



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Предраг Ђурић

**ПОВЕЗАНОСТ МАРКЕРА ИНФЛАМАЦИЈЕ,
ЕНДОТЕЛНЕ ДИСФУНКЦИЈЕ И МЕТАБОЛИЗМА
ХОМОЦИСТЕИНА СА ТЕЖИНОМ КОРОНАРНЕ
АРТЕРИЈСКЕ БОЛЕСТИ КОД БОЛЕСНИКА СА
СТАБИЛНОМ АНГИНОМ ПЕКТОРИС**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: др сци. мед. Драган Ђурић, редовни професор

Крагујевац, 2020. године

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>
Име и презиме: Предраг Ђурић
Датум и место рођења: 17.09.1969. Брчко, Босна и Херцеговина
Садашње запослење: лекар субспецијалиста у Клиници за кардиологију и ургентну интерну медицину Војномедицинске академије у Београду
<i>II Докторска дисертација</i>
Наслов: ПОВЕЗАНОСТ МАРКЕРА ИНФЛАМАЦИЈЕ, ЕНДОТЕЛНЕ ДИСФУНКЦИЈЕ И МЕТАБОЛИЗМА ХОМОЦИСТЕИНА СА ТЕЖИНОМ КОРОНАРНЕ АРТЕРИЈСКЕ БОЛЕСТИ КОД БОЛЕСНИКА СА СТАБИЛНОМ АНГИНОМ ПЕКТОРИС
Број страница: 134
Број графикона: 44
Број библиографских података: 317
Установа и место где је рад израђен: Војномедицинска академија, Београд, Србија (Клиника за кардиологију и ургентну интерну медицину, Одељење за кардиолошку функцијску дијагностику Војномедицинске академије у Београду)
Научна област (УДК): Медицина (Клиничка и експериментална медицина)
Ментор: др сци.мед Драган Ђурић, редовни професор
<i>III Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 27.12.2017.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 01-15581/3-2 од 11.01.2018. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник; 2. Проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан; 3. Проф. др Слободан Обрадовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: 1. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник; 2. Проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан; 3. Проф. др Слободан Обрадовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.
Датум одбране дисертације:

Апстракт

У клиничкој пракси је примећено да извешан број пацијената, без класичних фактора ризика за коронарну артеријску болест (КАБ), има значајне промене на коронарним артеријама, те је неопходно утврдити да ли неки други фактори ризика могу допринети њеном настанку и прогресији. Циљ клиничке студије је да испита и утврди повезаност маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина са степеном тежине коронарне артеријске болести код пацијената са стабилном ангином пекторис. У студију је било укључено 123 испитаника подељених у две групе: испитивана (пацијенти оцењени као позитивни за исхемијску болест срца) и контролну групу (пацијенти без симптома и знакова КАБ). Пратили смо вредности различитих фактора ризика за КАБ и то концентрације инфламацијских маркера: седиментација (SE), број леукоцита (Le), Ц реактивни протеин (hs CRP), интерлеукин 6 (IL-6), фибриноген. Такође смо одређивали хомоцистеин (Hcy), фон Вилебрандов фактор (vW), инхибитор активатора плазминогена (PAI-1), Д димер (D dimer), VIII фактор коагулације и натриуретски пептид НТ-проБНП-а (N-terminal pro-brain natriuretic peptide). Испитаницима оцењеним као позитивни за исхемијску болест срца урађена је коронарографија ради утврђивања степена тежине КАБ према СИНТАКС I скору и клиничком СИНТАКС скору, који комбинује СИНТАКС I и модификовани АЦЕФ скор. Такође, пацијентима је мерена дебљина комплекса интима-медије (ИМК) каротидних артерија. Вредности измерених вредности су корелисане са степеном тежине КАБ. Током 12 месеци праћења прикупљали смо информације о свим нежељеним кардиоваскуларним догађајима. Резултати нашег истраживања су показали значајну повезаност степена тежине КАБ представљене СИНТАКС I и клиничким СИНТАКС скором са повишеним вредностима инфламацијских маркера (седиментација, фибриноген, Ц реактивни протеин, интерлеукин 6), хомоцистеина, фон Вилебрандовог фактора, VIII фактора коагулације и НТ-проБНП-а. Поред тога, претпоставили смо да степен задебљања интима-медија комплекса унутрашње каротидне артерије корелира са серумским вредностима *vW faktor*-а и хомоцистеина. Резултати истраживања су показали да су повишене вредности хомоцистеина, инфламацијских маркера (седиментација, фибриноген, Ц реактивни протеин, интерлеукин 6) повезане са вишим вредностима ИМК, који представља маркер

системске атеросклерозе. Повишене вредности испитиваних параметара могу бити користан прогностички показатељ развоја теже клиничке слике код пацијената са КАБ.

Кључне речи: коронарна артеријска болест, инфламација, хомоцистеин, клинички СИНТАКС скор

Abstract

During clinical practice, we have found that certain number of patients, without traditional risk factors for coronary artery disease (CAD), had significant changes of coronary arteries. Thus, it is necessary to determine if some other risk factors may contribute to the formation and progression of CAD. Aim of the clinical study is to investigate and determine correlation between inflammation markers, endothelial dysfunction and metabolism of homocysteine at one side and CAB and its severity in patients with stabile angina pectoris. Study included 123 subjects divided into two groups: the cases (patients assessed as positive for ischemic heart disease) and the controls (patients without symptoms and signs of CAD). We have monitored values of a different risk factors for CAD: erythrocyte sedimentation rate (ESR), leukocyte count (Le), C reactive protein (hs CRP), interleukin 6 (IL-6), fibrinogen and homocysteine (Hcy), von Willebrand factor (vW), plasminogen activator inhibitor (PAI-1), D dimer (D-dimer), coagulation factor VIII and N- terminal pro B- type natriuretic peptide (NT-proBNP). Subjects assessed as positive for ischemic heart disease underwent coronary angiography in order to determine severity of CAD according to SYNTAX score I and clinical SYNTAX score, which combines SYNTAX I and modified ACEF score. In addition, carotid artery intima-media complex thickness (IMT) was measured in patients. Measured values were in correlation with a severity of CAD. During 12 months of monitoring, we have collected data about all major adverse cardiovascular events, i.e. MACE. Results of our research showed significant correlation between severity of CAD represented by SYNTAX I and clinical SYNTAX score with high values of inflammatory markers (ESR, Fibrinogen, hs CRP and IL- 6), homocysteine, von Willebrand factor, VIII factor and NT-proBNP. Furthermore, we assumed that degree of carotid artery wall thickening is in a correlation with serum values of vW factor and homocysteine. Results of our research detected higher

values of homocysteine, inflammatory markers (ESR, Le, Fibrinogen, hs CRP and IL- 6) in connection with higher values of IMT, which represents systemic atherosclerosis marker. Higher values of tested parameters can be useful prognostic indicator of the development of more severe clinical picture in patients with CAD.

Key words: coronary artery disease, inflammation, Clinical SYNTAX score, homocysteine

Захвалница

Неизмерну захвалност дугујем мом ментору, Проф. др Драгану Ђурићу, који је са мном прошао дуг пут од идеје до реализације докторског рада, дајући ми велику стручну и пријатељску помоћ и подршку.

Велику захвалност дугујем Проф. др Слободану Обрадовићу, на стрпљењу, пруженој шанси, пријатељској помоћи и колегијалној подршци.

Искрену захвалност дугујем Проф. Зорану Радојичићу без чије помоћи и знања резултати овог доктората не би били публиковани.

Неизмерно хвала Проф. др Зорици Младеновић, на стручној и пријатељској помоћи, као и моралној подршци током израде докторског рада.

Велику захвалност дугујем Проф. др Данилу Војводићу, који ми је пружно огромну стручну и пријатељску помоћ и чији савети су ми били од непроцењиве користи током израде докторског рада.

Искрену захвалност дугујем др сц мед. Ивану Станојевићу и особљу Института за биохемију ВМА, Весни Суботи, Сенији Ћирковић без чије помоћи и подршке овај докторски рад не би био могућ.

Искрену захвалност дугујем Проф. Милоју Томашевићу на колегијалној и срдечној помоћи током почетка израде докторског рада.

Велику захвалност дугујем особљу Клинике за кардиологију и ургентну интерну медицину, као и особљу ангиосале Института за радиологију на помоћи и подршци током израде докторског рада: Славици Радосављевић, Нади Ковчић, Соњи Анђелковић, Драгани Церовић, Наташи Младеновић, Драгани Зафировић и Јелени Петровић.

Неизмерну захвалност дугујем Бранкици и Слободану Терзић, Мирјани Мијушковић, као и Владимиру Томићу, без чије пријатељске помоћи и техничке подршке израда овог докторског рада не би била могућа.

Велику захвалност дугујем Проф. др Владимиру Живковићу на стручној и колегијалној помоћи.

Неизмерно хвала мојим родитељима, Пелки и Александру, брату Ненаду који су ми пружили велику љубав и увек били уз мене.

Огромну захвалност за разумевање и љубав дугујем мојој породици, супрузи Татјани, синовима Николи и Стефану који су ми били велика подршка и инспирација током израде докторског рада.

САДРЖАЈ

1.	УВОД	1
1.1.	Историјат.....	1
1.2.	Епидемиологија	2
1.3.	Патофизиологија	3
1.4.	Дијагноза	4
1.5.	Анамнеза	5
1.6.	Клиничка слика и објективни налаз	5
1.7.	Значај ергометрије и Добутамин стрес ЕХО теста.....	6
1.8.	Стратификација ризика настанка КАБ	7
1.9.	Фактори ризика значајни за настанак КАБ	10
2.	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА	15
2.1.	Циљеви истраживања.....	15
2.2.	Хипотезе истраживања	15
3.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	16
3.1.	Врста истраживања	16
3.2.	Популација која је испитивана.....	16
3.2.1.	Клиничке карактеристике групе оболелих и контролне групе	16
3.3.	Узорковање	18
3.4.	Варијабле које су мерене у истраживању.....	18
3.5.	Снага студије и величина узорка	19
3.6.	Статистичка обрада података	20
4.0.	РЕЗУЛТАТИ	21
4.1.	Опште карактеристике испитиваних група.....	21
4.2.	Поређење вредности интима-медија комплекса између испитиваних група	23
4.3.	Поређење степена стенозе унутрашње каротидне артерије између испитиваних група	24
4.4.	Поређење вредности испитиваних параметара.....	25
4.6.	Повезаност испитиваних параметара и клиничког СИНТАКС скорa	42
4.7.	Повезаност дебљине ИМК каротидне артерије са инфламацијским маркерима, хомоцистеином и маркерима ендотелне дисфункције	58
5.	ДИСКУСИЈА	73
5.1.	Клиничке карактеристике и фактори ризика испитиване групе оболелих.....	75
5.2.	Поређење вредности маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина између испитиваних група	78

5.3.	Поређење вредности хомоцистеина између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести	89
5.4.	Поређење вредности укупног, ЛДЛ , ХДЛ холестерола и триглицерида између експерименталне и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести	93
5.5.	Поређење вредности инхибитора активатора плазминогена између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести	94
5.6.	Поређење вредности VIII фактора и фон Вилебрандовог фактора између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести	95
5.7.	Поређење вредности НТ-пробНП између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести	98
5.8.	Поређење вредности мокраћне киселине између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести	100
5.9.	Поређење вредности Д димера између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести	101
5.10.	Повезаност маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина са задебљањем интима-медија комплекса (ИМК) каротидне артерије у обе испитиване групе	102
6.	ЗАКЉУЧАК	114
7.	ЛИТЕРАТУРА	115

СКРАЋЕНИЦЕ

КАБ	коронарна артеријска болест
СИНТАКС	Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX)
Le	леукоцити
SE	седиментација
CRP	Ц реактивни протеин
IL-6	интерлеукин 6
Hcy	хомоцистеин
vW	фон Вилебрандов фактора
PAI-1	инхибитор активатора плазминогена
НТ-про БНП	натриуретски пептид
АПТВ	активирано парцијално тромбопластинско време
ПВ	протромбинско време
ИМК	интима-медија комплекс
КВ	кардиоваскуларне болести
АКС	акутни коронарни синдром
БМС	bare metal stents (BMS)
ДЕС	drug eluting stents (DES)
ПТЦА	перкутана транслуминална коронарна ангиопластика
ПЦИ	перкутана коронарна интервенција
IVUS	интраваскуларни ултразвук
ОСТ	оптичка кохерентна томографија
NO	азот моноксид
МПО	мијелопероксидаза
СТЕМИ	инфаркт миокарда са СТ елевацијом
НСТЕМИ	инфаркт миокарда без СТ елевације
Odds ratio	однос вероватноћа
CI	интервал поверења (confidence interval)

1. УВОД

1.1. Историјат

Иако се исхемијска болест срца сматра болешћу садашњице, још су стари Египћани описали њен основни симптом: бол у грудима. Исто тако, нађене су и атеросклеротске промене на коронарним крвним судовима ископаних мумија египатских фараона који су живели у 13. веку пре нове ере.¹

Махараша Сушрута, познати индијски хирург, је 500. године пре наше ере употребио ентитет *"hritshoola"* за ангинозни бол, у свом трактату „Сушрута Самхита“², који садржи 184 поглавља са описима 1120 болести, 700 биљних лекова, 64 препарата минералног и 57 препарата животињског порекла. Није користио термин ангина, али је описао његове основне карактеристике, као што су локација, карактер, провоцирајући фактори, а према записима из његових радова, ангина је бол у грудима који је повремен, изазван напором, емоцијама (стресом), горући и попушта након одмора³. Такође, описао је симптоме дијабетеса⁴, и хипертензије (*"vatarakta"*) и указао на значај гојазности (*"medoroga"*).

Средином 17. века Едвард Хајд је описао клинички синдром исхемијске болести срца као „бол у левој руци који га је толико мучио да би он побледео“⁵. Први научни опис овог синдрома објавио је анатом Ђовани Моргани⁶. Док је Вилијам Хаберден у 18. веку описао пароксизмални осећај стезања у грудима, а у једном предавању, одржаном 1768. године на Краљевском колеџу лекара, по први пут је употребио израз „ангина пекторис“⁷. Пари (1755-1882) и Џенер (1749-1823) су у одвојеним радовима су у одвојеним радовима повезали стенокардију и атеросклерозу коронарних артерија⁸.

Алан Бурн је почетком 19. века закључио да је синдром ангине пекторис заправо клиничка манифестација прекида коронарне циркулације⁹. Први велики напредак у лечењу исхемијске болести срца десио се 1876. године када је Томас Буртон увео лек амилнитрат¹⁰, да 1878. године Вилијем Мурел нитроглицерин.

Од почетка 20. века па до средине 70-тих година терапијски принцип лечења исхемијске болести срца се заснивао да фармаколошкој терапији, тзв. конзервативном приступу, који је подразумевао примену бета блокатора, инхибитора ангиотензин

конвертујућег ензима, нитрата, ацетилсалицилне киселине и антикоагулантне терапије.

Велики продор у лечењу исхемијске болести срца направио је Андреас Гринциг 1974. године када је извео прву дилатацију суженог периферног крвног суда, а 1977. године, заједно са Милером и Ханаом, током елективног аортокоронарног премошћавања, урадио прву коронарну балон дилатацију. У септембру 1977. године, по први пут у историји медицине, изведене је прва перкутана транслуминална коронарна ангиопластика (ПТЦА)¹¹, што је био почетак нове области кардиологије, тзв. интервентне кардиологије и увођење тзв. реперфузионе терапије у лечењу инфаркта миокарда. Због високог степена рестенозе током прве године од интервенције од око 30-40%, постала је евидентна потреба за интралуминалним протезама, тзв. стентовима.

Открићем металних стентова (БМС- „*bare metal stents*“) 1986. године и првом интервенцијом коју је извео Жак Пуел, започела је нова ера у лечењу исхемијске болести срца, да би открићем стентова обложених леком (ДЕС- „*drug eluting stents*“) 2001. године почело златно доба интервентне кардиологије, која је значајно смањила проценат кардиохируршких реваскуларизација.

1.2. Епидемиологија

Кардиоваскуларне (КВ) болести срца, односно коронарна артеријска болест срца (КАБ) као њен најзначајнији репрезент, су водећи узрок морталитета у већини земаља, са тенденцијом пораста, без обзира на научно-технолошку револуцију и прогрес људске популације. Почетком 20. века, стопа кардиоваскуларног морталитета је износила око 10%, да би се почетком 21. века проценат повећао на 30%, са тенденцијом пораста, нарочито у неразвијеним земљама, које су раније биле поштеђене. Нарочито је важно нагласити да је у последњих неколико деценија КАБ постала главни узрок оболевања и одуствовања са посла млађе популације, и то код оба пола.

Око 17 милиона људи годишње умре од кардиоваскуларних болести, а акутни инфаркт миокарда добије око 6 милиона, од којих је четвртина фатална¹². Иако је последњих деценија дошло до померања границе умирања, кардиоваскуларни

морталитет услед исхемијске болести срца, код особа узраста 20 до 64 године, заузима високо друго место, иза морталитета од рака плућа.

Према подацима Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“ из 2016. године¹³, у Србији је у односу на укупан број умрлих, од болести срца и крвних судова умрло 51.7%. људи, а од малигних болести 21.3%. Такође, у току 24 часа у Србији од КВ болести у просеку умре 144 особа, и према броју умрлих смо на трећем месту у Европи, иза Русије и Украјине. Што се тиче инфаркта миокарда, који представља најозбиљнију манифестацију исхемијске болести срца, регистрован је број од 50 до 60 особа дневно. Оно што забрињава јесте податак да, и поред повећања броја ангиосала, дневно од инфаркта миокарда у Србији умре између 10 и 15 болесника, и то оних који не стигну на време у болницу где је могуће урадити примарну перкутану коронарну интервенцију (ПЦИ). Мушкарци чине око 70% пацијената са ангином пекторис. Типични пацијенти са ангином су мушкарци у доби од 40 до 60 година или жене између 65 и 75 година, и то је разлог зашто жене имају вишу стопу морталитета, уз чешће одсуство класичних ангинозних симптома¹⁴.

1.3. Патофизиологија

Ендотелна дисфункција је иницијални корак у процесу атеросклерозе, са последичном инфилтрацијом инфламацијских ћелија, депоневањем и модификацијом атерогених липопротеина у субендотелном простору артеријског крвног суда¹⁵. Атеросклероза је хронично, запаљенско и имунолошки посредовано обољење зида артеријског крвног суда, и по току је прогресивна, етиолошки мултифакторијална болест која почиње у раној животној доби и постаје клинички манифестна у каснијем животном добу¹⁶.

Постоје разне клиничке манифестације исхемијске болести срца: стабилна ангина пекторис, акутни коронарни синдром и изненадна срчана смрт која се у 18% случајева јавља као прва манифестација исхемијске болести срца¹⁷.

Ангина пекторис је клинички синдром који се карактерише поновљеним епизодама бола у грудима, узрокованог исхемијом миокарда, услед дисбаланса између потребе миокарда за кисеоником и недовољном коронарном перфузијом. Основни патофизиолошки механизам акутног коронарног синдрома (АКС) је руптура или

ерозија нестабилног (вулнерабилног) атеросклеротског плака који у 60% није ангиографски значајан¹⁸ (мање од 75% стенозе дијаметра коронарне артерије), након чега долази до интракоронарне тромбозе и последичне компромитоване коронарне перфузије¹⁹. У малом проценту (2-7%) и калцификовани нодулус може бити разлог настанка АКС²⁰.

Вулнерабилни плак се састоји од накупине холестерола и инфламаторних ћелија (првенствено макрофага и Т лимфоцита) који уз *vasa vasorum* чине некротично језгро, прекривено танком фиброзном капом^{21,22}. Сматра се да процес инфламације, у којем Т лимфоцити и макрофаги врше дестабилизацију танке фиброзне капе плака, представља иницијални окидач за настанак тромбозе коронарне артерије. Да ли ће доћи до руптуре плака на одређеном месту у коронарној артерије или не, првенствено зависи од вулнерабилности плака, тј. од дебљине фиброзне капе²³ (мања од 65 μm , од његове стабилности и састава, као и од површине некротичног језгра²³ (веће од 3 mm^2 у 75% случајева), а не у толикој мери од степена стенозе коронарне артерије на месту плака²⁴.

У великом броју случајева коронарографијом није могуће визуализовани вулнерабилни плак, који је склон руптури, због мале величине и позитивног ремоделовања коронарне артерије, већ је то могуће применом интраваскуларног ултразвука ("*intravascular ultrasound*", *IVUS*)²⁵ и оптичке кохерентне томографије ("*optical coherence tomography*", *OCT*)²⁶.

1.4. Дијагноза

Дијагноза исхемијске болести срца се поставља на основу анамнезе, физикалног прегледа, електрокардиографије (ЕКГ), ултразвука срца, као и неинвазивним тестовима (тест физичким оптерећењем и фармаколошки Добутамин стрес ЕХО тест). Мултислајсна компјутеризована томографија (МСЦТ) је у последњих неколико година нашла своје место у дијагностици КАБ, док селективна коронарографија представља „златни стандард“ за дијагностиковање исхемијске болести срца.

1.5. Анамнеза

Коронарна артеријска болест се манифестује типичним болом локализованим у грудима (тачније иза грудне кости) карактера стезања, печења, пробадања, тиштења, притиска, тежине, жигања и нелагодности у грудима који болесник не може прецизно да објасни. Провоцирајући фактори за настанак бола су физички напор, стресни догађај, обилни оброк, пушење, као и излагање хладноћи при чему долази до спазма претходно већ хемодинамски сужених крвних судова срца. Следећа карактеристика ангинозног бола је да он пролази након престанка физичке активности, престанка дејства стреса и измештања са места где је болесник био изложен хладноћи, при чему бол, који обично траје до 5 минута, може престати спонтано или након узимања лингвалета или спреја нитроглицерина. Уколико су присутна сви наведени елементи ангинозног бола, он се дефинише као типичан, уколико има два елемента као атипичан, док уколико садржи само један елемент као некардиолошки.

1.6. Клиничка слика и објективни налаз

У ери напретка савремене медицине, када се акценат ставља на најмодерније (не)инвазивне кардиолошке дијагностичке процедуре, никако не треба занемарити и запоставити разговор са болесником о његовим тегобама, јер нам некад и најмањи детаљ који болесник саопшти, може помоћи да поставимо тачну дијагнозу. Потребно је информисати се о пратећим симптомима који се јављају у току бола у грудима, као што су гушење, недостатак ваздуха, мучнина, презнојавање, горушица и слично, јер нам наведне тегобе могу указивати да је бол у грудима некардиолошког порекла.

Објективним прегледом често добијемо неупадљив клинички налаз, који не одудара од налаза код здравог испитаника, али се може регистровати убрзани или успорени срчани ритам, присуство патолошких шума над прекордијумом, као и удвајање срчаних тонова, нарочито првог, као и наглашеност срчаног тона. Вредности артеријског притиска могу бити нормалне, али су већином повишене, узимајући у обзир чињеницу да болесници са хипертензијом имају повишени ризик настанка КАБ. Прегледом по системима (респираторни, гастроинтестинални, мишићно-скелетни, уринарни) неопходно је уверити се да тегобе које болесник има нису кардиолошке

етиологије, већ потичу од других органа. И док је постављање дијагнозе акутног коронарног синдрома релативно лако, узимајући у обзир електрокардиографске промене, пораст маркера миокардне некрозе (креатин киназа, МБ фракција креатин киназе, тропонин И и тропонин Т), као и тегобе које су веома индикативне, стратификација болесника који су под високим ризиком за настанак исхемијске болести срца некада може бити отежана. Бол у АКС не пролази након престанка физичких активности или узимања нитроглицерина, те је и овај дијагностички критеријум веома значајан. Болесници са стабилним обликом КАБ често немају типичне тегобе, понекад умањују тегобе и нису свесни озбиљности свог здравственог стања. Такође, промене у ЕКГ-у некад изостају, и може се наћи сасвим нормалан ЕКГ запис. Уколико се у току бола региструју исхемијске промене на ЕКГ-у у смислу СТ депресије веће од 1 mm, са великом дозом сигурности се поставља дијагноза ангина пекторис и без додатног, неинвазивног кардиолошког испитивања.

Ехокардиографија може бити нормална, али се код извесног броја болесника региструју знаци хипертрофије зидова леве коморе, увећане димензије левог срца, глобално или регионални хипо или акинезију, као и почетне атеросклеротске промене на срчаним залисцима.

Радиографија срца је већином нормална, али се такође, може наћи увећана срчана сенка миопатске конфигурације.

1.7. Значај ергометрије и Добутамин стрес ЕХО теста

Тест оптерећења је индикован уколико постоји основана сумња да се ради о КАБ, која није документована променама у ЕКГ-у (промене у СТ сегменту и Т таласу), али њена специфичност и сензитивност није висока. Према мета анализи²⁷ која је обухватила 147 студија, нађено је да је просечна сензитивност 68+-16%, а просечна специфичност 77+-17%. Да би тест оптерећења оценили као позитиван, неопходно је детектовати хоризонталну или нисходну депресију СТ сегмента од 1.0 mm или више, или усходну СТ депресију од најмање 1.5 mm и то у два или више одвода, као и елевацију СТ сегмента у трајању од 60 до 80 msec.

Уколико је степен стенозе коронарне артерије већи од 70-75% површине попречног пресека, тј. 50% дијаметра стенозе, доћи ће до исхемије повећањем потребе

срчаног мишића за кисеоником, услед повећања његове контрактилности, те ће тест бити оцењен као позитиван за исхемијску болест срца.

Пре него што се одлучимо за неки од неинвазивних тестова, потребно је болеснике категоризовати у три групе: 1. Мала вероватноћа (мања од 10%); 2. Средња вероватноћа (између 10 и 90%); 3. Висока вероватноћа (већа од 90%).

