T, Werner KD, Schindler C and Neumann FJ. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:1694-1701.
202. Takahashi R, Ito Y, Takahashi H, Ishii H, Kasuga H, Mizuno M, Suzuki Y, Yuzawa Y, Maruyama S, Murohara T, Imai E, Matsuo S. Combined values of serum albumin, C-reactive protein and body mass index at dialysis initiation accurately predicts long-term mortality. *Am J Nephrol* 2012;36(2):136-43.
203. Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS, et al. for the TIMI Study Group. Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality

- among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1781-1786.
204. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Albert NM, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC, Masoudi FA, on behalf of the American Heart Association Get With the Guidelines–Heart Failure Program. A Validated Risk Score for In-Hospital Mortality in Patients With Heart Failure From the American Heart Association Get With the Guidelines Program. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2010;3:25-32. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.854877
205. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, Massie BM, Roland E, Targum S, Collins SP, Filippatos G, Tavazz L, for the International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Special Report : Acute Heart Failure Syndromes ,Current State and Framework for Future Research *Circulation* 2005;112:3958-3968 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590091
206. Smith GL, Shlipak MG, Havranek EP, Foody JM, Masoudi FA, Rathore SS, Krumholz HM. Serum Urea Nitrogen, Creatinine, and Estimators of Renal Function. Mortality in Older Patients With Cardiovascular Disease *Arch Intern Med* 2006; 166:1134-1142.
207. Smith GL, Masoudi FA, Shlipak MG, Krumholz HM and Parikh CR. Clinical Epidemiology Renal Impairment Predicts Long-Term Mortality Risk after Acute Myocardial Infarction *J Am Soc Nephrol* 2008 ;19: 141-150. doi: 10.1681/ASN.2007050554
208. Gheorghiade M and Pang PS. STATE-OF-THE-ART PAPER Acute Heart Failure Syndromes *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:557-573. doi:10.1016/j.jacc.2008.10.041
209. Huynh BC, Rovner A, Rich MW. Long-term Survival in Elderly Patients Hospitalized for Heart Failure 14-Year Follow-up From a Prospective Randomized Trial. *Arch Intern Med* 2006; 166:1892-1898.

210. Hwang HJ, Lee SW, Kim SH. Relationship between bilirubin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49 (11):1823-8.
211. Öllinger R, Bilban M, Erat A, Froio A., McDaid J, Tyagi S et al. Bilirubin: a natural inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 2005; 112: 1030-1039.
212. Oda E, Kawai R. A possible cross-sectional association of serum total bilirubin with coronary heart disease and stroke in a Japanese health screening population. *Heart Vessels* 2012; 27(1):29-36.
213. National Academy of Clinical Biochemistry. *Emerging Biomarkers for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke*. Washington, DC: National Academy of Clinical Biochemistry; 2009.
214. Novotny L, Vitek L. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies. *Exp Biol Med* 2003; 228: 568–571.
215. Lin JP, O'Donnell CJ, Schwaiger JP, Cupples LA, Lingenhel A, Hunt SC, et al. Association between the UGT1A1\*28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006; 114: 1476–1481.
216. Perlstein TS, Pande RL, Beckman JA, Creager MA. Serum total bilirubin level and prevalent lower-extremity peripheral arterial disease: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:166 –172.
217. Perlstein TS, Pande, RL, Creager MA, Weuve J, Beckman JA. Serum total bilirubin level, prevalent stroke, and stroke outcomes: National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2008; 121(9): 781–788.
218. Kimm H, Yun JE, Jo J and Jee SH. Low serum bilirubin level as an independent predictor of stroke incidence. *Stroke* 2009; 40: 3422-3427.
219. Movva I R, Rader D. Laboratory Assessment of HDL Heterogeneity and Function. *Clin.Chem* 2008;54:88–800.
220. Cea-Calvo L, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Llisterri JL, Martí-Canales JC, Aznar J, Gil-Guillén V, Redón J; Investigators of PREV-ICTUS study. Prevalence of low HDL cholesterol, and relationship between serum HDL and