Болеснике са средњом вероватноћом треба упутити на ергометрију или Добутамин Стрес ЕХО тест и то су болесници који су чинили нашу испитивану групу, док болесници из прве групе представљали контролну групу. Болеснике из треће групе је потребно упутити у ангиосалу без претходног неинвазивног теста оптерећења, због компликација које се могу јавити (на 2500 урађених тестова, регистрован је 1 фатални исход- инфаркт миокарда или КВ смрт)²⁸.

Базиран на процени регионалних испада у контрактилности у поређењу са иницијалном визуализацијом, добутамински стрес ЕХО има већу сензитивност (70-97%) и већу специфичност (82-85%) у односу на тест физичким оптерећењем на покретној траци²⁹. Једно од објашњења је да се ехокардиографски много раније детектује поремећај регионалне контрактилности миокарда леве коморе, тј. исхемија миокарда, док се промене у ЕКГ-у и болови у грудима јављају касније³⁰.

Ергометрија и стрес ЕХО тестови имају не само дијагностички, већ и прогностички значај. Радионуклидне методе анализирају перфузију миокарда, као и његову вијабилности, имају и имају већу сензитивност, али мању специфичност у односу на остале неинвазивне тестове.

1.8. Стратификација ризика настанка КАБ

Исхемијска болест срца се манифестује стабилном формом (тзв. стабилна ангина пекторис), и акутним коронарним синдромом (АКС) који се манифестује у три клиничке форме:

- Инфаркт миокарда са СТ елевацијом (тзв. СТЕМИ)
- Инфаркт миокарда без СТ елевације (тзв. НСТЕМИ)
- Нестабилна ангина пекторис

Болесници са стабилном ангином пекторис немају повишене вредности ензима миокардне некрозе (ЦК, ЦК МБ, тропонин И и тропонин Т), као код болесника са

АКС, али би у стратификацији ризика настанка КАБ значајну улогу могли да имају неки други маркери.

У циљу побољшања стратификације ризика, у овом раду смо испитали повезаност маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина са степеном тежине КАБ. На основу традиционалних фактора ризика, као што су вредности гликемије, укупног холестерола, ЛДЛ холестерола, ХДЛ холестерола и триглицерида није могуће проценити да ли пацијент има КАБ, али би одређивањем вредности седиментације (SE), броја леукоцита, фибриногена, Ц реактивног протеина, интерлеукина 6, хомоцистеина, вон Вилебрандовога (vW) фактор-а, инхибитора активатора плазминогена (РАI-1), VIII фактора коагулације и НТ-проБНП-а у серуму могло бити корисно у стратификацији и процени ризика. Повишене серумске вредности хомоцистеина, инфламацијских маркера, vW фактора, НТ-проБНП-а могу бити повезане са тежим степеном ендотелне дисфункције, као и узнатредовале атеросклерозе и прогностички показатељ развоја теже клиничке слике код пацијената са КАБ.

Истражитељи студије „*Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX)*“³¹ су осмислили валидни анатомски скоринг систем за процену степена тежине КАБ, који не само да квантификује комплексност лезије на основу ангиографских карактеристика (бифуркационе и трифуркационе лезије, хроничне тоталне оклузије, ангулација и захваћеност бочних грана, дужина лезије и калцификације, остијалне лезије, тортуозитет и присуство тромба), већ има и предиктивну вредност након перкутане коронарне интралуминалне ангиопластике код болесника са озбиљном КАБ³². Клинички СИНТАКС скор се израчунава множењем СИНТАКС I скорa и модификованог АЦЕФ скорa (одређује се из формуле: године живота/ ејекциона фракција+ 1 поен за свако смањење клиренса креатина за 10 ml/min испод 60 ml/ min/1,73 m² -максимум 6 поена). Данас се коришћењем клиничког СИНТАКС, као и класичног СИНТАКС I скорa може „оценити“, тј. „измерити“ тежина КАБ, а њеним бројчаним приказивањем поједностављено приказати нешто што се раније није могло „квантификовати“.

Од пре неколико година у употреби је и СИНТАКС II скор који доприноси индивидуалном приступу сваком пацијенту, комбинујући анатомске карактеристике на коронарном ангиограму са клиничким карактеристикама и може да са великом

дозом сигурности да предвиди 4- годишњи морталитет код пацијената који се лече хируршком реваскуларизацијом или ПЦИ³³.

СИНТАКС II скор садржи 8 предиктора: анатомски СИНТАКС скор, године живота, клиренс креатинина, ејекциона фракција леве коморе, стеноза главног стабла леве коронарне артерије, периферна васкуларна болест, женски пол и опструктивна болест плућа.

У овом раду смо за сваког пацијента након коронарографије одредили клинички СИНТАКС скор, СИНТАКС I и СИНТАКС II скор ради утврђивања степена тежине КАБ, а затим испитали повезаност са маркерима инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина. С обзиром на удруженост коронарне и каротидне артеријске болести, у овој студији одређивана је вредности интима-медија комплекса (ИМК), тј. *intima media thickness* унутрашње каротидне артерије и упоређивана са степеном тежине КАБ према СИНТАКС скоровима.

Велики број клиничких студија потврдио је да је ИМК рани маркер системске атеросклерозе^{34,35}. Такође су детектоване повишене вредности ИМК индекса заједничке каротидне артерије код болесника са артеријским хипертензијом и можданим ударом, док присуство каротидних плакова на унутрашњој каротидној артерији корелира са дислипидемијом и инфарктом миокарда³⁶. Резултати Балтиморске студије³⁷ (*Baltimore Longitudinal Study of Aging*) су показали несразмерно повишене вредности ИМК код болесника са метаболичким синдромом.

ИМК каротидне артерије се, поред маркера системске атеросклерозе, употребља и као помоћни маркер КАБ³⁸, и у многим студијама³⁹⁻⁴² потврђена је његова повезаност са променама на коронарним артеријама и церебралним когнитивним васкуларним поремећајима, али, до сада, ниједна студија није испитивала повезаност ИМК са степеном тежине КАБ, исказаног клиничким СИНТАКС скором. Један од циљева нашег истраживања био је да, поред испитивања повезаности вредности инфламацијских маркера, хомоцистеина и маркера ендотелне дисфункције са степеном тежине КАБ, утврдимо и повезаност ИМК каротидне артерије са степеном тежине КАБ, с обзиром на чињеницу да што је атеросклероза распрострањенија, и степен стенозе на коронарним и каротидним артеријама је значајнији, што последично води бржем формирању плака, настанку тромбозе и инфаркта миокарда и можданом удару.

Већина студија до 2008. године није узимала у обзир СИНТАКС скор већ морфологију „*culprit*“ лезије на коронарним артеријама која је довела до КВ догађаја. Икеда и аутори⁴³ су први спровели студију у којој су мерили средњи ИМК индекс и плак скор (ПС) при чему су детектовали позитивну корелацију са степеном тежине КАБ према СИНТАКС скору.

1.9. Фактори ризика значајни за настанак КАБ

Традиционални фактори ризика КАБ су: старије животна доба (мушкарци старости > 55 година и жене после менопаузе и старости > 65 година), хипертензија, повишене вредности холестерола (укупни и ЛДЛ), низак ХДЛ холестерол, пушење, дијабетес.

Предиспонирајући фактори ризика су недовољна физичка активност, позитивна породична анамнеза за КВ болести у ранијем животном добу (< 55 код мушкараца; < 65 година код жена), етничке карактеристике, психосоцијални фактори, седентарни начин живота, абдоминална гојазност.

У условне факторе ризика убрајамо повишен хомоцистеин, повишене вредности триглицерида, малих ЛДЛ честица и липопротеина (а), повишене вредности инфламацијских маркера, као што су фибриноген, Ц-реактивни протеин.

У клиничкој пракси је примећено да изванредан број болесника (15-20%) који немају класичне факторе ризика за коронарну артеријску болест (КАБ), имају значајне промене на коронарним артеријама⁴⁴, те је неопходно утврдити да ли неки други фактори ризика могу допринети њеном настанку и прогресији.

У овом раду одређиване су: 1. вредности инфламацијских параметара у серуму (седиментација, леукоцити, фибриноген, Ц реактивни протеин, интерлеукин-6); 2. вредности хомоцистеина, фолне киселине и витамина Б12; 3. вредности маркера ендотелне дисфункције (vW фактор); 4. вредности VIII фактора коагулације; 5. вредности Д димера; 6. вредности маркера фибринолизе (инхибитор активатора плазминогена: ПАИ-1); 7. вредности маркера протромбинског стања (протромбинско време- ПВ); 8. вредности маркера срчане слабости (НТ-пробНП) и то у групи испитаника са симптомима стабилне ангине пекторис и са позитивним тестом оптерећења на покретној траци или Добутамин стрес ЕХО тестом, а такође и у

контролној групи коју су чинили испитаници без симптома и знакова КАБ.

Инфламација је иницијални процес у формирању и развоју атеросклеротског плака, и има значајну улогу у настанку акутних артеријских тромбоза⁴⁵. Показано је да медијатори инфламације имају важну улогу у прогресији стабилног у нестабилни плак и његовој руптури¹⁴. Запаљенски одговор је укључен у целокупни патолошки процес атеросклерозе, тако што моноцити и васкуларне глатко мишићне ћелије експримују велики број ткивних фактора, који се ослобађају у системску циркулацију након руптуре нестабилног атеросклеротског плака, и који ће, затим, заједно са VII фактором покренути спољашњи систем коагулације⁴⁶. Истовремено, инфламацијске ћелије унутар нестабилног плака секретују медијаторе запаљења (интерлеукин 1, тумор некротични фактор и друге), што подстиче ћелије ендотела на лучење фактора који стимулишу агрегацију тромбоцита. Након тога настаје редукција инактивације аденозин дифосфата (АДП), VII фактор долази у контакт са ћелијама ендотела, индукујући проензимске активности зависне од АДП-а, активира се XII фактор, што покреће унутрашњи систем коагулације и ремети равнотежу између коагулације и фибринолизе- настаје хиперкоагулабилно стање које је основа за тромбозу.

Ц реактивни протеин је протеин акутне фазе запаљења који продукује јетра, под регулаторном улогом интерлеукина 6. Док је у неколико студија код болесника са АКС доказано да су повишене вредности Ц реактивног протеина повезане са мултиплим, комплексим променама на коронарним артеријама⁴⁷, његова повезаност са степеном тежине КАБ код болесника са стабилном ангином пекторис остаје контрадиктарна: неке студије^{48,49} су показале позитивну корелацију, друге нису^{50,51}. Интерлеукин 6 (ИЛ-6) има веома значајну улогу у патогенези КАБ⁵², делујући на формирање, а затим и дестабилизацију плака⁵³ нарочито код старијих особа⁵⁴. Такође, студије су показале повишене вредности ИЛ-6 код болесника са нестабилном ангином пекторис у односу на оне са стабилном формом болести⁵⁵.

Повезаност повишених вредности фибриногена са степеном тежине КАБ испитивана је у неколико студија⁵⁶⁻⁵⁸, а неколико је потврдило корелацију са лошијим исходом код болесника са КАБ⁵⁹. Недавно објављени радови су детектовали повезаност повишених вредности фибриногена са прогресијом атеросклеротског плака код болесника са АКС и стабилном ангином пекторис⁶⁰⁻⁶².

С обзиром на неспорну улогу инфламације у патогенези коронарне артеријске

болести, није изненађење да се за повишене вредности леукоцита као независног фактора ризика сазнало 1974. године⁶³, да би Вилер и сарадници⁶⁴ доказали да су повишене вредности неутрофила више повезане са КАБ него остале компонентне леукоцита. Греј и сарадници⁶⁵ су детектовали прогностички значај броја леукоцита за настанак исхемијских догађаја код високо ризичних болесника са поновљених исхемијским атацима.

Поред инфламације, још један од нових и независних фактора ризика за развој кардиоваскуларних болести је аминокиселина хомоцистеин⁶⁶, који покреће ендотелну дисфункцију, и повећава оксидативни стрес⁶⁷. Доказано је да на повећану концентрацију хомоцистеина утиче и активација имунских ћелија и инфламација⁶⁸, који доприносе прогресији КАБ и настанку оштећења систолне функције леве коморе *'per se'*, као и развоју хиперхолестеролемије услед деплеције фолата. Хиперхолестеролемија представља фактор ризика за настанак атеросклерозе, њеног убрзања, као и за хиперкоагулабилно стање, што може довести до атеротромбозе^{69,70}. Такође, повишена концентрација хомоцистеина у крви носи већи ризик настанка АКС, можданог удара и КВ морталитета^{71,72}.

Ендотелне ћелије продукују фон Вилебрандов фактор (vW фактор) у повећаним концентрацијама у случају оштећења⁷³, те се може сматрати маркером ендотелне дисфункције⁷⁴. vW фактор има значајну улогу у агрегацији тромбоцита и настанка интракоронарне тромбозу, у адхезији и агрегацији тромбоцита и то на местима са високоим *shear* стресом⁷⁵, нарочито у атеросклеротски измењеним, суженим коронарним артеријама са претећом руптуром⁷⁶, што га чини веома потентним КВ фактором ризика. С обзиром на његову велику улогу не само као маркера, већ и учесника у патогенези настанка инфаркта миокарда, може се са великом дозом сигурности тврдити да ће се будућа фармаколошка испитивања фокусирати на проналажењу инхибитора vW фактора. Вредности vW фактора су повишене код болесника са акутним коронарним синдромом⁷⁷, али је његова улога као предиктора степена тежине КАБ недовољно испитана.

Инхибитор активатора плазминогена-1 (ПАИ-1), такође познат као серпин Е1, је протеин и фактор ризика за настанак тромбозе и атеросклерозе⁷⁸. ПАИ-1 је инхибитор серин протеаза који функционише као главни инхибитор ткивног плазминоген активатора (ТПА) и урокиназе (УПА), главних активатора плазминогена

и као такав представља главни инхибитор фибринолитичког система и матрикс металопротеиназе. Вредности ПАИ-1 су повишене код болесника који су имали реинфаркт миокарда, али и кардиоваскуларна обољења генерално⁷⁹, а такође и код болесника са дијабетес мелитусом⁸⁰ тип 2, гојазних и код метаболичког синдрома⁸¹. Ангиотензин II повећава синтезу инхибитора активатора плазминогена-1, и на тај начин убрзава процес атеросклерозе. И поред свега наведеног, остаје нејасна улога ПАИ-1 у настанку ране атеросклерозе и исхемијске болести срца.

VIII фактор коагулације синтетишу и секретују ендотелне ћелије⁸² и у циркулацији се налази везан нековалентном везом са вон Вилебрандовим фактором, што за последицу има два основна ефекта: 1) спречавање његове протеолитичке инактивације од стране активираних протеина Ц и протеина С⁸³; 2) везивање помаже његовом концентрисању на месту васкуларне повреде. Студија *REGARDS*⁸⁴ која је пратила 30.239 испитаника у САД, старијих ≥ 45 година између 2003. и 2007. године показала је да су повишене вредности VIII фактора биле повезане са повишеним ризиком настанка можданог удара и КАБ.

Активирано парцијално тромбoplastинско време (АПТВ) је индикатор ефикасности спољашњег и унутрашњег пута коагулације крви, за разлику од протромбинског времена (ПВ) којим се мери ефикасност само спољашњег пута. Повишене вредности АПТВ најчешће настају услед дефицита или абнормалности неког од фактора коагулације, обично VIII фактора, тако да смо у овом раду одређивали његове концентрације у обе групе испитаника.

Д димер, продукт разградње фибриногена, одражава истовремено и стварање тромбина и активацију фибринолизе. Повишене вредности Д димера се налазе у стањима у којима је активиран коагулациони систем, као што су венске тромбоемболије, КАБ и малигне болести. Биомаркер коагулације, Д димер је такође, евалуиран у студији *REGARDS*⁸⁴ као фактор ризика за настанак можданог удара и КАБ и код беле и црне популације. Његове вредности су биле повишене код старијих особа, жена, дијабетичара, особа са хипертензијом и повишеним вредностима Ц реактивног протеина. Студија је показала да су двоструко више вредности Д димера повезане са повећаним ризиком настанка можданог удара и КАБ и то независно од осталих КВ фактора ризика и ЦРП-а, и то са снажнијом везом међу црном популацијом.

Повишене вредности мокраћне киселине су независни предиктор mortalитета код кардиоваскуларних болесника⁸⁵. Објављено је неколико студија са протувуречним закључцима, нарочито у погледу његове предиктивне способности, а неколико је детектовало и позитивну корелацију само код жена^{86,87}. Недавна метаанализа⁸⁸ је показала да хиперурикемија може повећати ризик од КАБ, независно од традиционалних КВ фактора ризика.

НТ-проБНП (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*), као и БНП (*B-type natriuretic peptide*) се ослобађају од стране специјализованих кардиомиоцита, као одговор на оптерећење срца или волуменом или притиском (*preload or afterload*), и на тај начин, одражавају систолну и дијастолну функцију леве и десне коморе. Посебно је значајна његова дијагностичка вредност код болесника са акутном, нагло насталом диспнејом. НТ-проБНП је високо сензитиван и веома специфичан маркер дисфункције леве коморе, али је идентификован и као веома значајан прогностички маркер код болесника са стабилном ангином пекторис⁸⁹. Повишене концентрације БНП-а и НТ-проБНП-а су повезане са петоструко већим mortalитетом код болесника са инфарктом миокарда без СТ елевације (НСТЕМИ)⁹⁰. У недавној студији⁹¹ која је обухватила болеснике са КАБ и дијабетесом тип 2 закључено је да је НТ-проБНП бољи предиктор прогресије КАБ од тропонина Т, високо сензитивног ЦРП-а (hs CRP) и цистатина Ц. Повезаност је, нарочито, била израженија код дијабетичара и особа са пре-дијабетесом, у односу на болеснике са нормалним вредностима гликемије.

У нашем истраживању обухватили смо неколико потенцијалних фактора ризика за настанак како коронарне артеријске болести, тако и болести каротидних артерија, при чему смо, користећи класичне дијагностичке процедуре (селективну коронарографију, Доплер крвних судова врата), применили савремене методе процене степена оштећења ендотела, тј. степена тежине артеријске болести (СИНТАКС скорове и ИМК индекс). Такође, нема довољно података о њиховом значају као раних предиктора прогресије и тежине КАБ-а.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

2.1. Циљеви истраживања

1. Одредити вредности инфламацијских маркера (седиментација, број леукоцита, фибриноген, Ц реактивни протеин и интерлеукин 6), хомоцистеина, vW фактора, ПАИ-1, Д-димера и НТ-проБНП-а у узорцима крви пацијената са КАБ пре коронарографије.
2. Испитати повезаност испитиваних параметара са степеном тежине КАБ (клинички СИНТАКС скор).
3. Испитати разлике у вредностима испитиваних параметара између испитиване и контролне групе (особе без симптома и знакова КАБ).
4. Испитати повезаност вредности испитиваних параметара са дебљином зида каротидне артерије (ИМК).
5. Испитати повезаност дебљине зида каротидне артерије (ИМК) и степена тежине КАБ исказаног клиничким и СИНТАКС I скором.

2.2. Хипотезе истраживања

1. Већи клинички СИНТАКС скор и вишесудовна болест у болесника са КАБ могу бити повезани са значајним повећањем серумске концентрације инфламацијских маркера (седиментација, број леукоцита, фибриноген, Ц реактивни протеин и интерлеукин 6), хомоцистеина, vW фактора, ПАИ-1, Д-димера и НТ-проБНП-а.
2. Степен задебљања зида каротидне артерије корелира са серумским вредностима vW фактор-а и хомоцистеина, као и са степеном тежине КАБ.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Врста истраживања

Клиничка опсервациона проспективна студија парова (случај-контрола тј. „*case/control study*“). За истраживање је обезбеђена сагласност надлежног Етичког одбора.

3.2. Популација која је истраживана

3.2.1. Клиничке карактеристике групе оболелих и контролне групе

Истраживањем је обухваћено 123 пацијента, од којих је 82 хоспитализовано због тегоба по типу стабилне ангине пекторис, код којих је иницијално урађена неинвазивна кардиолошка дијагностика (најчешће обухвата ергометрију или, у мањем броју случајева, фармаколошки добутамин стрес ултразвук срца), оцењена као позитивна за исхемијску болест срца. Контролну групу од 42 пацијента чинили су испитанци без симптома и знакова КАБ, али са једним или више кардиоваскуларних фактора ризика.

Сви пацијенти су хоспитализовани у Клиници за кардиологију Војномедицинске академије у Београду (ВМА) у периоду од децембра 2015. године до марта 2018. године. Свим испитаницима је урађена коронарографија ради утврђивања степена тежине КАБ према СИНТАКС I скору, СИНТАКС II скору и клиничком СИНТАКС скору (КСС) који се добија множењем СИНТАКС I и модификованиог АЦЕФ скорa (6) (обухвата године живота пацијента, клиренс креатина и ејекциону фракцију леве коморе). Модификовани АЦЕФ скор се одређује из формуле: године живота / ејекциона фракција + 1 поен за свако смањење клиренса креатина за 10 ml/min испод 60 ml/min/1,73 m² (максимум 6 поена). Степен тежине КАБ је одређен и према броју захваћених крвних судова срца: једносудовна, двосудовна или тросудовна (хемодинамски значајним стенозама сматрамо стенозе које захватају више од 50 % лумена крвног суда).

СИНТАКС I скор, СИНТАКС II скор и клинички СИНТАКС скор су израчунати на основу коронарног ангиограма, при чему је бодована свака стеноза

$\geq 50\%$ на крвном суду дијаметра ≥ 1.5 mm. Користили смо алгоритам доступан на интернету (*SYNTAX website, SXscore algorithm*). Степен тежине болести каротидних артерија процењен је ултразвучним прегледом унутрашње каротидне артерије и то мерењем задебљања интима-медија комплекса (ИМК) (*intima-media thickness, mean*). ИМК је дефинисан као растојање између границе лумен крвног суда- интима и границе између медије и адвентиције крвног суда.

Критеријуми за укључивање у студију:

1) болесници (18 - 80 година) хоспитализовани у Клиници за кардиологију ВМА ради коронарографије, код којих је иницијално урађена неинвазивна дијагностика (ергометрија или фармаколошки добутамин стрес ултразвук срца), оцењени као позитивни за исхемијску болест срца

2) потписан формулар информативног пристанка.

Критеријуми за искључивање из студије:

1) болесници млађи од 18 година

2) болесници од којих се нису могли добити поуздани подаци (особе са значајним когнитивним дефицитом)

3) болесници са хроничним болестима и/или терапијом која може утицати на испитиване параметре

4) анамнеза о претходној болести штитасте жлезде праћене њеном дисфункцијом

5) болести метаболизма као што су фамилијарна хиперлипипропротеинија

6) болести бубрега праћене смањеном реналном функцијом

7) болести јетре

8) аутоимуне болести на имуносупресивној, имуномодулаторној и кортикостероидној терапији

9) малигне болести код којих је спроведена хемиотерапија или радиотерапија

10) нерегулисана артеријска хипертензија (артеријски притисак $> 150/90$ mmHg)

11) болести ендокриног система (хипер или хипокортицизам, феохромоцитом, акромегалија и др.)

12) болесници се акутним коронарним синдромом

13) болесници који су имали инфаркт миокарда

14) болесници који болују од акутних и/или су боловали од хроничних инфективних болести

- 15) труднице
- 16) болесници који нису дали информативни пристанак

У истраживање су укључени само болесници који су имали све укључујуће и ниједан искључујући критеријум.

3.3. Узорковање

Испитаници су подељени у 2 групе:

- 1) Испитивана група: пацијенти код којих је иницијално урађена неинвазивна дијагностика (најчешће обухвата ергометрију или, у мањем броју случајева, фармаколошки добутамин стрес ултразвук срца), оцењени као позитивни за исхемијску болест срца.
- 2) Контролна група: пацијенти без симптома и знакова коронарне артеријске болести.

Током 12 месеци праћења испитаника, прикупљене су информације о нежељеним кардиоваскуларним догађајима (тзв. „*major adverse cardiac events*“ - *MACE*) као и о врсти лечења: медикаментна или реваскуларизациона терапија (перкутана коронарна интервенција или хируршка реваскуларизација).

3.4. Варијабле које су мерене у истраживању

Током истраживања код свих испитаника у групи оболелих одређено је следеће:

1. Основне карактеристике пацијената и клинички параметри на пријему: пол, животна доб, придружене болести (артеријска хипертензија, шећерна болест итд.), телесна маса, телесна висина, индекс телесне масе (БМИ)
2. Ултразвук срца је урађен непосредно пре коронарографије
3. Рендген срца/плућа ради утврђивања присуства консолидације паренхима и излива је урађен непосредно пре коронарографије
4. Коморбидитети (друге акутне и хроничне болести) су утврђени анамнестички
5. Позитивна породична анамнеза за развој кардиоваскуларних болести
6. Примена других лекова

Поред ових података у контролној групи (на почетку праћења) и испитиваној групи (пре коронарографије) одређене су вредности следећих независних варијабли:

1. вредности инфламацијских маркера у серуму (седиментација, леукоцити, фибриноген, ЦРП, интерлеукин б);
2. вредности хомоцистеина, фолне киселине и витамина Б12;
3. вредности маркера ендотелне дисфункције (vW фактор);
4. вредности VIII фактора коагулације;
5. вредности Д димера;
6. вредности маркера фибринолизе (инхибитор активатора плазминогена ПАИ-1);
7. маркера протромбинског стања (ПВ);
8. вредности маркера срчане слабости (НТ-проБНП).

Зависне варијабле су: 1. СИНТАКС скор и модификовани АЦЕФ скор; 2. врста лечења: медикаментна или реваскуларизациона (перкутана коронарна интервенција или хируршка реваскуларизација).

Остале варијабле су: 1. пулс; 2. артеријски притисак - систолни и дијастолни као и средњи артеријски притисак; 3. вредности хематолошких тестова (број еритроцита, леукоцита, тромбоцита, леукоцитарна формула, МСНС, МСН и МСV, хематокрит); 4. вредности биохемијских тестова (гликемија наташте, укупни холестерол, ЛДЛ холестерол, ХДЛ холестерол, триглицериди, аминотрансферазе, лактат дехидрогеназа, краетин киназа, натријум, калијум, мокраћна киселина); 5. индекс атеросклерозе (ЛДЛ холестерол/ХДЛ холестерол); 6. атерогени индекс плазме ($\log(\text{триглицериди}/\text{ХДЛ холестерол})$); 7. вредност биохемијских параметара који показују инсуфицијенцију бубрега (уреа, креатинин); 8. клиренс креатинина одређен применом *CKD-EPI* формуле (16): $(GFR = 141 \times \min(S_{cr} / \kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{cr} / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993 \text{ ж. доб} \times 1.018$ [ако је особа женског пола]) и изражен у ml/min/1,73 m²; 9. конзумирање цигарета (број цигарета дневно у последњих годину дана); 10. уношење алкохола (врста, количина).

Све хематолошке и биохемијске анализе крви и урина урађене су у Институту за биохемију ВМА.

3.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно објављене студије⁹² у којој је праћен прогностички значај имунолошких (IL-6, IL-8, IL-10, CRP) и кардиолошких маркера (НТ-проBNP) на развој компликација код пацијената са КАБ.

За прорачун је коришћен Т-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.8 (бета грешка 0.2) и уз коришћење рачунарског програма GPower 3.0. (18). Узимањем у обзир резултата наведене студије (процент повећења вредности наведених параметара у групи са кардиоваскуларним компликацијама, уз стандардну девијацију мерења параметара) укупна величина узорка је прорачуната на 82 испитаника.

3.6. Статистичка обрада података

Предвиђена статистичка методологија ће обухватити:

- Опис параметара од значаја (фреквенције, проценти, средња вредност, медијана, стандардна девијација (SD), стандардна грешка (SEM) и опсег).
- За испитивање сагласности узорачких расподела са нормалном расподелом коришћен је Kolmogorov-Smirnov тест, док је за испитивање повезаности фактора од значаја између испитиване и контролне групе коришћени су статистички тестови: Pearson, χ^2 test, t-test, ANOVA и други параметарски и /или непараметарски тестови применљиви у зависности од природе и квалитета података.
- За ниво статистички значајности биће усвојена вредност 0.05. У случају вишеструких тестирања над истим сетом података, користиће се Bonfferoni корекција границе статистичке значајности.

За статистичку обраду резултата ће бити коришћен статистички програм SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24.0.

4.0. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Опште карактеристике испитиваних група

У Табели 4.1.-1. дате су основне карактеристике испитиваних параметара у ове две групе испитаника.

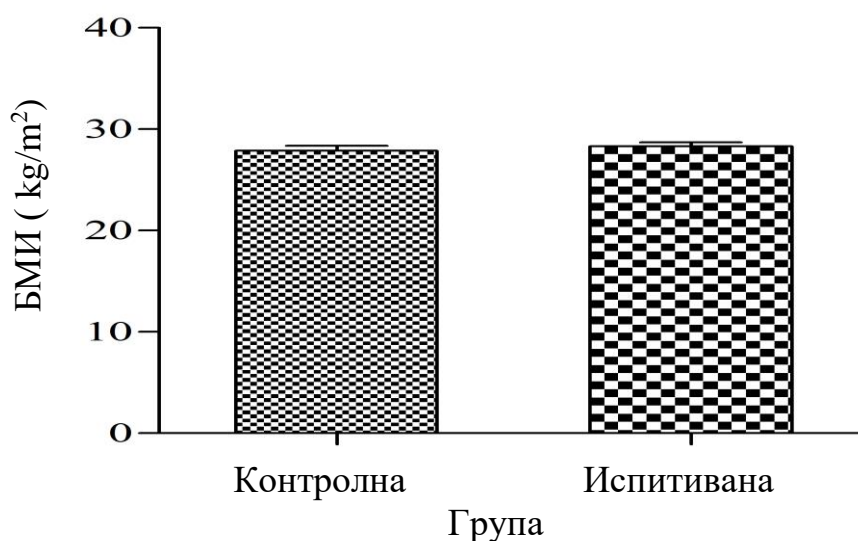
Табела 4.1.-1. Основне карактеристике испитаника и поређење група

Параметар	Група	$x \pm SD$	Медијана (IQR)	p (MW-тест)
Старост	Испитивана	64.89± 8.44	65.5 (11.25)	>0.05
	Контролна	61.39±12.05	64.0 (17.00)	
Године пушачког стажа	Испитивана	26.03±12.24	25 (10.00)	>0.05
	Контролна	26.10±10.17	30 (10.00)	
Гликемија (mmol/L)	Испитивана	6.46±1.98	6.00 (1.69)	>0.05
	Контролна	5.93±1.46	5.40 (1.60)	
Триглицериди (mmol/L)	Испитивана	1.88±1.12	1.68 (0.81)	>0.05
	Контролна	1.63±0.74	1.50 (0.86)	
Холестерол (mmol/L)	Испитивана	5.08±1.22	5.02 (1.80)	>0.05
	Контролна	5.15±0.90	5.20 (0.95)	
ХДЛ холестерол (mmol/L)	Испитивана	1.16±0.27	1.14 (0.35)	0.018
	Контролна	1.30±0.32	1.25 (0.40)	
ЛДЛ холестерол (mmol/L)	Испитивана	3.08±1.02	3.10 (0.83)	>0.05
	Контролна	3.10±0.83	3.12 (1.16)	
Индекс атеросклерозе	Испитивана	2.74±1.01	2.73 (1.34)	>0.05
	Контролна	2.52±0.81	2.52 (1.06)	
Атерогени индекс плазме	Испитивана	0.17±0.24	0.17 (0.27)	0.026
	Контролна	0.07±0.24	0.05 (0.31)	
БМИ (kg/m ²)	Испитивана	28.32±3.70	28.07 (4.24)	>0.05
	Контролна	27.84±3.22	27.70 (4.15)	
Креатинин (μmol/L)	Испитивана	84.58±31.50	77.50 (19.25)	>0.05
	Контролна	80.90±22.28	78.80 (20.50)	
Клиренс креатинина (ml/min)	Испитивана	81.61±18.93	86.65 (23.55)	>0.05
	Контролна	84.18±19.09	87.60 (24.75)	
Ејекциона фракција леве коморе (%)	Испитивана	58.35±5.06	60 (5.00)	0.002
	Контролна	61.27±4.09	60 (5.00)	
Енд- дијастолни дијаметар (mm)	Испитивана	53.16±4.58	54 (7.00)	0.004
	Контролна	50.37±5.89	49 (9.50)	
Енд- систолни дијаметар (mm)	Испитивана	34.11±4.55	35 (6.00)	0.010
	Контролна	32.24±3.79	32 (4.50)	
Дијаметар леве преткоморе (mm)	Испитивана	39.73±4.81	40 (4.00)	0.025
	Контролна	38.05±4.67	38 (5.50)	

Испитивањем су биле обухваћене две групе: испитивана група (82 испитаника) и контролна група у којој је био 41 испитаник. Полна дистрибуција била је приближно једнака у обе групе, код оболелих је однос женских према мушким пацијентима био

23% према 77% (19/63), док је у контролној групи тај однос био 24% према 76% (10/31). Као што се из Табеле 4.1.-1. види, групе су биле хомогене по полу, старости, индексу телесне масе (БМИ), бубрежној функцији исказаној преко концентрације серумског креатинина и стопи гломерулске филтрације. Није било значајне разлике у концентрацијама у вредностима гликемије, триглицерида, укупног и ЛДЛ холестерола, као и индексу атеросклерозе. Такође, није било разлике у вредностима витамина Б12. Болесници са доказаном КАБ су имали ниже вредности ХДЛ холестерола, више вредности атерогеног индекса плазме, нижу ејекциону фракцију леве коморе, већи енд-дијастолни и енд-сistolни дијаметар леве коморе и већи дијаметар леве преткоморе.

У групи оболелих, од 82 испитаника њих 13 (16%) су били нормално ухрањени (БМИ 18.5-24.9 kg/m²), 47 (57%) су имали прекомерну телесну масу (БМИ 25-29.9 kg/m²), а 22 (27%) су били гојазни (БМИ > 30 kg/m²). Најнижа вредност БМИ износила је 19.72, највиша 40.76, док је средња вредност БМИ износила 28.32 kg/m². У контролној групи од укупно 41 испитаника, 7 (17%) су били нормално ухрањени, 25 (61%) су имали прекомерну телесну масу, а њих 9 (22%) су били гојазни. Најнижа вредност БМИ износила је 21.48, највиша 35.80, док је средња вредност БМИ износила 27.84 kg/m². Резултати су приказани графички као средња вредност ± стандардна грешка (X±SEM), а вредности су износиле за контролну групу 27.84±0.50, а за испитивану групу 28.32±0.41 (Графикон 4.1.-1.).



Графикон 4.1.-1. Просечне вредности БМИ у контролној и испитиваној групи.

У групи оболелих испитивано је постојање традиционалних фактора ризика за настанак исхемијске болести срца: гојазност, физичка неактивност, постојање дијабетеса, повишене вредности липида у крви, позитивна породична анамнеза за кардиоваскуларне болести (КВ), пушење и артеријска хипертензија, а добијени дескриптивни подаци су приказани у Табели 4.1.-2.

Табела 4.1.-2. Дескриптивни подаци испитиваних фактора ризика за настанак исхемијске болести срца у групи оболелих (n=82)

Фактори ризика	Присутан	Одсутан
	N (%)	N (%)
Гојазност (БМИ)	70 (84.2%)	12 (15.8%)
Физичка неактивност	55 (67.1%)	27 (32.9%)
Дијабетес	27 (32.9%)	55 (67.1%)
Хиперлипидемија	60 (73.2%)	22 (26.8%)
Хередитет за КВ болести	60 (73.2%)	22 (26.8%)
Пушење	56 (68.3%)	26 (31.7%)
Артеријска хипертензија	77 (93.9%)	5 (6.1%)

Упоређивањем података о физичкој активности (према садашњим препорукама – минимално 60 мин. у току дана) између групе оболелих и контролне групе, није утврђена статистички значајна разлика (Пеарсон χ^2 , $p=0.504$).

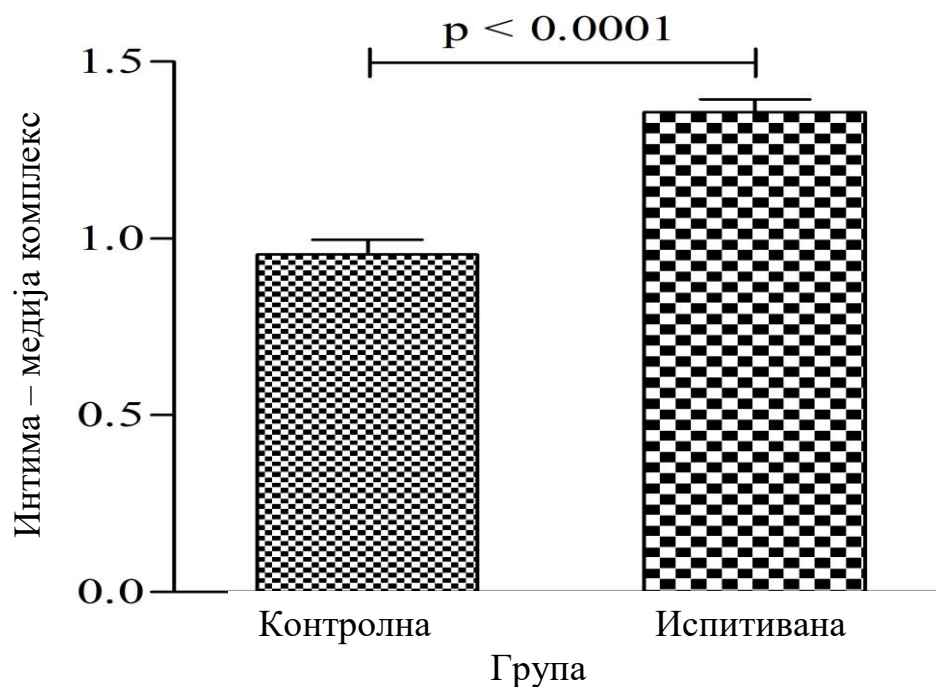
4.2. Поређење вредности интима-медија комплекса између испитиваних група

Упоређивањем вредности интима медија комплекса (ИМК) између групе оболелих и контролне групе, утврђена је значајна разлика.

Резултати су табеларно приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$) и графички као средња вредност \pm стандардна грешка ($X \pm SEM$), а статистичка значајност је добијена применом Mann Whitney теста. Резултати су приказани у Табели 4.2.-1. и графички (Графикон 4.2.-1.).

Табела 4.2.-1. Вредности интима-медија комплекса (ИМК) код истраживаних група

Интима-медија комплекс	Група	Број	X±SD	Медијана (IQR)	p (MW тест)
	Испитивана	82	1.36±0.34	1.30 (0.40)	
Контролна	41	0.95±0.27	0.90 (0.45)		



Слика 4.2.-1. Просечне вредности ИМК у испитиваној и контролној групи

4.3. Поређење степена стенозе унутрашње каротидне артерије између испитиваних група

Упоређивањем резултата о степену стенозе унутрашње каротидне артерије између групе оболелих и контролне групе применом Mann Whitney теста, нађена је статистички значајна разлика.

Табела 4.3.-1. Процент стенозе унутрашње каротидне артерије код истраживаних група

Стеноза унутрашње каротидне арт.	Група	Број	x±SD	Медијана (IQR)	p (MW тест)
	Испитивана	82	24.17±0.00	29.14 (0.00)	
Контролна	41	8.05±0.00	16.62(0.00)		

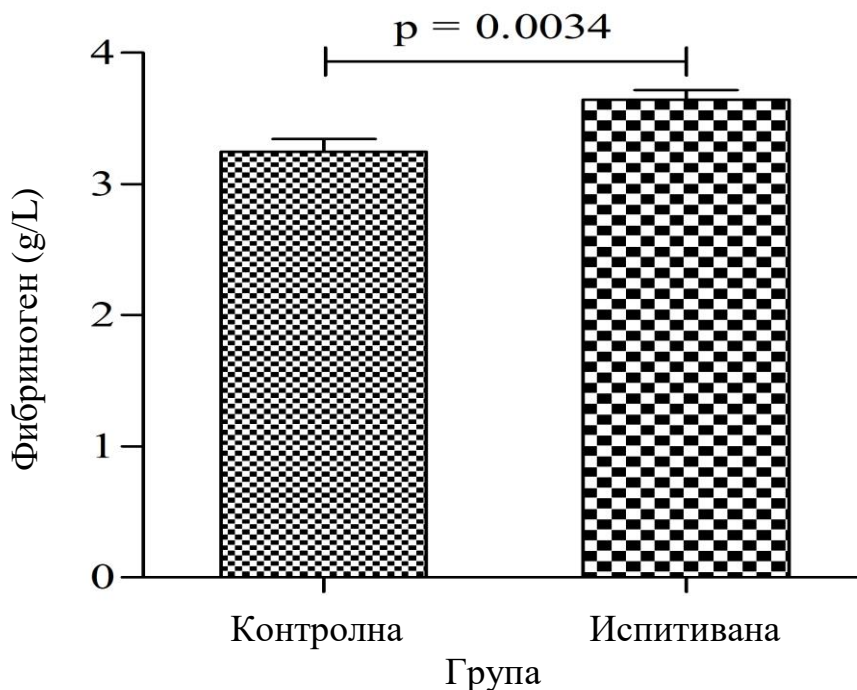
4.4. Поређење вредности испитиваних параметара

За наше истраживање од значаја је било поређење параметара као што су: фибриноген, ЦРП, леукоцити, СЕ, ИЛ-6, хомоцистеин, фолна киселина, витамин Б12, ПАИ-1, ХДЛ холестерол, мокраћна киселина, атерогени индекс плазме, НТ- пробНП, vW фактор, VIII фактор коагулације, Д димер, АПТВ, протромбинско време, а добијене вредности ових параметара приказане су у Табели 4.4.-1.

Табела 4.4.-1. Вредности испитиваних параметара у обе групе

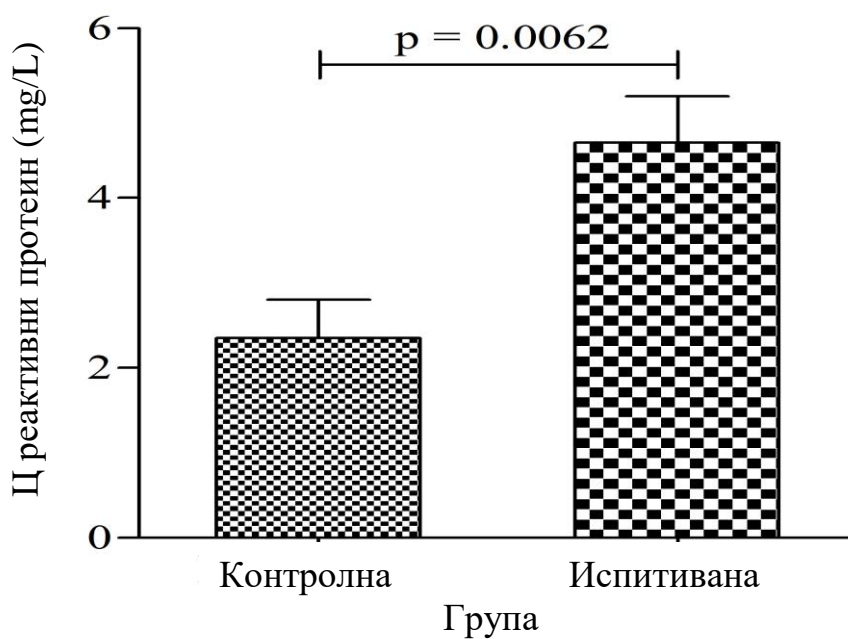
Параметар	Група	Број	$x \pm SD$	Медијана (IQR)	р (MW-тест)
Фибриноген (g/L)	Испитивана	82	3.64±0.66	3.50 (1.00)	0.003
	Контролна	41	3.24±0.62	3.30 (0.70)	
ЦРП (mg/L)	Испитивана	82	4.65 ±4.92	3.13 (5.67)	0.006
	Контролна	39	2.35 ±2.86	1.53 (1.69)	
Леукоцити ($10^9/L$)	Испитивана	82	7.11±1.47	7.01 (2.17)	0.008
	Контролна	41	6.30±1.81	5.96 (2.35)	
СЕ (mm/h)	Испитивана	82	27.48±19.41	21.50 (25.80)	0.000
	Контролна	41	14.56± 9.45	11.00 (9.00)	
ИЛ-6 (pg/ml)	Испитивана	80	4.21±2.54	3.16 (3.64)	0.002
	Контролна	40	2.74±1.69	2.36 (2.62)	
Хомоцистеин ($\mu\text{mol/L}$)	Испитивана	82	12.46±4.54	11.30 (6.00)	0.000
	Контролна	41	9.18±2.21	8.86 (3.40)	
Фолна киселина (nmol/L)	Испитивана	79	14.09±9.42	13.65 (13.60)	0.006
	Контролна	40	18.56±8.69	19.29 (11.18)	
Витамин Б12 (pmol/L)	Испитивана	82	234±136	196 (144.50)	>0.05
	Контролна	41	215± 91	207 (146.50)	
ПАИ-1 (IU)	Испитивана	82	2.03±0.71	1.90 (0.80)	0.046
	Контролна	41	1.78±0.57	1.70 (0.80)	
ХДЛ холестерол (mmol/l)	Испитивана	82	1.16±0.27	1.14 (0.35)	0.018
	Контролна	41	1.30±0.32	1.25 (0.40)	
Мокраћна киселина ($\mu\text{mol/L}$)	Испитивана	81	345±92	337 (132.00)	0.014
	Контролна	41	304±74	299 (104.50)	
Атерогени индекс плазме	Испитивана	82	0.16±0.24	0.17 (0.27)	0.026
	Контролна	41	0.07±0.24	0.05 (0.31)	
НТ- пробНП (pmol/L)	Испитивана	82	75±240	18.36 (32.09)	0.031
	Контролна	41	22± 28	10.16 (24.20)	
фон Вилебрандов Фактор	Испитивана	82	1.33±0.67	1.23 (1.00)	>0.05
	Контролна	41	1.29±0.52	1.16 (0.66)	
VIII фактор	Испитивана	82	2.42±0.82	2.38 (0.98)	>0.05
	Контролна	41	2.43±0.74	2.38 (1.26)	
Д димер (mg/L)	Испитивана	82	0.85±1.02	0.54 (0.58)	>0.05
	Контролна	41	0.87±0.88	0.53 (0.85)	
АПТВ (sec)	Испитивана	82	34.71±11.11	31.67 (6.56)	>0.05
	Контролна	41	34.40± 7.89	32.43 (7.47)	
Протромбинско време	Испитивана	82	1.05±0.15	1.04 (0.09)	>0.05
	Контролна	41	1.04±0.09	1.02 (0.08)	

Поређењем параметара инфламације између група добили смо статистички значајне разлике у вредностима фибриногена, а резултати су приказани на Графикону број 4.4.-1.



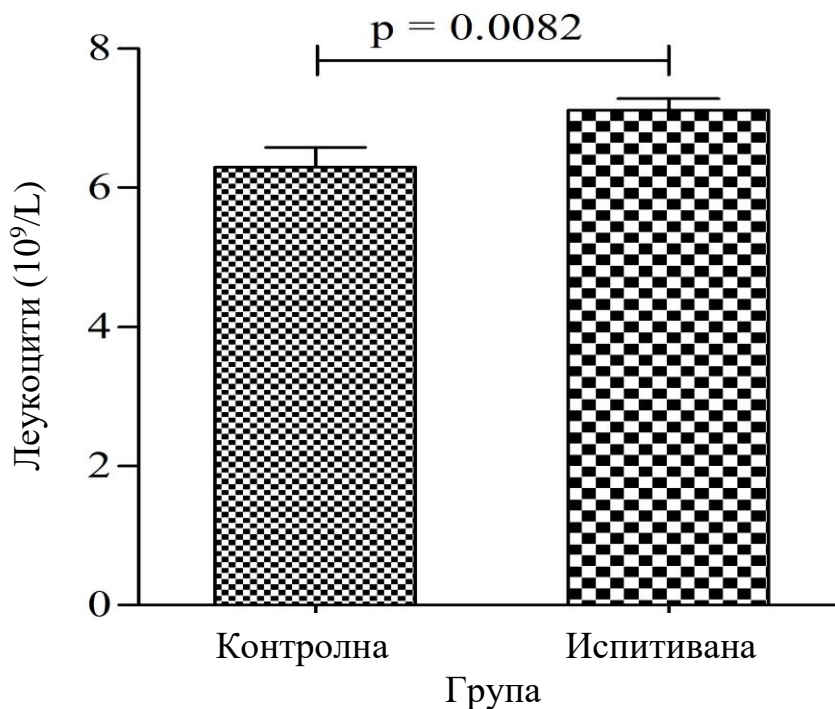
Гафикон 4.4.-1. Просечне вредности фибриногена у обе групе

Када су у питању вредности Ц реактивног протеина, у групи оболелих је средња вредност износила ($X \pm SEM$) 4.65 ± 0.55 mg/L, а у контролној групи ($X \pm SEM$) 2.35 ± 0.45 mg/L. Применом Mann Whitney теста при обради резултата нађена је статистички значајна разлика између поређених група $p < 0.006$, а резултати су приказани на Графикону 4.4.-2.



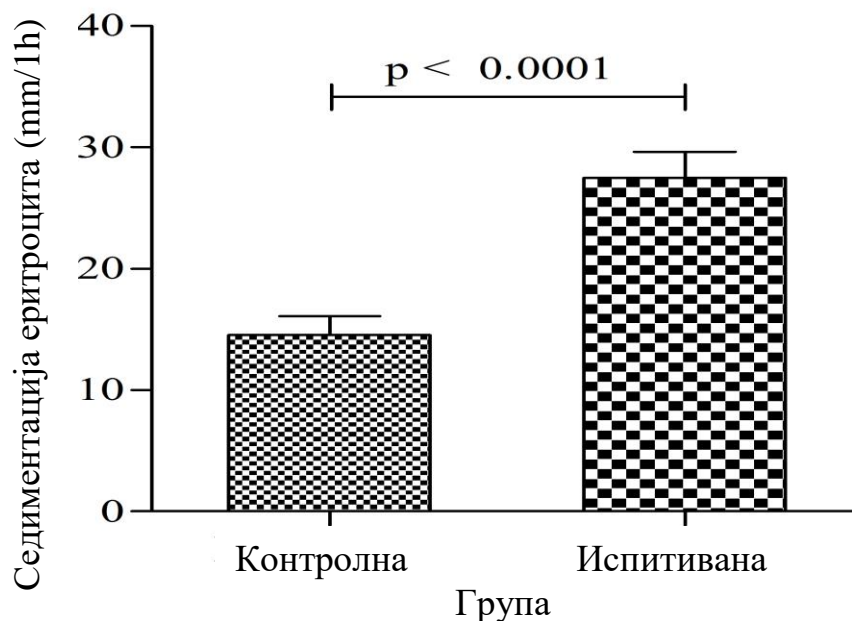
Графикон 4.4.-2. Просечне вредности Ц реактивног протеина у обе групе

Вредности броја леукоцита у обе групе су приказане на Графикону 4.4.-3.