- cardiovascular disease in elderly Spanish population: the PREV-ICTUS study. *Int J Clin Pract* 2009;63(1):71-81.
221. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM; SCORE investigators. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206(2):611-6.
222. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, Cheng JF, Paik MC, Shea S, Berglund L. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001; 285(21):2729-35.
223. Vischer UM, Safar ME, Safar H, Iaria P, Le Dudal K, Henry O, Herrmann FR, Ducimetiere P, Blacher J. Cardiometabolic determinants of mortality in a geriatric population: Is there a “reverse metabolic syndrome”? *Diabetes & Metabolism* 2009; 35: 108-114.
224. Currie C. J., Peters J. R., Tynan A., Evans M., Heine R. J., Bracco O. L., Zagar T., Poole C. D. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375:481–489.
225. Xu L, Chan WM, Hui YF, Lam TH. Association between HbA1c and cardiovascular disease mortality in older Hong Kong Chinese with diabetes. *Diabet Med* 2012;29(3):393-8.
226. Tomova GS, Nimbal V, Horwich TB. Relation between hemoglobin a(1c) and outcomes in heart failure patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;109(12):1767-73.
227. Inzucchi S. E., Bergenstal R. M., Buse J. B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A. L., Tsapas A., Wender R., Matthews D. R. American Diabetes Association (ADA), and European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35:1364–1379.

228. MacIsaac R. J., Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Heart Lung Circ* 2011; 20: 647–654.
229. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., Lafont S., Bergeonneau C., Kassai B., Erpeldinger S., Wright J. M., Gueyffier F., Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169.
230. Hemmingsen B., Lund S. S., Gluud C., Vaag A., Almdal T., Hemmingsen C., Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898.

## 8. BIOGRAFIJA AUTORA

***Prim mr sci med dr Olge Vasović***

### *Edukacije i napredovanje u struci*

- Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 1990.god. sa prosečnom ocenom 9,68.
- Stručni ispit za doktora medicine položila je 25.09.1991. god.
- Magisterijum iz oblasti ENDOKRINOLOGIJA (mentor Prof. Dr M.Zamaklar) odbranila je 29.07.1999. god. na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.
- Specijalizaciju iz interne medicine je položila sa odličnim uspehom novembra 2003. god.
- Juna 2004. god. završila je Jugoslovensku Školu ultrazvuka u Kragujevcu a potom i međunarodno priznate Thomas Jefferson University napredne kurseve.
- Član je Gerijatrijske sekcije Srpskog lekarskog društva, Evropskog udruženja dijabetologa i Srpskog tiroidnog društva.
- Pohađala brojne KME tečajeve vezane za oblast endokrinologije, dijabetologije i gerontologije, kao i EASD (European Association for the Study of Diabetes) Advanced Postgraduate Courses
- Aktivno učestvovala na međunarodnim kongresima i simpozijumima s radovima štampanim u vidu abstrakata u suplementima časopisa Atherosclerosis, European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Diabetes & Vascular Disease Research, Journal of Cilical Lipidology i drugima.
- Objavila više od 40 radova, od čega 20 u celosti, bilo u nacionalnim i međunarodnim časopisima ili kao poglavlja u knjigama, udžbenicima i monografijama.
- Učestvovala kao predavač po pozivu na Edukativnim seminarima za lekare iz primarne zdravstvene zaštite, a i samostalno akreditovala stručne sastanke.
- Učestvovala je kao istraživač u Studiji sedam zemalja
- Bila je koordinator tri projekta iz oblasti primarne i sekundarne prevencije u populaciji starih, kao i edukacije zdravstvenih radnika i saradnika u oblasti palijativnog zbrinjavanja pacijenata.

- 31.01.2013. god. Ministar zdravlja Republike Srbije dodelila je naziv Primarijus mr sc med dr Olgi Vasović.

### ***Radna biografija***

Ima 21 godinu radnog staža kao lekar. Radila je kao klinički lekar u Institutu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije duže od šest godina. Poslednjih 9 godina zaposlena je u Gradskom zavodu za gerontologiju, Beograd na mestu šefa Odeljenja za internu medicinu sa odsekom za ultrazvučnu dijagnostiku u sklopu Specijalističko-konsultativne službe.

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а OLGA VASOVIĆ

број уписа \_\_\_\_\_

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

C-REAKTIVNI PROTEIN I KARDIOVASKULARNI RIZIK  
U STARIH OSOBA SA DIABETES MELLITUS-om TIP 2

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 11.04.2013.

Olga Vasović

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске  
верзије докторског рада

Име и презиме аутора OLGA VASOVIĆ  
Број уписа \_\_\_\_\_  
Студијски програм \_\_\_\_\_  
Наслов рада C-REAKTIVNI PROTEIN I KARDIOVASKULARNI RIZIK U  
STARIJA OSOBA SA DIABETES MELLITUS-OM TIP 2  
Ментор Prof. dr MIROSLAVA ZAMAKLAR

Потписани Olga Vasović

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 11.04.2013.

Olga Vasović

Прилог 3.

### Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

C-REAKTIVNI PROTEIN I KARDIOVASKULARNI RIZIK U STARIM OSOBA SA DIABETES MELLITUS-OM TIP 2

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 11.04.2013.

Olga Bozovic