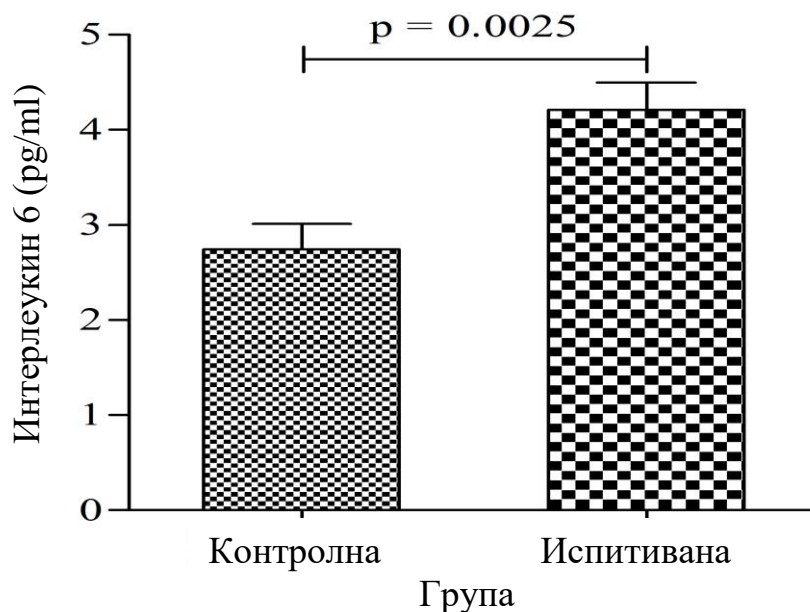
Графикон 4.4.-3. Просечне вредности леукоцита у обе групе

Анализом вредности седиментације која је у групи оболелих износила 27.48 ± 2.17 mm/h, а у контролној групи 14.56 ± 1.51 mm/h ($X \pm SEM$) нађена је статистички значајна разлика, $p < 0.0001$, а добијене вредности су приказане на Графикону 4.4.-4.



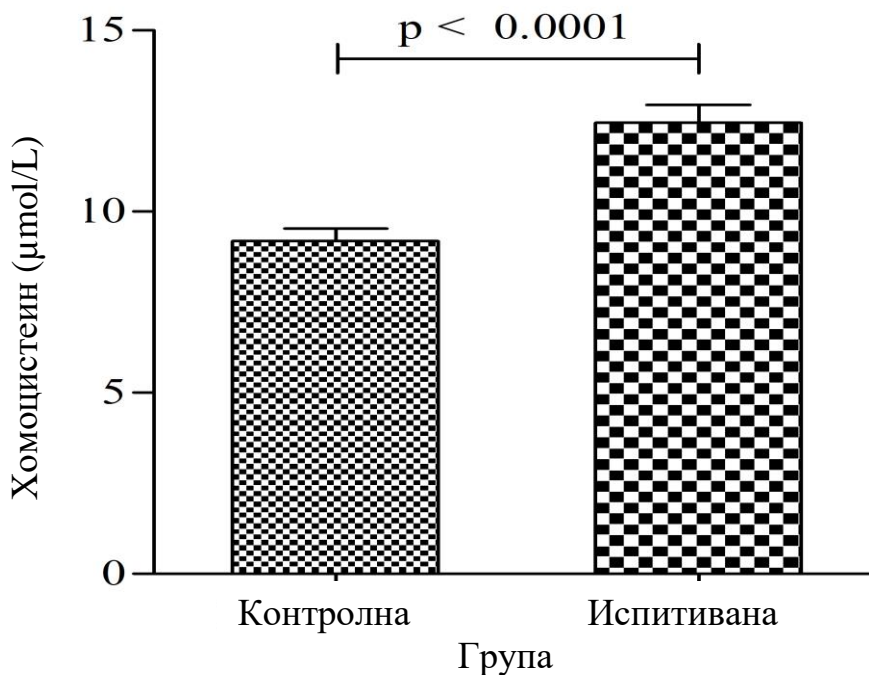
Графикон 4.4.-4. Просечне вредности седиментације у обе групе

Вредности ИЛ-6 и њихов однос у обе групе испитаника приказане су графички 4.4.-5.



Графикон 4.4.-5. Просечне вредности ИЛ 6 у обе групе

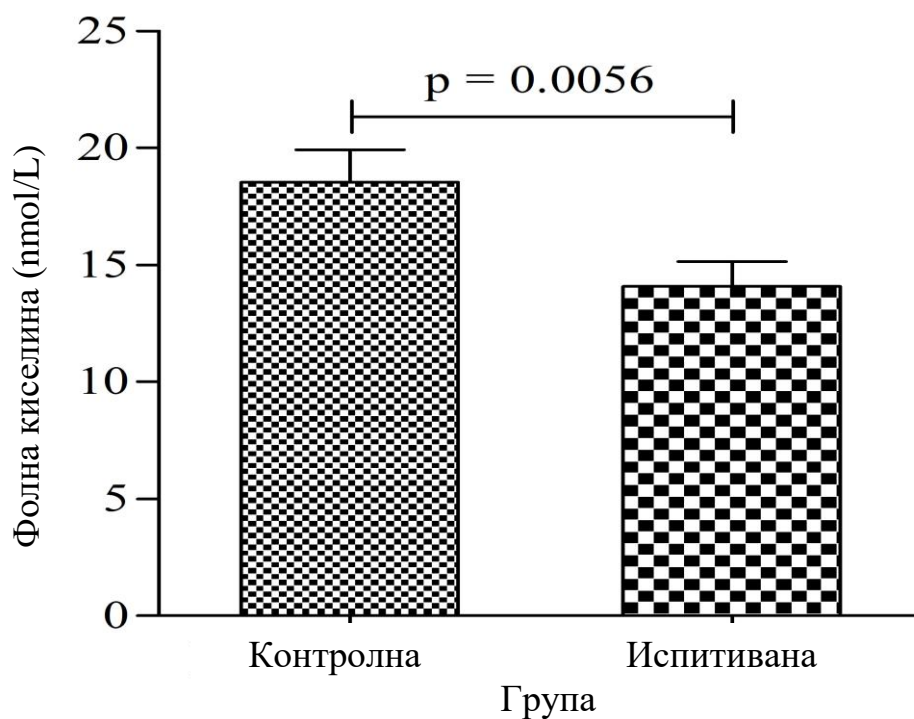
Средње вредности хомоцистеина у испитиваној групи су износиле $12.46 \pm 0.50 \mu\text{mol/L}$ ($X \pm \text{SEM}$), док су у контролној групи износиле $9.18 \pm 0.35 \mu\text{mol/L}$. Статистичком обрадом података нађена је значајна разлика између испитиваних група, а добијени резултати су приказани на Графикону број 4.4.-6.



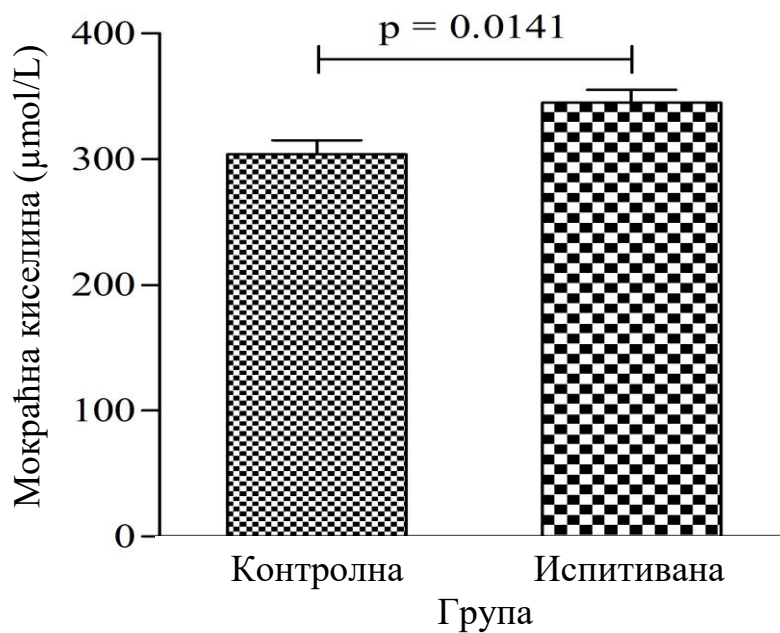
Графикон 4.4.-6. Просечне вредности хомоцистеина у обе групе

Када се анализирају средње вредности фолне киселине у групи оболелих чија је вредност износила $14.09 \pm 1.06 \text{ nmol/L}$ ($X \pm \text{SEM}$), и у контролној групи где је средња вредност била $18.56 \pm 1.37 \text{ nmol/L}$, а применом Mann Whitney теста и анализом резултата добијена је статистички значајна разлика ($p < 0.0056$). Резултати су приказани графички (Графикон 4.4.-7.).

Статистички значајна разлика је нађена и анализом резултата добијених мерењем вредности мокраћне киселине у обе групе испитаника ($p < 0.0141$), а добијени резултати су приказани на Графикону 4.4.-8.



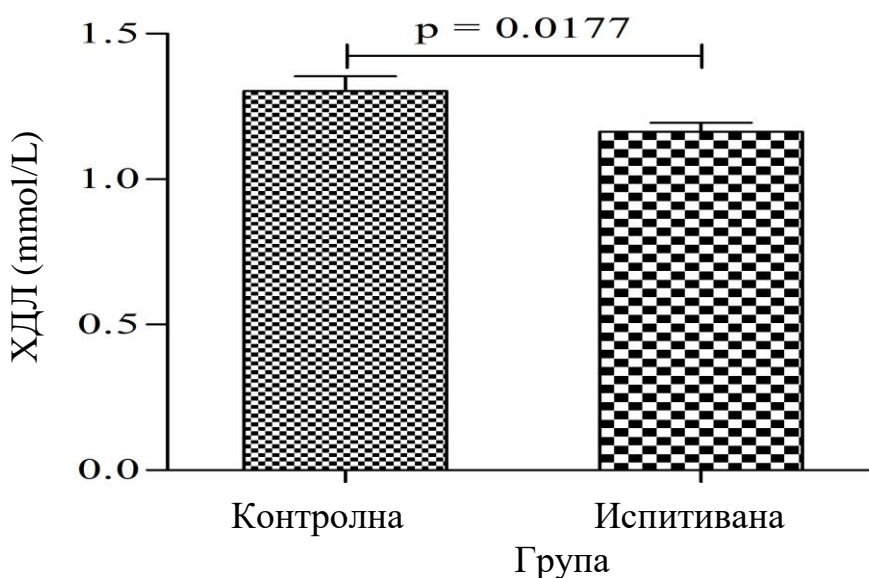
Графикон 4.4.-7. Просечне вредности фолне киселине у обе групе



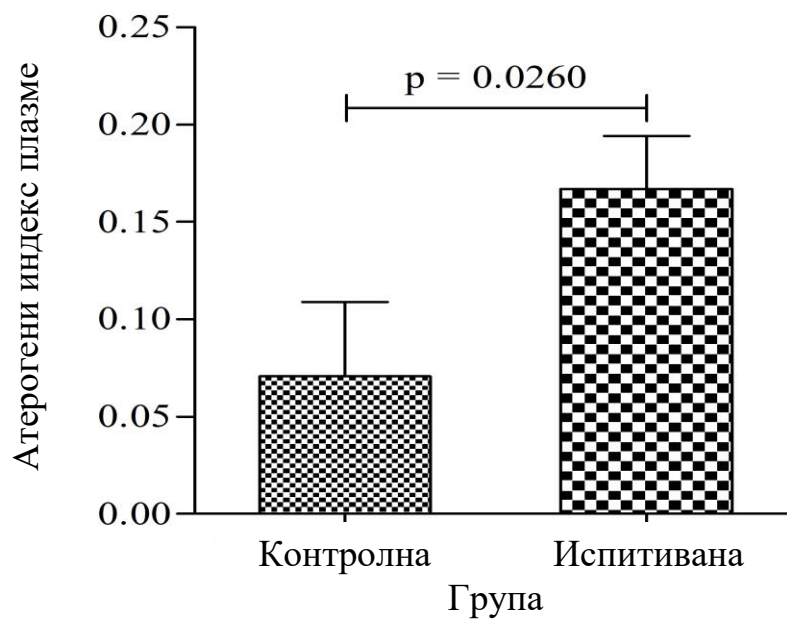
Графикон 4.4.-8. Просечне вредности мокраћне киселине у обе групе

Анализом вредности ХДЛ холестерола, атерогеног индекса плазме и ПАИ-1 нађене су статистички значајне разлике у добијеним резултатима, а вредности су приказане графички на Графиконима 4.4.-9 за ХДЛ холестерол; 4.4.-10 за атерогени индекс плазме, и 4.4.-11 за ПАИ-1.

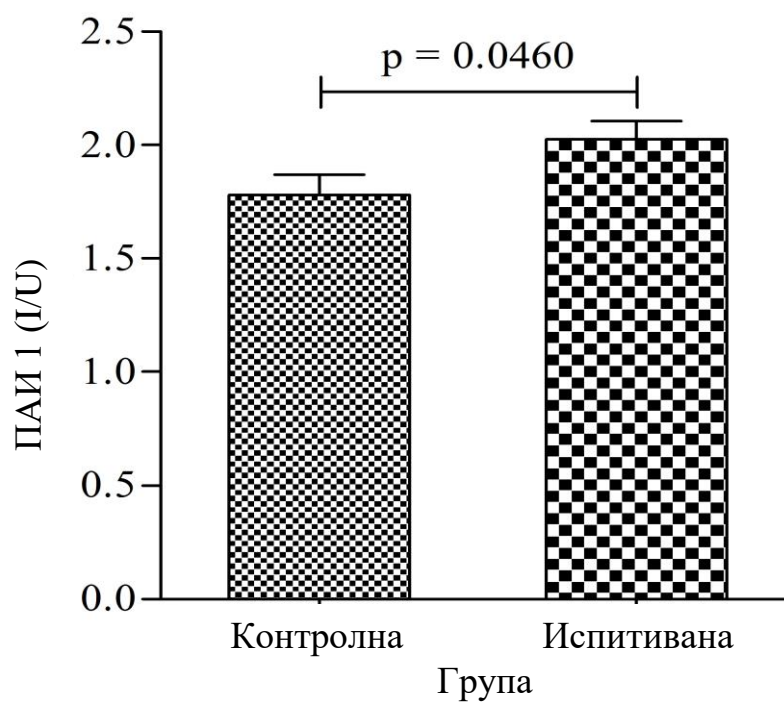
Није утврђена статистички значајна разлика у вредностима фон Вилебрандовог фактора, VIII фактора коагулације, Д димера, АПТВ и протромбинског времена између групе оболелих и контролне групе.



Графикон 4.4.-9. Просечне вредности ХДЛ холестерола у обе групе



Графикон 4.4.-10. Просечне вредности атерогеног индекса плазме у обе групе



Графикон 4.4.-11. Просечне вредности ПАИ-1 у обе групе

4.5. Повезаност испитиваних параметара и СИНТАКС I скорa

Групу оболелих (укупно 82) смо поделили у три подгрупе у зависности од степена тежине КАБ, према СИНТАКС I скору (СС):

I подгрупа (низак СС) < 22	42 испитаника
II подгрупа (интермедијални СС 23- 32)	20 испитаника
III подгрупа (висок СС) > 33	20 испитаника

Основне демографске и клиничке карактеристике испитаника приказали смо у табели 4.5.-1. Поређењем традиционалних фактора ризика за настанак КВ болести, нађена је значајна разлика у погледу пушења, физичке активности, вредности дијастолног притиска, као и вредности креатинина у крви (али не и клиренса креатинина).

Табела 4.5.-1. Основне карактеристике испитаника према СИНТАКС I скору

Параметар		Група (СИНТАКС I скор)			p (тест)
		I (<22)	II (23-32)	III (>33)	
Пол	жене (%)	9 (21.4)	3 (15.0)	7 (35.0)	>0.05 (χ^2)
	мушкарци (%)	33 (78.6)	17 (85.0)	13 (65.0)	
Старост	сред.вредност (SD)	63.62 (7.91)	65.35 (8.93)	67.05 (8.95)	>0.05 (χ^2) (KW)
	медијана бр (IQR)	64.50 (10.75)	68.50 (15.25)	69.50 (11.50)	
Пушење	(%)	32 (76.2)	15 (75.0)	9 (45.0)	0.036 (χ^2)
Хипертензија	(%)	41 (97.6)	17 (85.0)	19 (95.0)	>0.05 (χ^2)
Породична историја	(%)	30 (71.4)	15 (75.0)	15 (75.0)	>0.05 (χ^2)
Дијабетес	(%)	13 (31.0)	5 (25.0)	9 (45.0)	>0.05 (χ^2)
Физичка активност	(%)	17 (40.5)	8 (40.0)	2 (10.0)	0.043 (KW)
Гликемија (<i>mmol/L</i>)	сред.вредност (SD)	6.31 (1.59)	5.84 (1.31)	7.37 (2.88)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	6.00 (2.25)	5.50 (1.65)	6.55 (2.97)	
Триглицериди (<i>mmol/L</i>)	сред.вредност (SD)	2.01 (1.07)	1.93 (1.54)	1.54 (0.56)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	1.74 (1.13)	1.44 (0.80)	1.59 (0.81)	
Холестерол (<i>mmol/L</i>)	сред.вредност (SD)	5.28 (1.31)	4.94 (0.98)	4.81 (2.25)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	5.25 (1.86)	4.73 (1.88)	4.93 (2.25)	
ХДЛ холестерол (<i>mmol/L</i>)	сред.вредност (SD)	1.15 (0.26)	1.21 (0.30)	1.16 (0.25)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	1.15 (0.33)	1.21 (0.37)	1.08 (0.26)	
ЛДЛ холестерол (<i>mmol/L</i>)	сред.вредност (SD)	3.21 (1.13)	2.84 (0.74)	3.03 (1.00)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	3.21 (1.68)	2.69 (0.77)	3.05 (1.64)	
Атерогени индекс плазме	сред.вредност (SD)	0.21 (0.24)	0.14 (0.28)	0.11 (0.20)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	0.21 (0.30)	0.17 (0.35)	0.12 (0.32)	
БМИ (<i>kg/m²</i>)	сред.вредност (SD)	28.87 (3.94)	27.47 (3.19)	28.01 (2.99)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	28.40 (4.59)	27.30 (4.74)	27.58 (5.08)	
Клиренс креатинина (<i>ml/min</i>)	сред.вредност (SD)	85.74 (16.98)	77.99 (18.72)	75.56 (21.84)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	88.90 (18.15)	82.20 (27.60)	82.95 (29.87)	
Креатинин (<i>μmol/L</i>)	сред.вредност (SD)	80.79 (30.24)	87.60 (18.09)	89.55 (43.16)	0.031 (KW)
	медијана (IQR)	73.50 (16.75)	87.50 (20.25)	83.00 (22.50)	
Мокраћна киселина (<i>μmol/L</i>)	сред.вредност (SD)	344 (90)	240 (89)	364 (101)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	340 (117)	319 (130)	361 (117)	
Систолни притисак (<i>mmHg</i>)	сред.вредност (SD)	138 (19)	134 (17)	139 (21)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	135 (30)	135 (20)	135 (35)	
Дијастолни притисак (<i>mmHg</i>)	сред.вредност (SD)	83 (9)	84 (8)	75 (8)	0.004 (KW)
	медијана (IQR)	80 (10)	80 (10)	75 (10)	
Ејекциона фракција ЛК (%)	сред.вредност (SD)	59.33 (4.11)	56.20 (7.20)	58.45 (3.71)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	60.00 (6.25)	59.50 (8.75)	60.00 (5.00)	
Енд-дијастолни дијаметар (<i>mm</i>)	сред.вредност (SD)	53.29 (4.57)	54.20 (3.20)	51.85 (5.57)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	53.00 (7.00)	54.00 (3.75)	54.00 (10.50)	
Енд-систолни дијаметар (<i>mm</i>)	сред.вредност (SD)	33.62 (4.69)	36.15 (2.89)	33.10 (5.15)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	34.00 (7.00)	36.00 (4.50)	33.50 (6.75)	

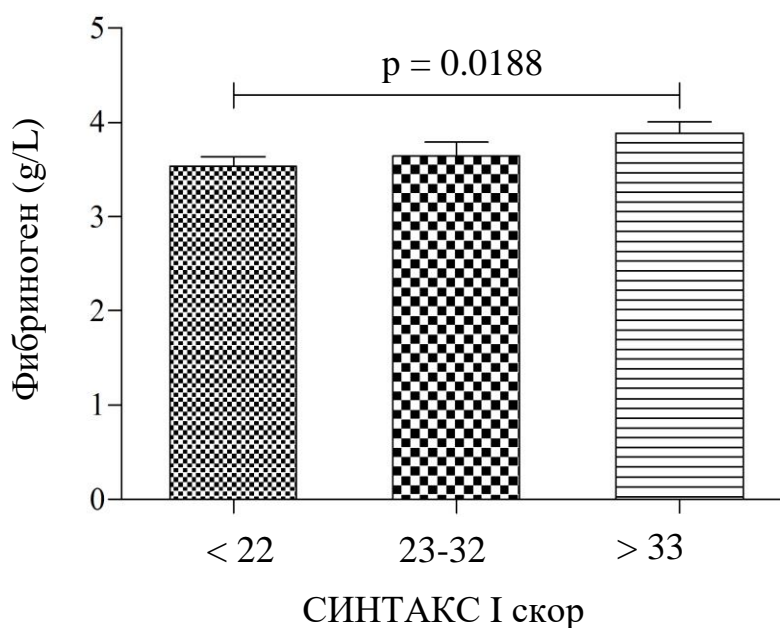
У Табели 4.5.-2. приказане су средње вредности испитиваних параметара са СД, медијаном и опсегом. Упоређивањем испитиваних параметара између група подељених према СИНТАКС I скору нађена је значајна разлика у концентрацијама фибриногена, Ц реактивног протеина, хомоцистеина, фон Вилебрандовога фактора и

VIII фактора коагулације (Kruskal Willisov test). Болесници са вредностима СИНТАКС I скара већим од 33 имали су више концентрације поменутих параметара у односу на испитанике из прве две групе.

Табела 4.5.-2. Вредности испитиваних параметара и анализа значајности разлика у групама подељених према СИНТАКС I скару

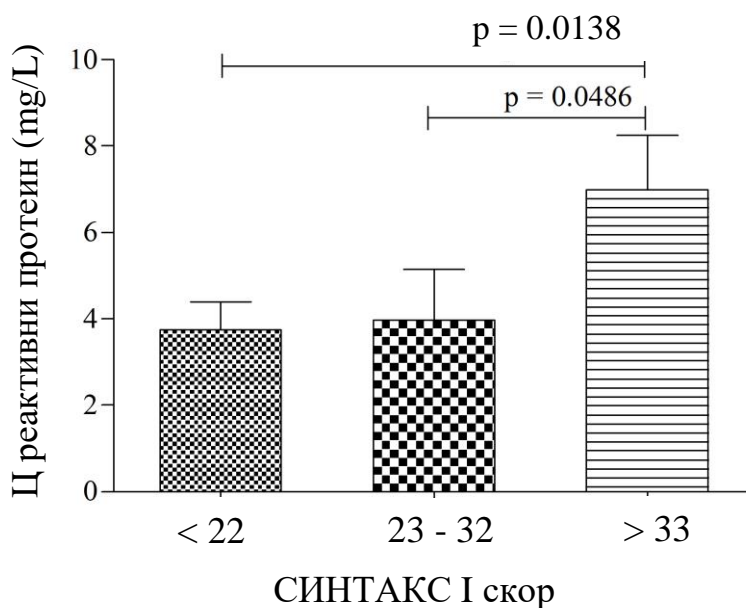
Параметар		Група (СИНТАКС I скор)			p (тест)
		I (<22)	II (23-32)	III (>33)	
Леукоцити (10 ⁹ /L)	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	6.91 (1.25) 6.87 (1.83)	7.35 (1.68) 7.06 (2.04)	7.31 (1.69) 7.38 (2.62)	>0.05 (KW)
СЕ (mm/h)	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	24.25 (15.18) 19.50 (27.80)	29.25 (23.25) 18.50 (33.00)	32.15 (22.45) 26.00 (27.30)	>0.05 (KW)
ЦРП (mg/L)	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	3.75 (4.10) 2.64 (4.57)	3.82 (4.86) 1.75 (3.55)	7.28 (5.75) 6.04 (8.83)	0.013 (KW)
фибриноген (g/L)	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	3.53 (0.70) 3.35 (0.93)	3.59 (0.62) 3.40 (0.97)	3.93 (0.56) 3.80 (0.73)	0.018 (KW)
ИЛ-6 (pg/ml)	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	3.61 (2.05) 2.61 (2.70)	4.61 (2.69) 3.77 (4.51)	5.03 (3.06) 4.60 (3.82)	>0.05 (KW)
Хомоцистеин (μmol/L)	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	11.21 (3.78) 10.07 (4.83)	13.66 (4.61) 12.00 (7.98)	13.87 (5.34) 12.74 (6.47)	0.019 (KW)
Фолна киселина (nmol/L)	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	15.62 (8.93) 14.83 (12.86)	12.13 (11.07) 8.90 (15.27)	12.79 (8.39) 14.46 (13.40)	>0.05 (KW)
Витамин Б12 (pmol/L)	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	258 (137) 220 (160)	230 (158) 187 (118)	191 (100) 173 (67)	>0.05 (KW)
фон Вилебранд фактор	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	1.16 (0.59) 0.97 (0.77)	1.52 (0.62) 1.47 (1.02)	1.49 (0.80) 1.68 (1.21)	0.040 (KW)
VIII фактор	сред.вредност (SD) медијана бр (IQR)	2.25 (0.75) 2.10 (0.91)	2.21 (0.53) 2.32 (0.88)	2.97 (0.95) 2.95 (1.81)	0.009 (KW)
D димер (mg/L)	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	0.74 (0.71) 0.58 (0.51)	1.28 (1.67) 0.45 (1.11)	0.68 (0.53) 0.53 (0.31)	>0.05 (KW)
ПАИ-1 (IU)	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	2.08 (0.84) 1.90 (1.25)	2.02 (0.51) 1.95 (0.57)	1.92 (0.61) 2.05 (0.67)	>0.05 (KW)
Протромбинско време	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	1.06 (0.13) 1.05 (0.08)	1.04 (0.04) 1.03 (0.09)	1.06 (0.19) 1.00 (0.13)	>0.05 (KW)
АПТВ (sec)	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	33.24 (6.22) 31.78 (6.78)	33.84 (8.62) 30.97 (4.27)	38.67 (18.31) 33.43 (10.05)	>0.05 (KW)
НТ-проБНП (pmol/L)	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	22 (20) 13 (23)	145 (357) 21 (85)	117 (332) 38 (61)	>0.05 (KW)
Интима медија комплекс	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	1.23 (0.27) 1.30 (0.40)	1.56 (0.43) 1.50 (0.73)	1.43 (0.21) 1.40 (0.28)	0.000 (KW)
Стеноза унутрашње КА	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	13.90 (24.69) 0.00 (35.75)	24.90 (29.16) 0.00 (50.00)	45.00 (27.62) 50.00 (35.00)	0.000 (KW)
Број болесних корон. артерија	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	1.67 (0.79) 2.00 (1.00)	2.65 (0.59) 3.00 (1.00)	2.95 (0.22) 3.00 (0.00)	0.004 (KW)
Број лечених лезија кор. арт.	сред.вредност (SD) медијана (IQR)	1.54 (1.52) 1.00 (2.00)	3.35 (1.67) 3.00 (2.00)	4.05 (1.50) 4.00 (2.00)	0.000 (KW)
Предња десц. артерија	(%)	19.00 (45.24)	19.00 (95.00)	18 (90.00)	0.000 (χ ²)
Артерија циркумфлекса	(%)	12.00 (28.57)	10.00 (50.00)	10 (50.00)	>0.05 (χ ²)
Десна корон. артерија	(%)	20.00 (47.62)	16.00 (80.00)	15.00 (75.00)	0.019 (χ ²)

Поређењем вредности фибриногена између група испитаника, анализираних према СИНТАКС I скору добијена је статистички значајна разлика. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна грешка ($X \pm SEM$), за прву групу СИНТАКС I скорa, са ниским СИНТАКС I скором < 22 (3.53 ± 0.107 g/L), за другу подгрупу где је вредност СИНТАКС I скорa 23-32 (3.59 ± 0.144 g/L) и за трећу групу где је СИНТАКС I скор > 33 (3.93 ± 0.122 g/L), на Графикону број 4.5.-1.



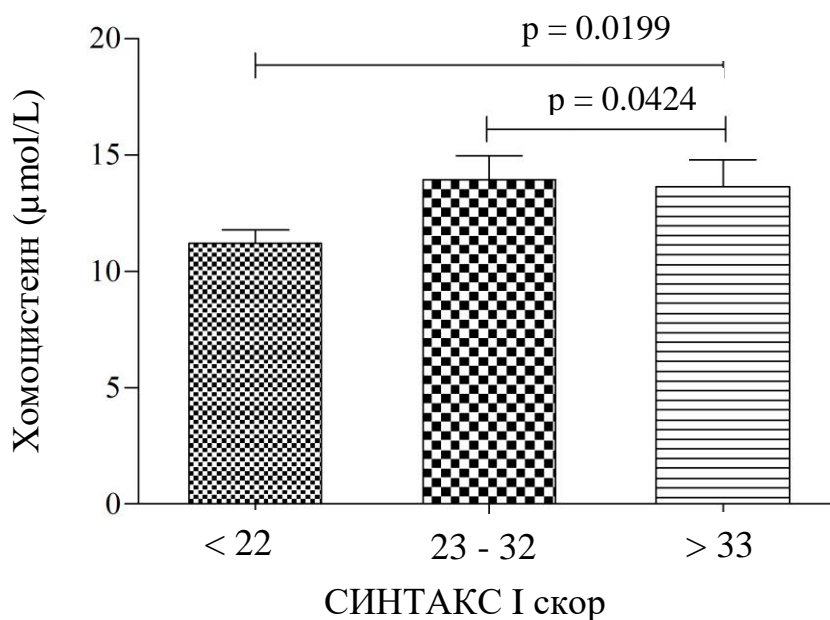
Графикон 4.5.-1. Вредности фибриногена према СИНТАКС I скору

Сличне вредности су добијене и поређењем Ц реактивног протеина, а резултати су приказани на Графикону 4.5.-2.



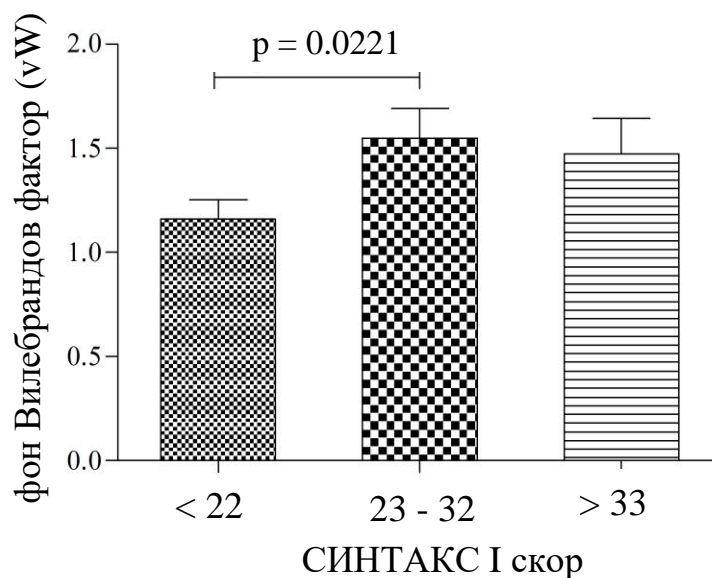
Графикон 4.5.-2. Вредности Ц реактивног протеина према СИНТАКС I скору

Резултати нашег истраживања показали су позитивну корелацију између вредности хомоцистеина и степена тежине КАБ према СИНТАКС I скору. У првој групи су вредности хомоцистеина износиле ($X \pm SEM$), $11.21 \pm 0.58 \mu\text{mol/L}$, у другој групи $13.66 \pm 1.05 \mu\text{mol/L}$, а у трећој $13.87 \pm 1.16 \mu\text{mol/L}$ (Kruskal Wallis test, $p = 0.019$).



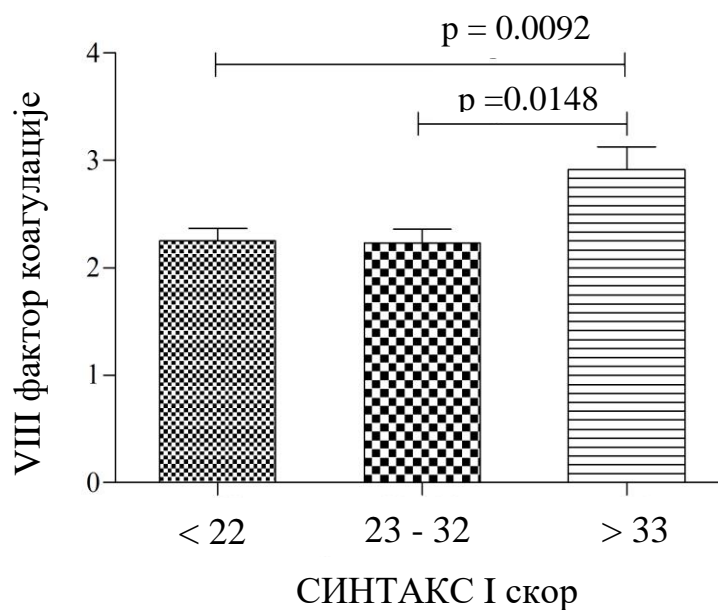
Графикон 4.5.-3. Просечне вредности хомоцистеина према СИНТАКС I скору

Поређењем вредности фон Вилебрандовога фактора (vW) између све три групе испитаника нађене су статистички значајне разлике (Графикон 4.5.-4.).



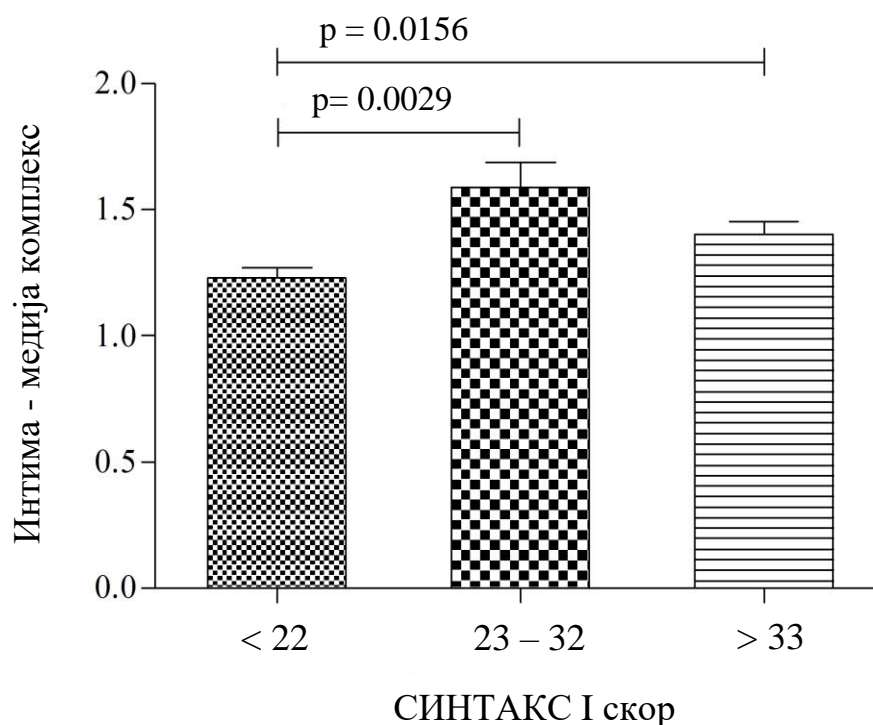
Графикон 4.5.-4. Просечне вредности фон Вилебрандовога фактора (vW) према СИНТАКС I скору

Поређењем вредности VIII фактора коагулације према СИНТАКС I скору, између све три групе испитаника нађене су статистички значајне разлике (Kruskal Willisov test, $p = 0.009$), а резултати су приказани на Графикону 4.5.-5.



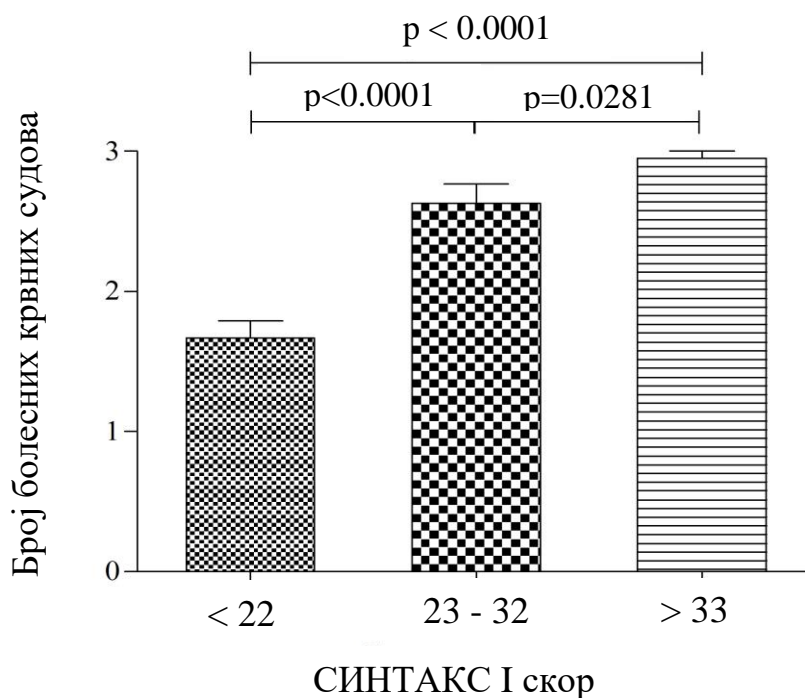
Графикон 4.5.-5. Просечне вредности VIII фактора према СИНТАКС I скору

Резултати нашег истраживања су показали значајну разлику у вредностима интима-медија комплекса и процента стенозе унутрашње каротидне артерије између испитиваних група према СИНТАКС I скору. Поређењем вредности интима-медија комплекса (ИМК), применом Mann Whitney теста, између све три групе испитаника нађене су статистички значајне разлике, између прве и друге групе ($p= 0.0029$) и прве и треће групе ($p= 0.0156$), а добијени резултати су приказани на Графикону 4.5.-6.



Графикон 4.5.-6. Просечне вредности ИМК према СИНТАКС I скору

Болесници са највишим СИНТАКС I скором су у већем проценту имали двосудовну и тросудовну КАБ (Графикон 4.5.-7.). Компарацијом броја захваћених крвних судова између све три групе испитаника подељених према СИНТАКС I скору нађена је статистички значајна разлика ($p= 0.000$).



Графикон 4.5.-7. Однос броја захваћених крвних судова према СИНТАКС I скору

Непараметријском статистичком анализом (Man Whitney test) утврђена је значајна разлика у вредностима ИМК, хомоцистеина, фон Вилебрандовог фактора, креатинина (али не и клиренса креатинина) и према броју болесних и лечених крвних судова између прве и друге групе.

Поређењем прве и треће групе испитаника нађена је значајна разлика у вредностима гликемије, Ц реактивног протеина и VIII фактора коагулације, као и у вредностима ИМК индекса, процента стенозе унутрашње каротидне артерије, хомоцистеина, али и интерлеукина 6 и НТ-проБНП- а.

Такође је нађена значајна разлика у погледу броја захваћених крвних судова и лечених лезија. У првој групи, код 45% испитаника предња десцедентна артерија (ЛАД) је била захваћена хемодинамски значајним стенозама, а у трећој групи чак 90% (Табела 4.5.-3.). Поређењем све три групе испитаника утврђене су значајне разлике у променама на предњој десцедентној артерији (Пеарсон χ^2 , $p < 0.01$), и десној коронарној артерији (Пеарсон χ^2 , $p < 0.05$) (Табела 4.5.-4.), али не и у погледу артерије циркумфлексе.

Табела 4.5.-3. Заступљеност стеноза > 50% на предњој десцендентној артерији према групама СИНТАКС I скора

Предња десцендентна артерија (ЈАД)	СИНТАКС I скор		
	I група	II група	III група
Здрава (%)	23 (55%)	1 (5%)	2 (10%)
Болесна (%)	19 (45%)	19 (95%)	18 (90%)
Укупно (%)	42 (100%)	20 (100%)	20 (100%)

У другој и трећој групи 90, тј. 95% испитаника је имало хемодинамски значајне стенозе на предњој десцендентној артерији.

Табела 4.5.-4. Заступљеност стеноза > 50% на десној коронарној артерији према групама СИНТАКС I скора

Десна коронарна артерија (РЦА)	СИНТАКС I скор		
	I група	II група	III група
Здрава (%)	22 (52%)	4 (20%)	5 (25%)
Болесна (%)	20 (48%)	16 (80%)	15 (75%)
Укупно (%)	42 (100%)	20 (100%)	20 (100%)

У другој и трећој групи 80, тј. 75% испитаника је имало хемодинамски значајне стенозе на десној коронарној артерији.

Постоје значајне разлике (Пеарсон χ^2 , $p < 0.01$) у односу на примењен модалитет лечења. Испитаници из друге и треће подгрупе лечени су хируршком реваскуларизацијом (75% у другој и 100% у трећој), што је приказано на Табели 4.5.5.

Табела 4.5.-5. Лечење болесника према групама СИНТАКС I сора

ЛЕЧЕЊЕ	СИНТАКС I скор			
		I група	II група	III група
Медикаментна терапија (%)	16 (94%)	1 (6%)	0 (0%)	17 (100%)
ПЦИ (%)	20 (83%)	4 (17%)	0 (0%)	24 (100%)
Хирушка ревакуларизација (%)	6 (14%)	15 (37%)	20 (49%)	41 (100%)
Укупно	42 (51%)	20 (24%)	20 (24%)	82 (100%)

4.6. Повезаност испитиваних параметара и клиничког СИНТАКС сора

Групу оболелих (укупно 82) смо поделили у три подгрупе у зависности од степена тежине КАБ, према клиничком СИНТАКС скору:

I подгрупа (низак, КСС < 22)	39 испитаника
II подгрупа (интермедијални КСС 23- 32)	16 испитаника
III подгрупа (висок, КСС > 33)	27 испитаника

Основне демографске и клиничке карактеристике испитаника смо приказали у Табели 4. 6.-1.

Табела 4.6.-1. Основне карактеристике испитаника према вредностима клиничког СИНТАКС скорa

Параметар		Група (клинички СИНТАКС скор)			p (тест)
		I (<22)	II (23-32)	III (>33)	
Пол	жене (%)	8 (20.5)	1 (6.3)	10 (37)	>0.05 (χ^2)
	мушкарци (%)	31 (79.5)	15 (93.7)	17 (63)	
Старост	средња вредност (SD)	61.79 (7.99)	64.50 (8.84)	69.56 (6.82)	0.001 (KW)
	медијана (IQR)	62 (13)	68.50 (11.50)	71 (9)	
Пушење	(%)	31 (83.78)	11 (68.75)	14 (51.85)	>0.05 (χ^2)
Хипертензија	(%)	38 (97.4)	13 (81.25)	26 (96.30)	>0.05 (χ^2)
Породична историја	(%)	27 (69.23)	12 (75.00)	21 (77.78)	>0.05 (χ^2)
Дијабетес	(%)	13 (33.33)	3 (18.75)	11 (40.74)	>0.05 (χ^2)
Физичка активност	(%)	17 (43.59)	7 (43.75)	2 (7.41)	0.008 (χ^2)
Гликемија (<i>mmol/L</i>)	средња вредност (SD)	6.34 (1.64)	5.89 (1.24)	6.96 (2.64)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	6.00 (2.40)	5.60 (1.05)	6.40 (2.50)	
Триглицериди (<i>mmol/L</i>)	средња вредност (SD)	2.20 (1.44)	1.79 (0.67)	1.47 (0.53)	0.036 (KW)
	медијана (IQR)	1.84 (1.21)	1.44 (0.86)	1.46 (0.75)	
Холестерол (<i>mmol/L</i>)	средња вредност (SD)	5.30 (1.31)	5.23 (1.06)	4.68 (1.11)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	5.24 (1.79)	5.29 (1.99)	4.74 (1.58)	
ХДЛ холестерол (<i>mmol/L</i>)	средња вредност (SD)	1.13 (0.26)	1.19 (0.18)	1.20 (0.32)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	1.14 (0.31)	1.18 (0.23)	1.10 (0.36)	
ЛДЛ холестерол (<i>mmol/L</i>)	средња вредност (SD)	3.17 (1.15)	3.20 (0.84)	2.87 (0.90)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	3.00 (1.70)	3.00 (1.36)	2.92 (1.26)	
Индекс атеросклерозе	средња вредност (SD)	2.91 (1.15)	2.79 (0.84)	2.47 (0.84)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	2.98 (1.34)	2.59 (1.19)	2.32 (1.19)	
Атерогени индекс плазме	средња вредност (SD)	0.24 (0.26)	0.15 (0.18)	0.08 (0.22)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	0.22 (0.34)	0.17 (0.24)	0.11 (0.35)	
БМИ (kg/m^2)	средња вредност (SD)	29.10 (4.05)	27.70 (2.85)	27.56 (3.50)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	29.41 (5.07)	26.49 (4.74)	27.76 (4.80)	
Клиренс креатинина(<i>ml/min</i>)	средња вредност (SD)	86.25 (17.28)	83.90 (16.37)	73.55 (20.55)	0.029 (KW)
	медијана (IQR)	89.20 (15.40)	85.80 (21.25)	75.30 (29.80)	
Креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	средња вредност (SD)	82.08 (31.09)	82.88 (18.33)	89.22 (38.10)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	89.20 (15.40)	80.50 (18.00)	84.00 (29.00)	
Мокраћна киселина ($\mu\text{mol/L}$)	средња вредност (SD)	348 (93)	323 (65)	355 (105)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	342 (136)	333 (120)	331 (147)	
Систолни притисак (<i>mmHg</i>)	средња вредност (SD)	138 (19)	134 (18)	138 (20)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	140 (30)	130 (28)	140 (30)	
Дијастолни притисак (<i>mmHg</i>)	средња вредност (SD)	84 (10)	83 (9)	76 (8)	0.004 (KW)
	медијана (IQR)	80 (10)	80 (10)	80 (10)	
Ејекциона фракција леве коморе (%)	средња вредност (SD)	59.85 (3.40)	57.37 (7.20)	56.78 (6.51)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	60.00 (2.00)	57.00 (5.00)	58.00 (5.00)	
Енд-систолни дијаметар (<i>mm</i>)	средња вредност (SD)	52.79 (4.47)	54.62 (3.32)	52.81 (5.30)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	53.00 (5.00)	56.00 (4.25)	54.00 (9.00)	
Енд-дијастолни дијаметар (<i>mm</i>)	средња вредност (SD)	33.36 (4.62)	35.81 (3.08)	34.18 (5.03)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	34.00 (7.00)	35.50 (4.50)	35.00 (7.00)	

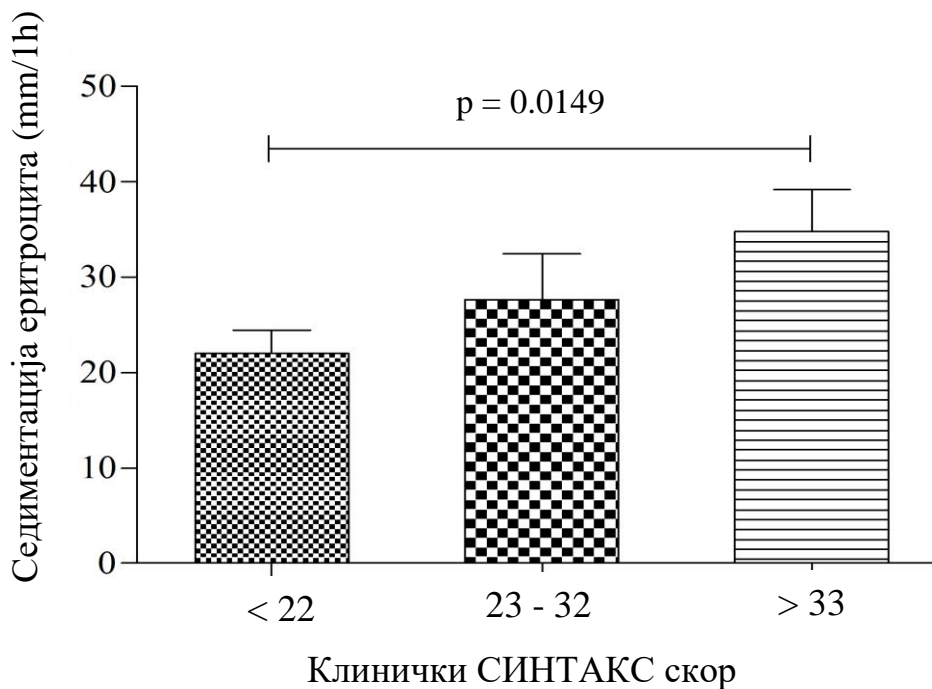
Поређењем традиционалних фактора ризика за настанак КВ болести, нађено је да постоји значајна разлика између група испитаника у погледу старости, физичкој активности, концентрацији триглицерида, клиренсу креатинина, и у вредностима дијастолног артеријског притиска. Са друге стране, није нађена статистичка значајност између група у погледу пола, пушења, дијабетеса, историје хипертензије и КВ болести, гликемије, укупног холестерола, ХДЛ и ЛДЛ холестерола, индекса атеросклерозе, атерогеног индекса плазме, БМИ, вредности мокраћне киселине, ејекционе фракције и енд-дијастолног и енд-сistolног дијаметра леве коморе.

Поређењем концентрација седиментације, Ц реактивног протеина, фибриногена, интерлеукина 6, хомоцистеина, витамина Б12, фон Вилебрандовог фактора, VIII фактора коагулације и НТ-проБНП-а нађена је значајна разлика између три групе испитаника подељених према вредностима клиничког СИНТАКС скорa (Табела 4.6.-2.).

Табела 4.6.-2. Анализа значајности испитиваних параметара подељених према клиничком СИНТАКС скору

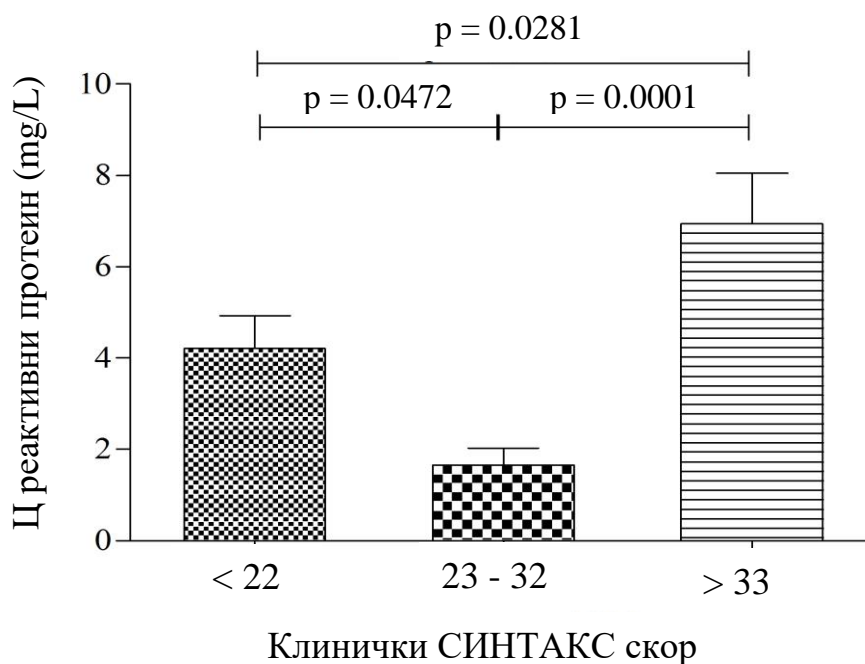
Параметар		Група (клинички СИНТАКС скор)			p (тест)
		I (<22)	II (23-32)	III (>33)	
Леукоцити ($10^9/L$)	средња вредност (SD)	7.14 (1.28)	6.91 (1.70)	7.21 (1.63)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	7.03 (1.41)	6.71 (2.53)	7.32 (2.74)	
СЕ (mm/h)	средња вредност (SD)	22.05 (14.77)	27.62 (19.41)	34.81 (22.96)	0.014 (KW)
	медијана (IQR)	18.00 (25.00)	22.50 (33.00)	26.00 (29.00)	
ЦРП (mg/L)	средња вредност (SD)	4.21 (4.43)	1.65 (1.41)	6.93 (5.79)	0.028 (KW)
	медијана (IQR)	2.75 (5.77)	1.01 (2.78)	5.17 (8.84)	
Фибриноген (g/L)	средња вредност (SD)	3.48 (0.69)	3.69 (0.62)	3.84 (0.60)	0.012 (KW)
	медијана (IQR)	3.30 (0.90)	3.55 (0.85)	3.70 (0.60)	
Интерлеукин-6 (pg/ml)	средња вредност (SD)	3.50 (2.14)	4.06 (1.99)	5.30 (3.00)	0.005 (KW)
	медијана (IQR)	2.49 (2.67)	3.10 (3.91)	4.80 (4.52)	
Хомоцистеин ($\mu\text{mol/L}$)	средња вредност (SD)	10.95 (3.34)	12.20 (4.62)	14.78 (5.14)	0.0015 (KW)
	медијана (IQR)	10.20 (3.97)	10.45 (5.77)	14.70 (7.50)	
Фолна киселина (nmol/L)	средња вредност (SD)	15.55 (9.80)	14.01 (10.01)	11.92 (8.33)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	14.60 (14.23)	13.10 (13.57)	14.02 (14.72)	
Витамин Б12 (pmol/L)	средња вредност (SD)	272 (138)	218 (160)	191 (105)	0.001 (KW)
	медијана (IQR)	238 (160)	171 (160)	172 (102)	
фон Вилебранд фактор	средња вредност (SD)	1.15 (0.53)	1.38 (0.72)	1.57 (0.75)	0.009 (KW)
	медијана (IQR)	0.97 (0.74)	1.28 (1.05)	1.68 (1.05)	
VIII фактор	средња вредност (SD)	2.17 (0.71)	2.26 (0.68)	2.89 (0.87)	0.0001 (KW)
	медијана (IQR)	2.05 (0.93)	2.31 (0.88)	2.74 (0.98)	
Д димер (mg/L)	средња вредност (SD)	0.61 (0.44)	0.99 (1.17)	1.12 (1.40)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	0.46 (0.53)	0.52 (1.06)	0.62 (0.78)	
ПАИ-1 (IU)	средња вредност (SD)	2.15 (0.87)	1.90 (0.49)	1.92 (0.54)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	1.90 (1.30)	1.90 (0.95)	2.00 (0.60)	
Протромбинско време	средња вредност (SD)	1.06 (0.16)	1.03 (0.06)	1.06 (0.16)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	1.05 (0.08)	1.01 (0.07)	1.02 (0.12)	
АПТВ	средња вредност (SD)	32.77 (6.03)	32.44 (5.04)	38.86 (17.03)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	31.62 (5.77)	30.77 (5.28)	33.82 (9.70)	
НТ-проБНП (pmol/L)	средња вредност (SD)	22 (21)	57 (96)	164 (402)	0.033 (KW)
	медијана (IQR)	12 (22)	17 (40)	36 (63)	
Интима-медија комплекс	средња вредност (SD)	1.25 (0.27)	1.44 (0.48)	1.45 (0.29)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	1.30 (0.40)	1.35 (0.48)	1.40 (0.40)	
Стеноза арт каротис ком	средња вредност (SD)	14.46 (24.36)	19.06 (29.68)	41.22 (27.62)	0.002 (KW)
	медијана (IQR)	0.00 (38.00)	0.00 (56.25)	50.00 (60.00)	
Број болесних корон. артерија	средња вредност (SD)	1.64 (0.81)	2.44 (0.63)	2.93 (0.27)	0.000 (KW)
	медијана (IQR)	1.00 (1.00)	2.50 (1.00)	3.00 (0.00)	
Број лечених лезија кор. арт.	средња вредност (SD)	1.45 (1.44)	2.81 (1.76)	4.11 (1.40)	0.000 (KW)
	медијана (IQR)	1.00 (2.00)	3.00 (3.00)	4.00 (2.00)	
Предња десц. артерија	(%)	17 (43.59)	14 (87.50)	25 (92.59)	0.000 (χ^2)
Артерија циркумфлекса	(%)	10 (25.64)	7 (43.75)	15 (55.55)	0.045
Десна коронарна артерија	(%)	19 (48.72)	10 (62.50)	22 (81.48)	0.026 (χ^2)

Поређењем вредности седиментације између група испитаника према клиничком СИНТАКС скору нађене су статистички значајне разлике (Графикон 4.6.-1.).



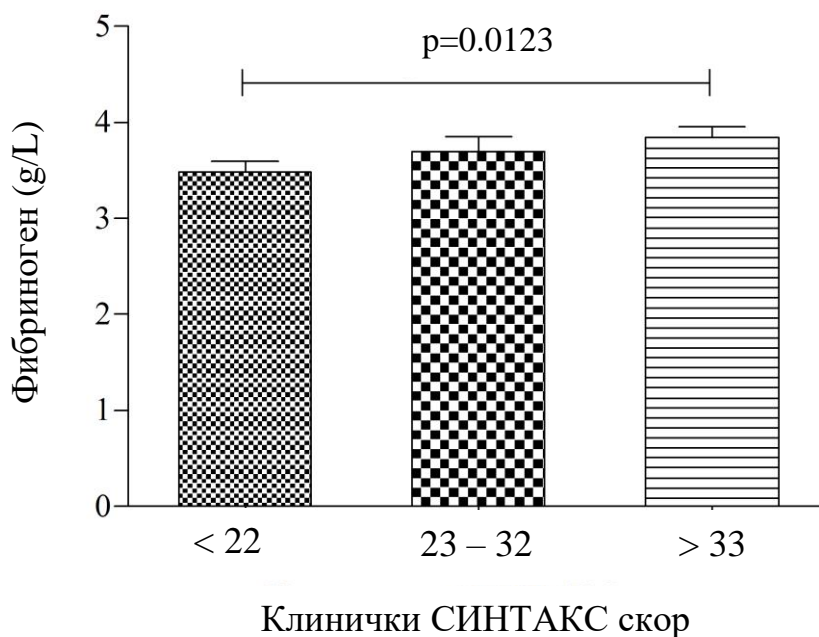
Графикон 4.6.-1. Просечне вредности седиментације према клиничком СИНТАКС скору

Поређењем вредности Ц реактивног протеина између испитаника, применом Man Whitney теста нађена је статистички значајна разлика, а вредности су приказане на Графикону 4.6.-2.



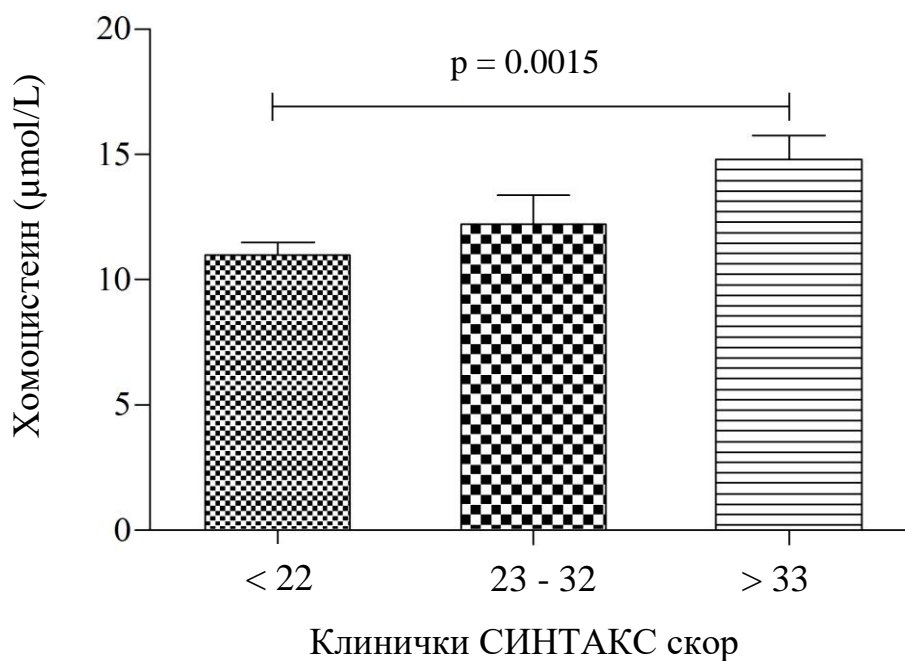
Графикон 4.6.-2. Просечне вредности Ц реактивног протеина према клиничком СИНТАКС скору

Компарацијом вредности фибриногена између група испитаника према клиничком СИНТАКС скору нађене су статистички значајне разлике. Резултати су графички приказани на Графикону 4.6.-3. као средња вредност \pm стандардна грешка ($X \pm SEM$), у првој групи 3.485 ± 0.110 g/L, у другој групи 3.694 ± 0.154 g/L, у трећој групи 3.841 ± 0.116 g/L, а статистичка значајност је потврђена Man Whitney тестом ($p < 0.05$).



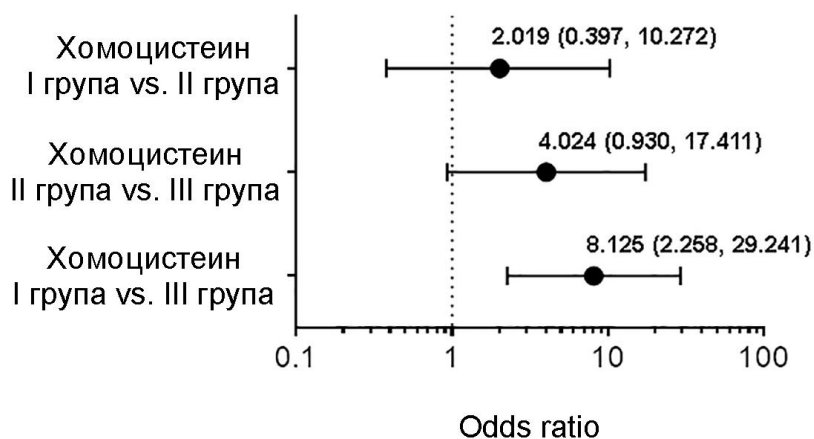
Графикон 4.6.-3. Просечне вредности фибриногена према клиничком СИНТАКС скору

И код вредности хомоцистеина резултати нашег истраживања показали су позитивну корелацију између вредности хомоцистеина и степена тежине коронарне артеријске болести према клиничком СИНТАКС скору. Добијени резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна грешка ($X \pm SEM$), а вредности су у првој групи износиле $10.95 \pm 0.534 \mu\text{mol/L}$, друга група $12.20 \pm 1.155 \mu\text{mol/L}$, и у трећој група $14.78 \pm 0.534 \mu\text{mol/L}$. Статистичка значајност је утврђена применом Kruskal Wallis testa, ($p < 0.05$), а резултати су приказани графички (Графикон 4.6.-4.).



Графикон 4.6.-4. Просечне вредности хомоцистеина према клиничком СИНТАКС скору .

Затим смо испитивали унакрсни однос шанси (*odds ratio-OR*) према клиничком СИНТАКС скору користећи *Mantel-Haenszel common OR* са 95% интервалом поверења (*CI*) где смо поделили испитанике у 2 групе у зависности од концентрације хомоцистеина (I група: $HCu < 15 \mu\text{mol/L}$, II група: $> 15 \mu\text{mol/L}$). Пацијенти са вредностима хомоцистеина $> 15 \mu\text{mol/L}$ су имали тежи облик КАБ према клиничком СИНТАКС скору (*OR* између III и I групе: 8.125 са 95% *CI* (2.258-29.241, $p = 0.001$), док је релативни ризик износио 4.695 (1.715- 12.821) (Графикон 4.6.-5.).

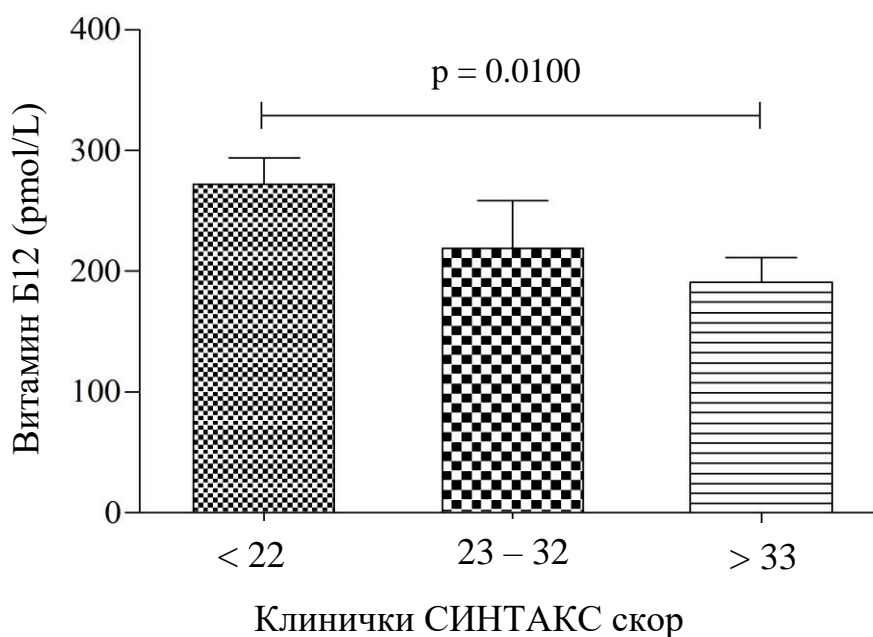


Графикон 4.6.-5. *Odds ratio* са 95% интервалом поверења (*CI*) према клиничком СИНТАКС скору у зависности од концентрације хомоцистеина (I група < 22, II група 23-32, III група > 33)

Применом мултиноминалне логистичке регресионе анализе где су поређене све три групе са вредностима хомоцистеина (као референтна је узета I група), показано је да припадност појединој групи утиче на вредности хомоцистеина. Поређењем III и I групе према вредностима хомоцистеина утврђена је значајна разлика ($p=0.002$), $OR=1.230$ (95% $CI=1.079-1.403$), док није уочена статистичка значајност између II и I групе ($p=0.255$), $OR=1.093$ (95% $CI=0.938-1.273$).

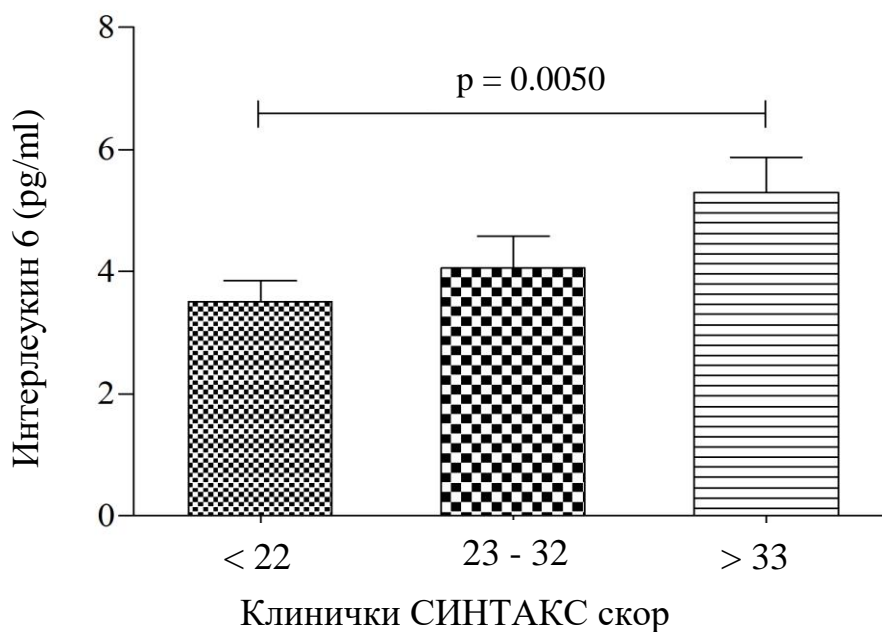
Затим смо употребили мултиноминалну логистичку регресиону анализу, где је број захваћених крвних судова (вишесудовна болест) била зависна варијабла, а вредност хомоцистеина независна, при чему смо нашли статистичку значајност између 3- судовне и 2- судовне болести: $Odds\ ratio = 1.217$, 95% $CI=1.041-1.422$, $p=0.014$). Нађено је да су концентрације хомоцистеина биле значајно више у другој и трећој групи ($KCC > 23$), где су вредности витамина B12 биле статистички значајно ниже.

Између испитиваних група није детектована значајна разлика у концентрацијама фолне киселине, која, такође, као и витамин B12 може утицати на концентрацију хомоцистеина у крви. Поређењем вредности витамина B12 између све три групе испитаника детектоване су значајне разлике а резултати су приказани на Графикону 4.6.-6.

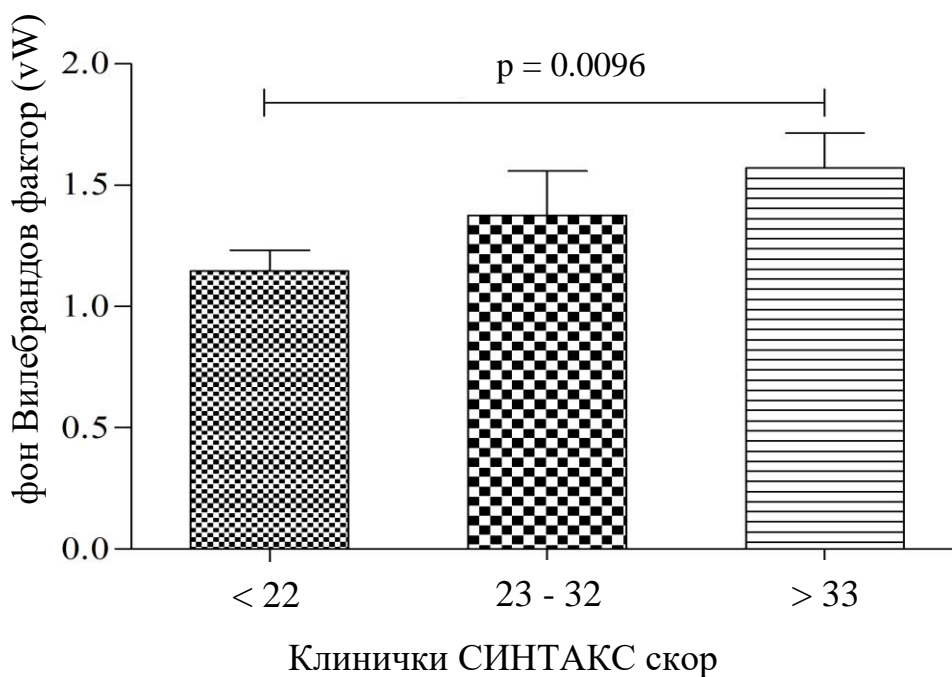


Графикон 4.6.-6. Просечне вредности витамина Б12 према клиничком СИНТАКС скору

Поређењем концентрација интерлеукина 6 и вредности фон Вилебрандовог фактора (vW) између група испитаника, према клиничком СИНТАКС скору, нађене су статистички значајне разлике, а резултати су графички приказани на Графикону 4.6.-7, за интерлеукин 6 и на Графикону 4.6.-8 за фон Вилебрандов фактор.

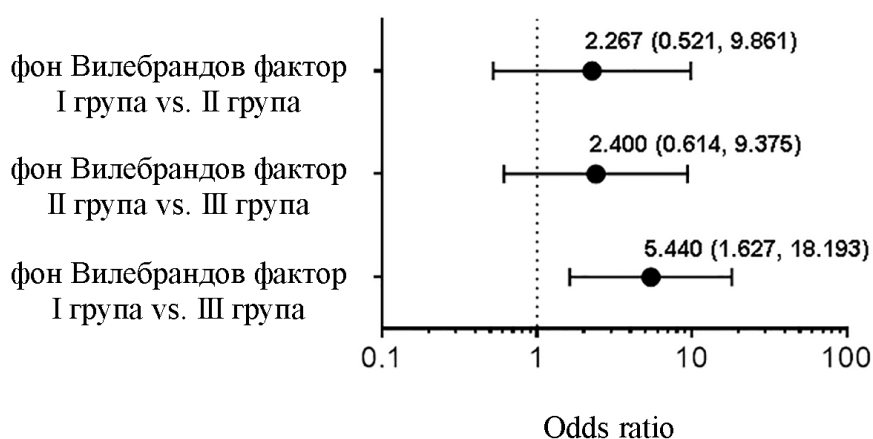


Графикон 4.6.-7. Просечне вредности интерлеукина 6 у све три групе испитаника према клиничком СИНТАКС скору



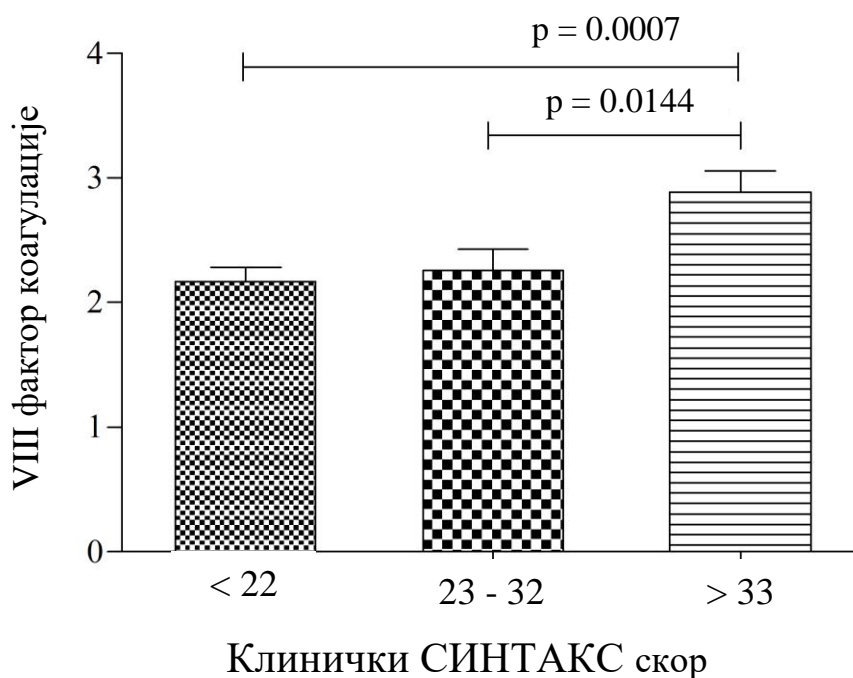
Графикон 4.6.-8. Просечне вредности фон Вилебрандовог фактора (vW) према клиничком СИНТАКС скору

Испитали смо и унакрсни однос шанси (*odds ratio-OR*) користећи *Mantel-Haenszel common OR* са 95% интервалом поверења (*CI*) где смо поделили испитанике у две групе у зависности од вредности фон Вилебрандовога фактора (I група: $vW < 1.75$, II група: > 1.75). Пацијенти са вредностима фон Вилебрандовога фактора > 1.75 су имали тежи облик КАБ према клиничком СИНТАКС скору (*OR* између III и I групе: 5.440 са 95% *CI* (1.627-18.193, $p=0.004$), док је релативни ризик износио 3.472 (1.381-8.696), што је приказано на Графикону 4.6.-9.



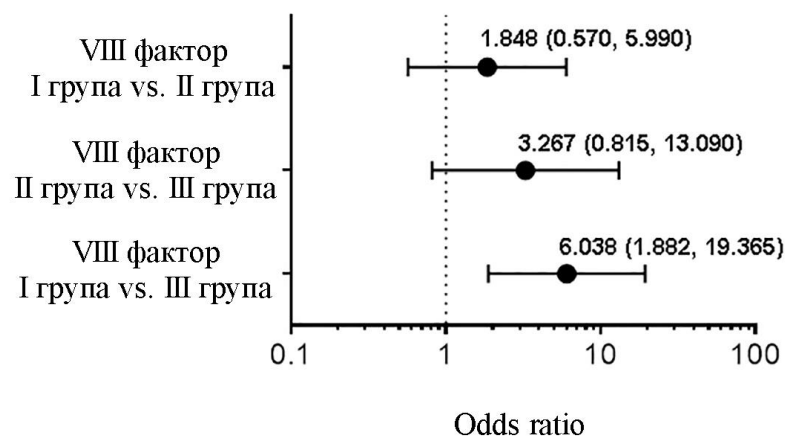
Графикон 4.6.-9. *Odds ratio* са 95% интервалом поверења (*CI*) према клиничком СИНТАКС скору у зависности од концентрације фон Вилебрандовога фактора (I група: $vW < 1.75$, II група: > 1.75)

Поређењем вредности VIII фактора коагулације према клиничком СИНТАКС скору, применом *Man Whitney* теста, између све три групе испитаника нађене су статистички значајне разлике. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна грешка ($X \pm SEM$), где су вредности у првој групи испитаника износиле 2.173 ± 0.113 ; у другој групи 2.258 ± 0.169 и у трећој 2.887 ± 0.169 , а статистичка значајност је утврђена применом *Man Whitney* testa ($p < 0.05$). Резултати су приказани на Графикону 4.6.-10.



Графикон 4.6.-10. Просечне вредности VIII фактора коагулације према клиничком СИНТАКС скору

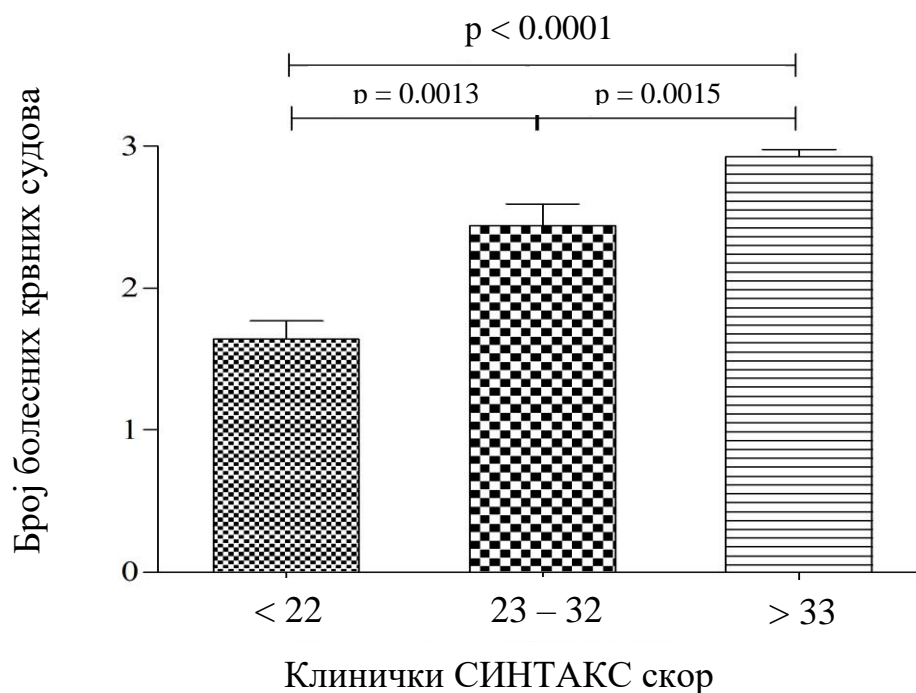
Користећи *Mantel-Haenszel common* испитивали смо унакрсни однос шанси (*odds ratio-OR*) са 95% интервалом поверења (*CI*) где смо поделили испитанике у 2 групе у зависности од вредности VIII фактора коагулације (I група: VIII фактор < 2.5, II група: > 2.5). Пацијенти са вредностима VIII фактора коагулације > 2.5 су имали тежи облик КАБ према клиничком СИНТАКС скору (*OR* између III и I групе: 6.038 са 95% *CI* (1.882-19.365, $p=0.002$), док је релативни ризик износио 1.968 (1.294- 2.994) (Графикон 4.6.-11.).



Графикон 4.6.-11. *Odds ratio* са 95% интервалом поверења (*CI*) према клиничком СИНТАКС скору у зависности од концентрације VIII фактора коагулације према клиничком СИНТАКС скору (I група: VIII фактор < 2.5, II група: > 2.5)

Поређењем вредности НТ-пробНП-а и вредности ИМК индекса између група испитаника, поређених према клиничком СИНТАКС скору, применом Mann Whitney теста нађена је статистички значајна разлика ($p < 0.05$).

Анализом резултата до којих смо дошли при испитивању броја захваћених крвних судова, према клиничком СИНТАКС скору, закључили смо да су болесници са највишим клиничким СИНТАКС скором имали, у већем проценту двосудовну и тросудовну КАБ. Добијени резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна грешка ($X \pm SEM$), за прву групу 1.641 ± 0.129 , за другу 2.438 ± 0.157 и за трећу групу 2.926 ± 0.051 , а статистичка значајност је утврђена применом Mann Whitney testa, ($p < 0.05$). Графички приказ резултата је на Графикону 4.6.-12.



Графикон 4.6.-12. Однос броја захваћених крвних судова према клиничком СИНТАКС скору

Непараметријском статистичком анализом (Man Whitney test) утврђена је значајна разлика у вредностима ЦРП-а, енд-дијастолног и енд-систолног дијаметра леве коморе, према броју болесних и лечених крвних судова између прве и друге групе.

Поређењем прве и треће групе, према клиничком СИНТАКС скору, нађена је статистички значајна разлика у вредностима триглицерида, атерогеног индекса плазме, Ц реактивног протеина, фибриногена, седиментације, интерлеукина б, ензима лактат дехидрогеназе (ЛДХ), уреје, клиренса креатинина, тромбоцита, vW фактора, хомоцистеина, витамина Б12, НТ-проБНП, VIII фактора коагулације, дијастолног артеријског притиска, ИМК, стенозе унутрашње каротидне артерије, али и према броју захваћених крвних судова. Статистички значајна разлика је нађена између друге и треће групе и то према проценту стенозе унутрашње каротидне артерије, Ц реактивног протеина, ЛДХ, уреје, VIII фактора коагулације, дијастолног артеријског притиска и према броју захваћених крвних судова.

Поређењем све три групе испитаника утврђене су значајне разлике у променама на предњој десцендентној артерији (Pearson χ^2 , $p < 0.001$), као и на артерији циркумфлекси (Pearson χ^2 , $p < 0.005$) и десној коронарној артерији (Pearson χ^2 , $p < 0.005$). У другој групи испитаника 87.5% испитаника је имало хемодинамски значајне стенозе на ЛАД, а у трећој чак 92.59% (Табела 4.6.-3.).

Табела 4.6.-3. Заступљеност стеноза > 50% на предњој десцендентној артерији према групама клиничког СИНТАКС скорa

Предња десцендентна артерија (ЛАД)	Клинички СИНТАКС скор		
	I група	II група	III група
Здрава (%)	22 (56.4%)	2 (12.5%)	2 (7.4%)
Болесна (%)	17 (43.6%)	14 (87.5%)	25 (92.6%)
Укупно (%)	39 (100.0%)	16 (100.0%)	27 (100.0%)

У другој групи испитаника, њих 7 (43.75%) је имало хемодинамски значајне стенозе на артерији циркумфлекси, а у трећој 15 (55.54%) испитаника (Табела 4.6.-4.).

Табела 4.6-4. Заступљеност стеноза > 50% на артерији циркумфлекси према групама клиничког СИНТАКС скорa

Артерија циркумфлекса	Клинички СИНТАКС скор		
	I група	II група	III група
Здрава (%)	29 (74.4%)	9 (56.3%)	12 (44.4%)
Болесна (%)	10 (25.6%)	7 (43.7%)	15 (55.6%)
Укупно (%)	39 (100.0%)	16 (100.0%)	27 (100.0%)

У групи испитаника са клиничким СИНТАКС скором > 33, њих 22 (81.48%) је имало значајне промене на десној коронарној артерији (Табела 4.6.-5.).

Табела 4.6.-5. Заступљеност стеноза > 50% на десној коронарној артерији према групама клиничког СИНТАКС скорa

Десна коронарна артерија (РЦА)	Клинички СИНТАКС скор		
	I група	II група	III група
Здрава (%)	20 (51.3%)	6 (37.5%)	5 (18.5%)
Болесна (%)	19 (48.7%)	10 (62.5%)	22 (81.5%)
укупно (%)	39 (100.0%)	16 (100.0%)	27 (100.0%)

Код свих 27 болесника у трећој групи који су имали клинички СИНТАКС скор > 33 и код 8 болесника (50%) који су према КСС припадали другој групи извршена је хируршка реваскуларизација миокарда. Табела 4.6.-6.

Сви болесници из треће групе и 50% из друге групе су оперисани, што је приказано на табели (Табела 4.6.-6.).

Табела 4.6.-6. Лечење болесника према групама клиничког СИНТАКС скорa

ЛЕЧЕЊЕ	Клинички СИНТАКС скор			
	I група	II група	III група	Укупно
Медикаментна терапија (%)	14 (82 %)	3 (18 %)	0 (0 %)	17 (100 %)
ПЦИ (%)	19 (79 %)	5 (21 %)	0 (0 %)	24 (100 %)
Хируршка реваскуларизација (%)	6 (14 %)	8 (20 %)	27 (66 %)	41 (100 %)
Укупно	39 (47 %)	16 (20 %)	27 (33 %)	82 (100 %)

4.7. Повезаност дебљине ИМК каротидне артерије са инфламацијским маркерима, хомоцистеином и маркерима ендотелне дисфункције

Испитанике смо према вредностима интима-медија комплекса (ИМК) поделили у 3 групе: I 0.60-0.90 (28 испитаника)

II 0.91-1.30 (54 испитаника)

III > 1.31 (41 испитаник)

У Табели 4.7.-1. приказана је расподела испитаника према вредностима ИМК. Групе су биле хомогене према полу, годинама живота, пушењу, породичној историји за КВ болести, хиперлипидемији и дијабетесу, а хипертензија је идентификована као значајан фактор ризика (Pearson χ^2 , $p = 0.032$). Приказане су вредности испитиваних параметара према вредностима ИМК са анализом значајности разлика између испитиваних група.

Упоредивањем испитиваних параметара између група подељених према вредностима ИМК индекса нађена је значајна разлика у концентрацијама ХДЛ холестерола, седиментације, Ц реактивног протеина, леукоцита, фибриногена, интерлеукина 6, хомоцистеина (Kruskal Wallisov test, $p < 0.05$). Болесници са вредностима ИМК скором већим од 1.31 имали су више концентрације поменутих параметара у односу на оне из прве две групе ($p < 0.05$). Нађена је статистички значајна разлика у вредностима калијемije између све три групе (MW, $p = 0.041$) и то између прве и треће групе (MW, $p = 0.007$), при чему није детектована значајна разлика у клиренсу креатинина.

Табела 4.7.-1. Основне карактеристике испитаника и поређење група

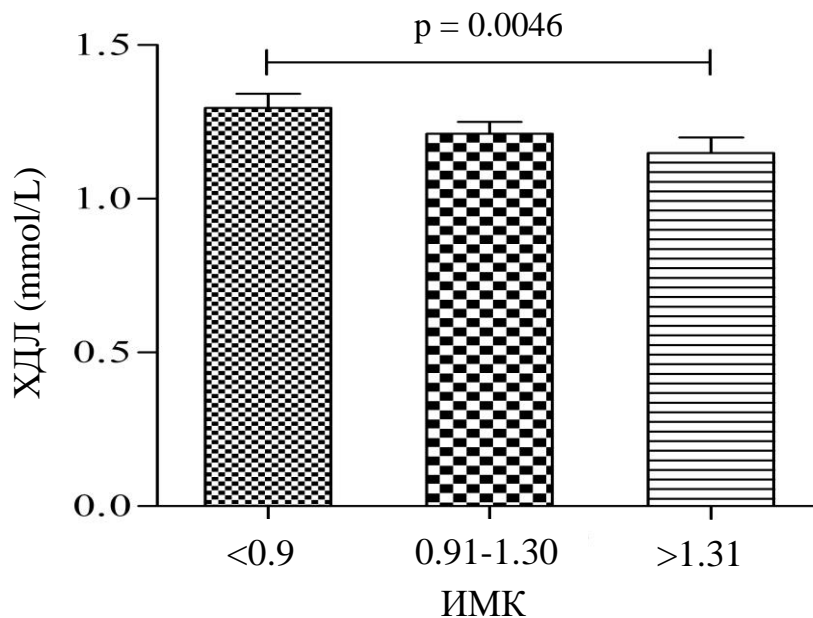
Параметар	Групе (ИМК)			p (тест)	
	I (0.60-0.90)	II (0.91-1.30)	III (> 1.31)		
Пол	жене (%)	7 (25.0%)	13 (24.1%)	9 (22.0%)	>0.05 (χ^2)
	мушкарци (%)	21 (75.0%)	41 (75.9%)	32 (78.0%)	
Хипертензија	(%)	21 (75.0)	51 (94.4)	38 (92.7)	0.032 (χ^2)
Дијабетес	(%)	5 (17.9)	17 (31.5)	12 (29.3)	>0.05 (χ^2)
Дислипидемија	(%)	20 (71.4)	34 (63.0)	32 (78.0)	>0.05 (χ^2)
Породична историја	(%)	16 (57.1)	42 (77.8)	31 (75.6)	>0.05 (χ^2)
Пушење	(%)	15 (53.57)	36 (66.67)	28 (68.29)	>0.05 (KW)
Старост	средња вредност (SD)	60.32 (12.58)	65.46 (9.27)	63.73 (8.06)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	61.50 (17.75)	66.00 (13.25)	65.00 (11.50)	
Гликемија (mmol/L)	средња вредност (SD)	5.67 (1.10)	6.49 (2.17)	6.42 (1.70)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	5.30 (1.40)	5.80 (2.55)	6.10 (1.95)	
Триглицериди (mmol/L)	средња вредност (SD)	1.67 (0.70)	1.68 (0.77)	2.05 (1.38)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	1.62 (0.72)	1.52 (0.90)	1.71 (0.74)	
Холестерол (mmol/L)	средња вредност (SD)	5.32 (0.81)	4.87 (1.10)	5.27 (1.28)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	5.25 (1.09)	5.07 (1.47)	5.05 (1.65)	
ХДЛ холестерол (mmol/L)	средња вредност (SD)	1.30 (0.24)	1.21 (0.29)	1.15 (0.32)	0.004 (KW)
	медијана (IQR)	1.26 (0.33)	1.17 (0.37)	1.08 (0.31)	

Параметар		Групе (ИМК)			p (тест)
		I (0.60-0.90)	II (0.91-1.30)	III (> 1.31)	
ЛДЛ холестерол (<i>mmol/L</i>)	средња вредност (SD)	3.27 (0.79)	2.91 (0.89)	3.19 (1.11)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	3.20 (1.07)	2.97 (1.40)	3.01 (1.54)	
Индекс Атеросклерозе	средња вредност (SD)	2.63 (0.71)	2.48 (0.82)	2.93 (1.19)	>0.05 (KW)
	Медијана (IQR)	2.52 (1.17)	2.48 (1.16)	2.87 (1.52)	
Атерогени индекс плазме	средња вредност (SD)	0.08 (0.23)	0.11 (0.23)	0.22 (0.27)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	0.60 (0.33)	0.12 (0.33)	0.19 (0.25)	
БМИ (<i>kg/m²</i>)	средња вредност (SD)	28.22 (2.85)	28.08 (3.96)	28.22 (3.45)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	28.68 (3.88)	27.45 (4.25)	28.40 (4.73)	
Калијум (<i>mmol/l</i>)	средња вредност (SD)	4.39 (0.30)	4.45 (0.47)	4.62 (0.39)	0.041 (KW)
	медијана (IQR)	4.35 (0.35)	4.50 (0.63)	4.60 (0.40)	
Клиренс креатин. (<i>ml/min</i>)	средња вредност (SD)	88.22 (15.20)	88.95 (19.50)	80.47 (20.10)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	90.68 (22.02)	86.40 (19.72)	84.20 (27.50)	
Ејекциона фракција ЛК (%)	средња вредност (SD)	60.31 (3.48)	59.28 (5.30)	58.51 (5.20)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	60.00 (4.00)	60.00 (8.50)	60.00 (4.50)	
ПАИ-1 (<i>I/U</i>)	средња вредност (SD)	1.86 (0.61)	2.01 (0.70)	1.91 (0.69)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	1.90 (0.68)	1.90 (0.85)	1.90 (0.95)	
Седиментација (<i>mm/h</i>)	средња вредност (SD)	15.93 (13.16)	24.63 (19.64)	30.85 (21.02)	0.020 (KW)
	медијана (IQR)	11.00 (9.00)	18.00 (16.80)	21.50 (25.30)	
ЦРП (<i>g/L</i>)	средња вредност (SD)	2.56 (4.34)	5.41 (6.45)	5.16 (5.61)	0.003 (KW)
	медијана (IQR)	1.22 (1.10)	2.47 (4.56)	3.13 (6.06)	
Леукоцити (<i>10⁹/L</i>)	средња вредност (SD)	6.27 (1.53)	6.78 (1.37)	7.33 (1.68)	0.016 (KW)
	медијана (IQR)	5.97 (2.36)	6.61 (2.10)	7.21 (2.42)	
Фибриноген (<i>g/L</i>)	средња вредност (SD)	3.04 (0.48)	3.61 (0.71)	3.51 (0.59)	0.000 (KW)
	медијана (IQR)	3.05 (0.80)	3.40 (1.00)	3.70 (0.90)	
Интерлеукин-6 (<i>pg/ml</i>)	средња вредност (SD)	3.41 (2.66)	4.02 (3.28)	7.30 (12.39)	0.006 (KW)
	медијана (IQR)	2.17 (1.70)	2.93 (2.79)	3.31 (4.01)	
фон Вилебранд фактор	средња вредност (SD)	1.30 (0.53)	1.28 (0.60)	1.37 (0.71)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	1.25 (0.75)	1.10 (0.81)	1.39 (1.01)	
VIII фактор	средња вредност (SD)	2.23 (0.71)	2.50 (0.77)	2.46 (0.86)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	2.17 (0.91)	2.44 (1.17)	2.43 (1.08)	
Хомоцистеин (<i>μmol/L</i>)	средња вредност (SD)	9.58 (2.75)	11.24 (4.61)	12.93 (4.04)	0.000 (KW)
	медијана (IQR)	8.82 (2.91)	9.69 (4.40)	12.30 (5.14)	
Фолна киселина (<i>nmol/L</i>)	Просек (SD)	16.29 (9.49)	22.54 (32.70)	25.45 (66.83)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	16.46 (15.57)	16.48 (10.03)	12.86 (14.91)	
Витамин Б12 (<i>pmol/L</i>)	средња вредност (SD)	243 (183)	246 (197)	326 (305)	>0.05 (KW)
	Медијана (IQR)	200 (114)	197 (127)	212 (184)	
НТ про БНП (<i>pmol/L</i>)	средња вредност (SD)	18 (16)	38 (59)	110 (332)	>0.05 (KW)
	медијана (IQR)	13 (22)	20 (35)	12 (37)	
Стеноза унутр. каротидне арт.(%)	средња вредност (SD)	3.57 (12.24)	24.47 (12.24)	31.24 (30.88)	0.000 (KW)

Анализом резултата које смо добили испитивањем концентрација испитиваних параметара у све три групе испитаника у зависности од вредности ИМК добили смо резултате који су приказани као средња вредност \pm СД ($X \pm SD$) у Табели 4.7.-1., а графички приказ је као средња вредност \pm стандардна грешка ($X \pm SEM$).

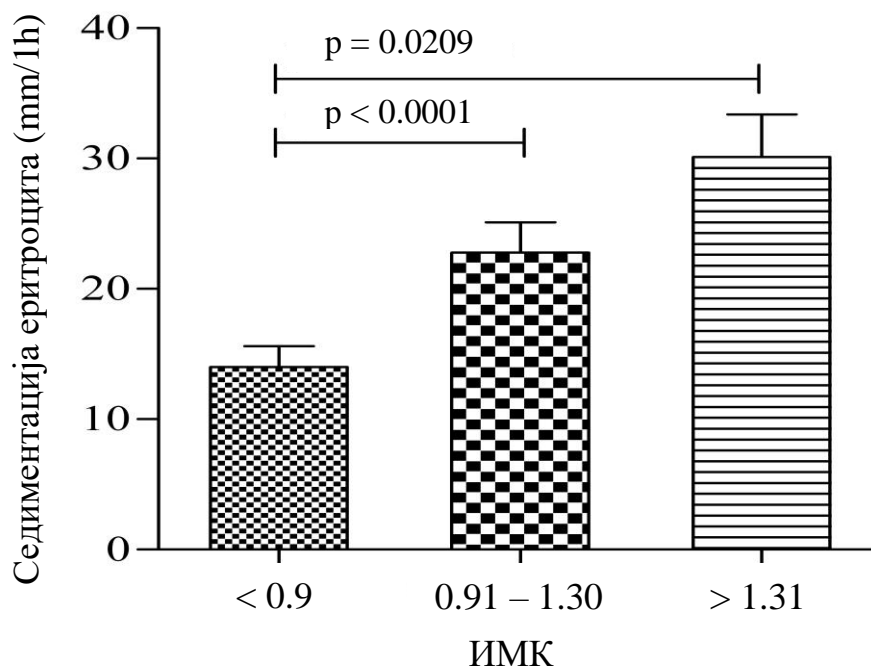
Поређењем вредности ХДЛ холестерола између група испитаника, применом непараметријског Mann Whitney U testa нађена је статистички значајна разлика. Резултати су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$), а

нумеричке вредности за прву групу испитаника су износиле 1.30 ± 0.045 mmol/l; за другу групу 1.21 ± 0.039 mmol/l; а за трећу 1.50 ± 0.049 mmol/l. Статистичка значајност је представљена је графички (Графикон 4.7.-1.).



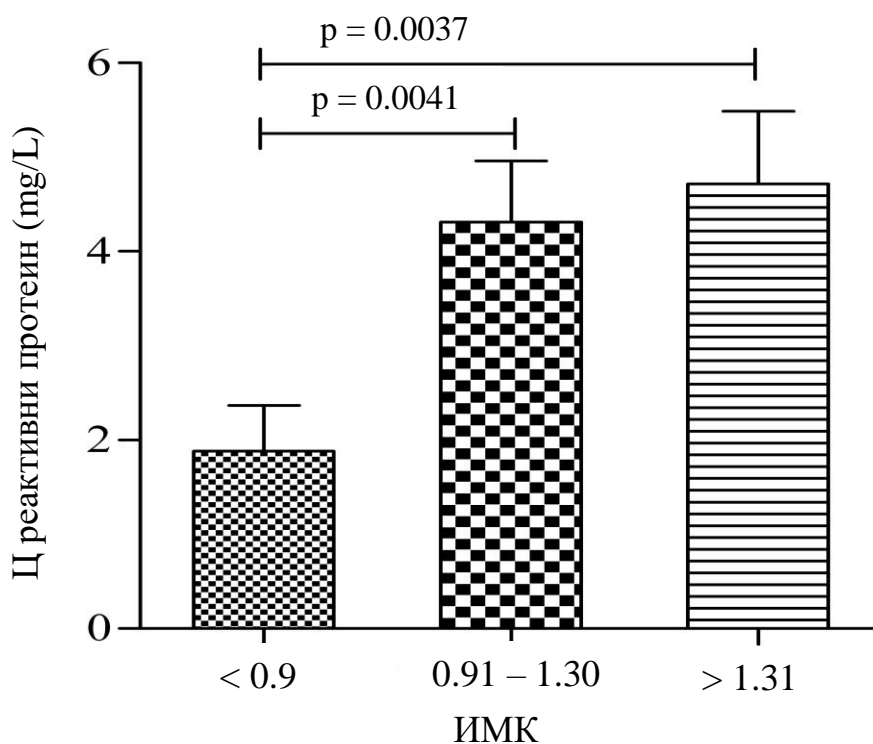
Графикон 4.7.-1. Просечне вредности ХДЛ холестерола према вредностима ИМК

На Графикону 4.7.-2. приказане су вредности седиментације између поређених група где су нађене статистички значајне разлике.



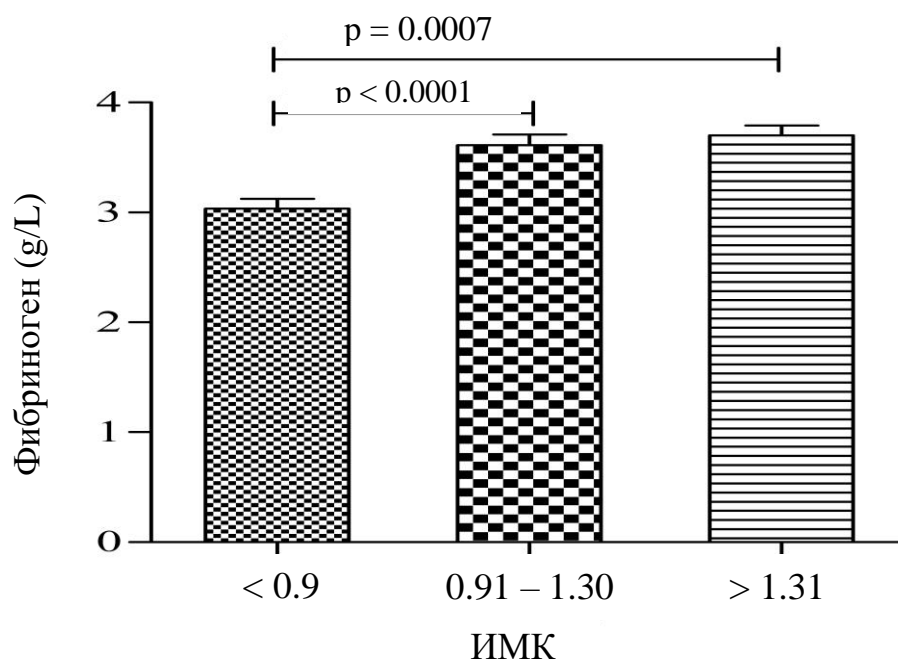
Графикон 4.7.-2. Просечне вредности седиментације према вредностима ИМК

Испитивањем фактора акутне фазе запаљења анализирали смо концентрацију Ц реактивног протеина код пацијената које смо поделили у три групе. Добијени резултати су графички приказани као средња вредност \pm стандардна грешка ($X \pm SEM$), на графикону 4.7.-3. Статистичка значајност утврђена је Mann Whitney U testom ($p < 0.05$).



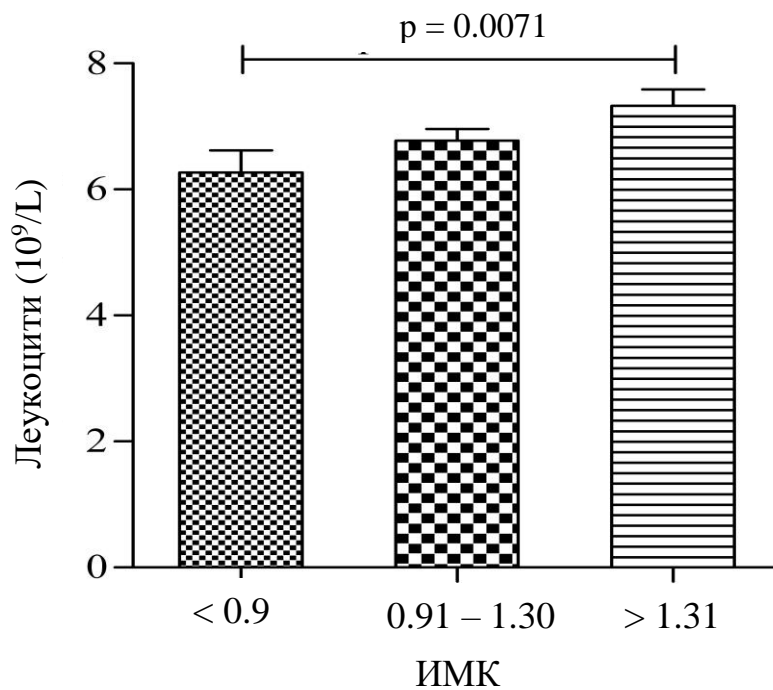
Графикон 4.7.-3. Просечне вредности ЦРП-а према вредностима ИМК

Анализом резултата које смо добили испитивањем концентрација фибриногена у све три групе испитаника добили смо резултате који су приказани као средња вредност \pm СД ($X \pm SD$) у Табели 4.7.-1. и износили су 3.04 ± 0.090 g/L за прву групу испитаника, 3.61 ± 0.096 g/L, за другу групу и 3.51 ± 0.092 g/L за трећу групу. Статистичка значајност утврђена је Mann Whitney U testom ($p < 0.05$), а вредности су приказане на Графикону 4.7.-4



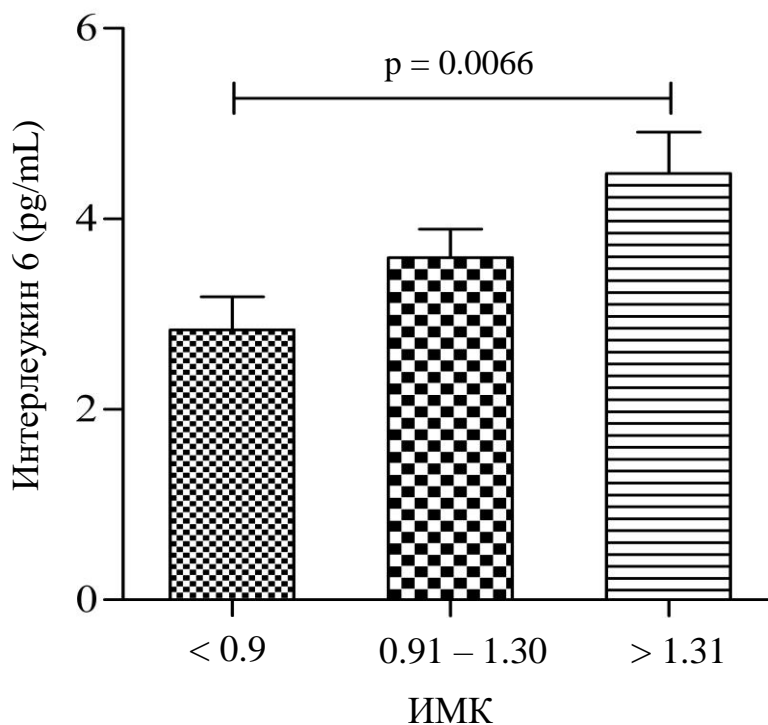
Графикон 4.7.-4. Просечне вредности фибриногена према вредностима ИМК.

На Графикону 4.7.-5. је приказана значајна разлика у броју леукоцита између група, према вредностима ИМК (MannWhitney, $p = 0.007$).



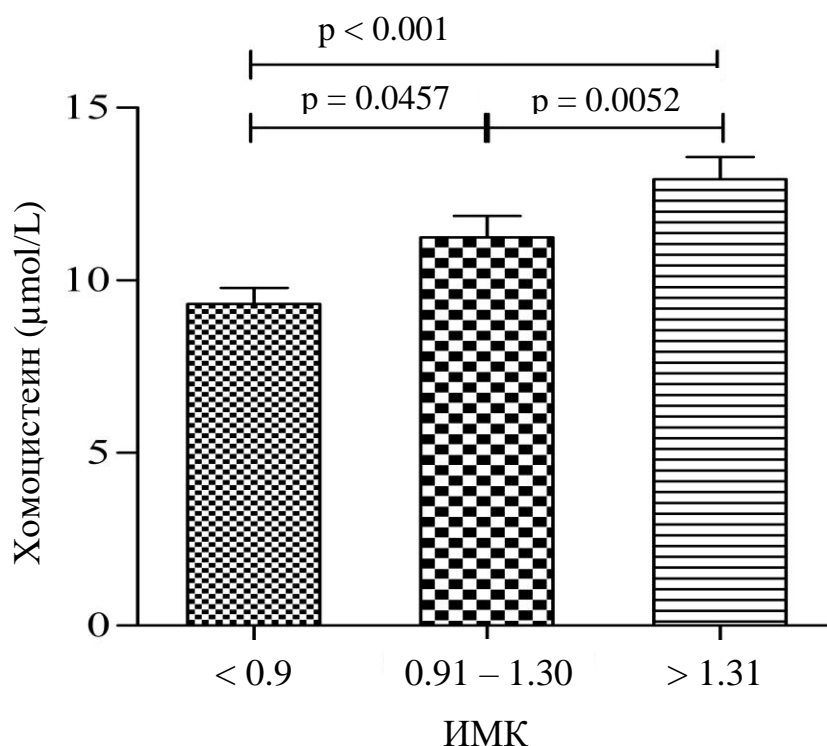
Графикон 4.7.-5. Просечне вредности леукоцита према вредностима ИМК

Анализом концентрација интерлекина 6 у све три групе испитаника, према вредностима ИМК добили смо статистички значајну разлику. Значајност је утврђена Mann Whitney U testom ($p < 0.05$), а вредности су приказане на Графикону 4.7.-6.



Графикон 4.7.-6. Просечне вредности интерлеукина 6 према вредностима ИМК

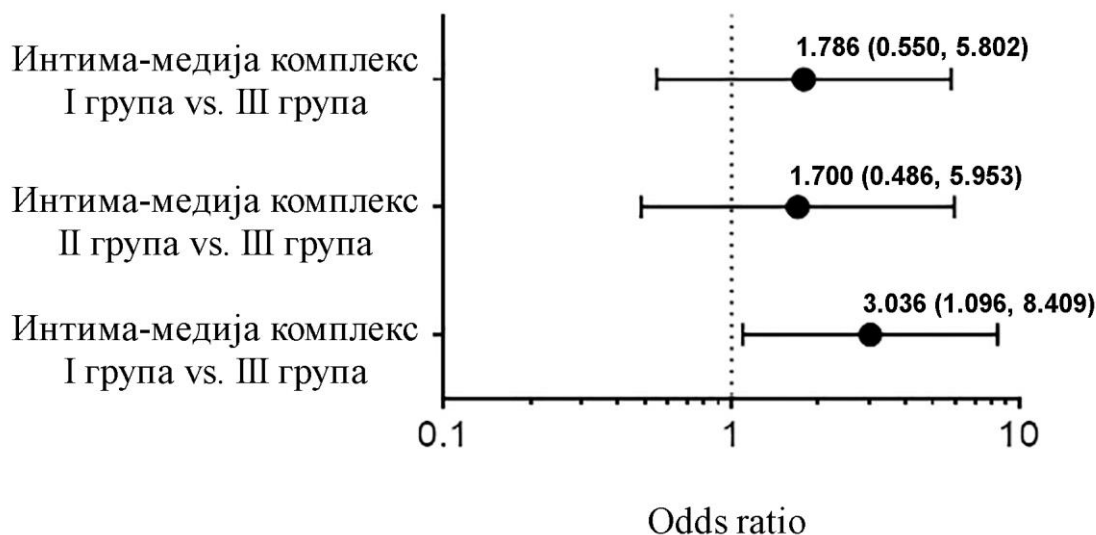
Урађена је и додатна статистичка анализа и закључено је да су се једино концентрације хомоцистеина разликовале у све три групе испитаника: између прве и друге (Mann Whitney $p = 0.000$), између прве и треће групе Mann Whitney, $p = 0.005$), између друге и треће групе (Mann Whitney, $p = 0.005$) (Графикон 4.7.-7.).



Графикон 4.7.-7. Просечне вредности хомоцистеина према вредностима ИМК

С обзиром да на вредности хомоцистеина у крви могу утицати вредности фолне киселине и витамина Б12, урађена је статистичка анализа где је закључено да не постоји значајна разлика.

Користећи *Mantel-Haenszel common* испитивали смо унакрсни однос шанси (*Odds ratio-OR*) са 95% интервалом поверења (*CI*) где смо поделили испитанике у 2 групе у зависности од вредности ИМК (I група: ИМК < 1.30, II група: > 1.31). Пацијенти са вредностима ИМК > 1.31 су имали тежи облик КАБ према клиничком СИНТАКС скору (*Odds ratio* између III и I групе: 3.036 са 95% интервалом поверења (*Confidence Interval*) (1.096-8.409, $p = 0.030$), док је релативни ризик износио 1.754 (1.054- 2.915). (Графикон 4.7.-8.).



Графикон 4.7.-8. *Odds ratio* са 95% интервалом поверења према клиничком СИНТАКС скору у зависности од вредности ИМК (I група: ИМК < 1.30, II група: ИМК > 1.31)

Урађена је додатна статистичка анализа на 82 испитаника којима је урађена коронарографија и који су подељени у 2 групе према Кластер анализи (Вордова метода): прва група са вредностима ИМК < 1.30 и друга група са вредностима ИМК > 1.31. Обе групе су биле хомогене групе по полу, старости, индексу телесне масе, телесној маси и висини, бубрежној функцији исказаној преко клиренса креатинина.

Није било разлике у концентрацијама гликемије, триглицерида, укупног, ХДЛ и ЛДЛ холестерола, атерогеном индексу плазме, али је детектована значајна разлика у вредностима индекса атеросклерозе. Болесници се нису разликовали по вредностима ејекционе фракције леве коморе, енд-дијастолног и енд-сistolног дијаметра леве коморе.

У Табели 4.7.-2. приказана је статистичка анализа испитиваних параметара између две групе, према Кластер анализи и вредностима ИМК.

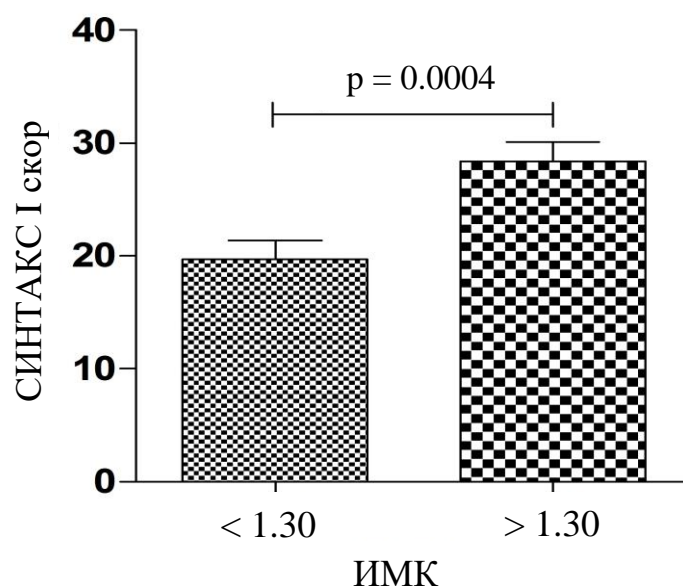
Табела 4.7.-2. Статистичка значајност испитиваних параметара у обе групе

Параметар		Групе (ИМК)		p (тест)
		I (< 1.30)	II (> 1.31)	
Седиментација (mm/h)	средња вредност (SD) медијана (IQR)	25.09 (17.63) 21.50 (25.00)	30.10 (21.12) 21.50 (25.50)	>0.05 (MW)
ЦП (mg/L)	средња вредност (SD) медијана (IQR)	4.44 (4.94) 2.37 (4.95)	4.88 (4.96) 3.22 (6.25)	>0.05 (MW)
Леукоцити (10 ⁹ /L)	средња вредност (SD) медијана (IQR)	6.89 (1.21) 6.92 (1.79)	7.38 (1.70) 7.21 (2.36)	>0.05 (MW)
Фибриноген (g/L)	средња вредност (SD) медијана (IQR)	3.59 (0.72) 3.40 (1.00)	3.70 (0.60) 3.70 (0.90)	>0.05 (MW)
Интерлеукин-6 (pg/ml)	средња вредност (SD) медијана (IQR)	3.90 (2.21) 3.09 (2.84)	4.54 (2.84) 3.31 (4.19)	>0.05 (MW)
Калијум (mmol/l)	средња вредност (SD) медијана (IQR)	4.41 (0.44) 4.40 (0.60)	4.63 (0.39) 4.60 (0.40)	0.021 (MW)
Индекс атеросклерозе	средња вредност (SD) медијана (IQR)	2.52 (0.76) 2.47 (1.13)	2.99 (1.19) 3.01 (1.43)	0.052 (MW)
Хомоцистеин (μmol/L)	средња вредност (SD) медијана (IQR)	11.95 (4.87) 10.20 (6.26)	13.03 (4.13) 12.30 (5.41)	>0.05 (MW)
фон Вилебранд фактор	средња вредност (SD) медијана (IQR)	1.28 (0.62) 1.05 (0.93)	1.39 (0.72) 1.39 (0.97)	>0.05 (MW)
VIII фактор	средња вредност (SD) медијана (IQR)	2.43 (0.79) 2.34 (1.08)	2.41 (0.85) 2.40 (0.99)	>0.05 (MW)
ПАИ-1 (IU)	средња вредност (SD) медијана (IQR)	2.11 (0.73) 1.90 (0.80)	1.94 (0.70) 1.90 (0.90)	>0.05 (MW)
Број болесних крвних судова	средња вредност (SD) медијана (IQR)	1.98 (0.91) 2.00 (2.00)	2.49 (1.14) 3.00 (1.00)	0.009 (MW)

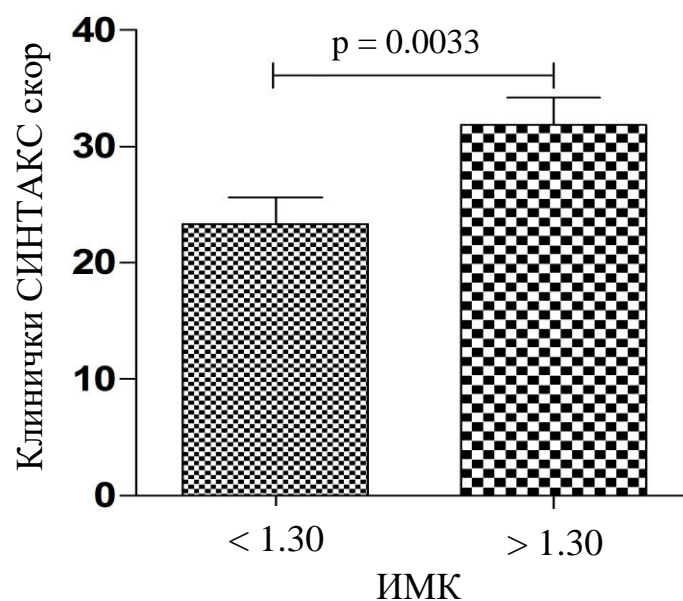
Детектована је значајна разлика између испитиваних група у односу на број болесних коронарних артерија и број лечених лезија (MW, $p < 0.05$), тако да су болесници са вредностима ИМК > 1.31 већином имали двосудовну или тросудовну коронарну болест. Детектована је значајна разлика између две групе у вредностима калиемије.

Са друге стране, није нађена значајна разлика у вредностима инфламацијских маркера, хомоцистеина, као и маркера ендотелне дисфункције (фон Вилебрандовог фактора), ПАИ-1, VIII фактора између две испитиване групе.

Статистичком анализом (MW) детектована је значајна разлика ($p < 0.001$) између испитиваних група према СИНТАКС I скору (Графикон 4.7.-9.), као и према клиничком СИНКТАКС скору (Mann Whitney $p < 0.05$), што је приказано на Графикону 4.7.-10.



Графикон 4.7.-9. Повезаност СИНТАКС I скорa са вредностима ИМК



Графикон 4.7.-10. Повезаност клиничког СИНТАКС скорa са вредностима ИМК

На Табели 4.7.-3. приказан је упоредни приказ испитиваних скорова према вредностима ИМК у обе групе.

Табела 4.7.-3. Упоредни приказ испитиваних СИНТАКС скорова према ИМК групама

Параметар		Групе (ИМК)		p (значајност)
		I < 1.30	II > 1.31	
СИНТАКС I скор	средња вредност (SD)	19.71 (11.06)	28.38 (10.92)	0.000 (MW)
	медијана (IQR)	17.00 (15.00)	26.00 (17.00)	
Клинички СИНТАКС	средња вредност (SD)	23.33 (14.99)	31.89 (14.51)	0.003 (MW)
	медијана (IQR)	18.42 (17.72)	31.50 (21.93)	

Постојала је значајна разлика према захваћености предње десцендентне артерије између 2 групе (стенозе > 50%), те су болесници у другој групи оболелих са вредностима ИМК > 1.31 имали хемодинамски значајније промене (Пearсон χ^2 p вредност 0.038), док није детектована значајна разлика у погледу остале две коронарне артерије: артерији циркумфлекси и десној коронарној артерији.

Табела 4.7.-4. Захваћеност предње десцендентне артерије (ЛАД) према групама

Предња десцендентна артерија (ЛАД)		Здрава	Болесна	Укупно
ИМК < 1.30	(%)	18 (41.9%)	25 (58.1%)	43 (100.0%)
ИМК > 1.31	(%)	8 (20.5%)	31 (79.5%)	39 (100.0%)
укупно	(%)	26 (31.7%)	56 (68.3%)	82 (100.0%)

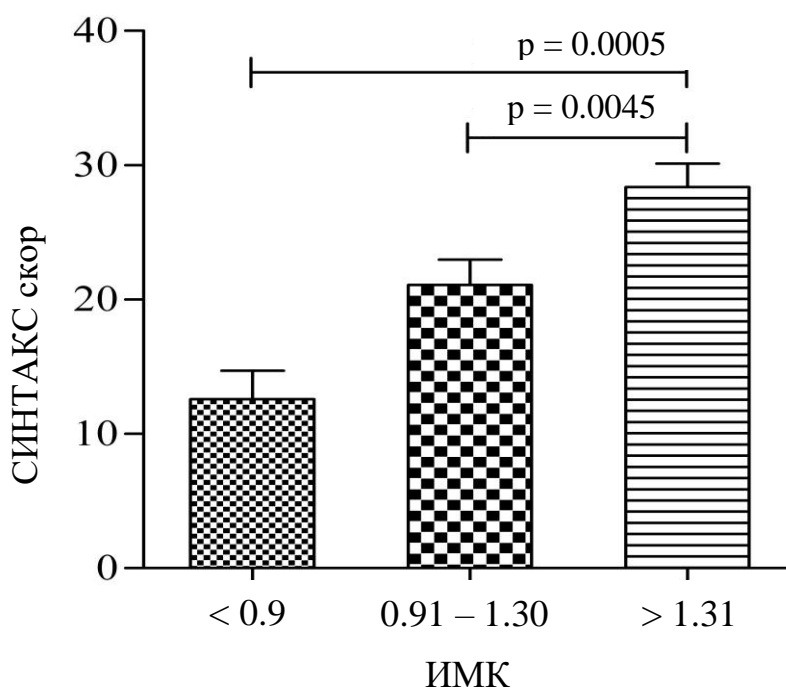
На Табели 4.7.-4. се види да је код 79.5% испитаника са вредностима ИМК > 1.31, предња десцендентна артерија била значајно сужена.

Детектована је и значајна разлика погледу лечења (Табела 4.7.-5.) према групама: болесници у првој групи су већином лечени ПЦИ (39.5 %) у односу на другу групу (27.9%), док су болесници у другој групи били подвргнути хируршкој реваскуларизацији (64.1% према 37.2%).

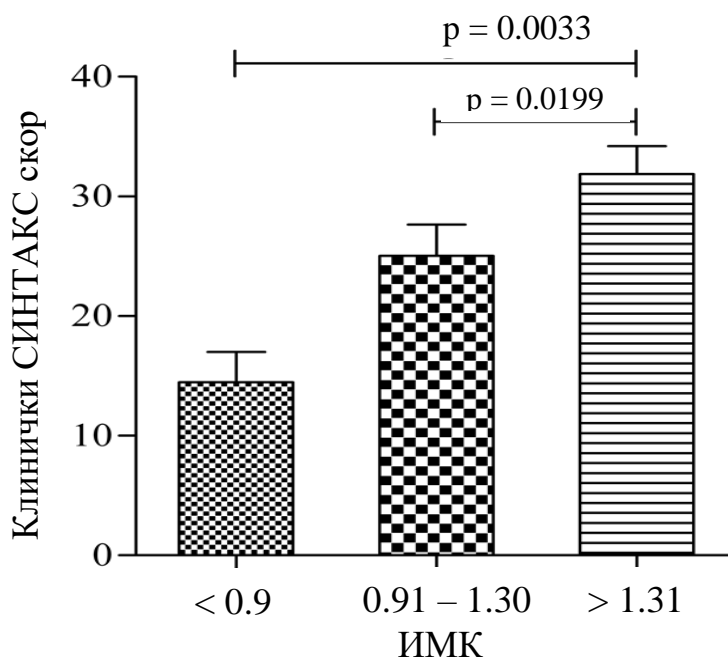
Табела 4.7.-5. Лечење болесника у обе групе

Лечење		Медикаментна терапија	ПЦИ	Хируршка реваскуларизација	Укупно
ИМК < 1.30	(%)	10 (23.3%)	17 (39.5%)	16 (37.2%)	43 (100.0%)
ИМК > 1.31	(%)	7 (17.9%)	7 (17.9%)	25 (64.1%)	39 (100.0%)
укупно	(%)	17 (20.7%)	24 (29.3%)	41 (50.0%)	82 (100.0%)

Додатном статистичком анализом у којој смо 82 испитаника према вредности ИМК поделили у 3 групе (I група ИМК < 0.90, II група ИМК од 0.91-1.30 и III група ИМК > 1.31), нађена је значајна разлика између група према СИНТАКС I скору (Графикон 4.7.-11.) и клиничком СИНТАКС скору (Графикон 4.7.-12.).



Графикон 4.7.-11. Просечне вредности СИНТАКС I скору према вредностима ИМК



Графикон 4.7.-12. Просечне вредности клиничког СИНТАКС скорa према вредностима ИМК

Поређењем три групе испитаника према СИНТАКС I скору и клиничком СИНТАКС скору детектована је значајна разлика између група (Kruskal Wallisov test, $p= 0.000$, тј. $p= 0.003$), тако да су испитаници са вишим вредностима ИМК индекса имали виши СИНТАКС I и клинички СИНТАКС скор, тј. имали су тежи облик КАБ. Такође је детектована значајна разлика између три групе и према броју захваћених коронарних артерија (Kruskal Wallisov test, $p= 0.007$).

5. ДИСКУСИЈА

У клиничкој пракси је примећено да је скоро 50% болесника без традиционалних фактора ризика за настанак коронарне артеријске болести (КАБ)⁹³, имало клинички релевантни васкуларни догађај, што је и била основна идеја којом смо се руководили приликом осмишљавања овог истраживања. Одсуство традиционалних КВ фактора ризика (позитиван хередитет за КВ болести, дислипидемија, гојазност, хипертензија, пушење) код одређене групе пацијената са манифестном КАБ побудили су сумњу на постојање других каузалних фактора. Подаци добијени из студије Ридкера и сарадника⁹⁴ показали су да се 75% коронарних догађаја десило код 27939 испитиванх жена без повишених вредности ЛДЛ холестерола, као и код 45% оних са нормалним вредностим. Такође, неке кохортне студије су показале да особе са многобројним традиционалним КВ факторима ризика нису имали болести кардиоваскуларног система⁹⁵. И резултати нашег истраживања су показали да није било значајне разлике у вредностима укупног и ЛДЛ холестерола између испитиване и контролне групе, с том разликом да смо ми укључили испитаника оба пола који су били равномерно распоређени.

У овом раду смо одређивали вредности инфламацијских маркера (седиментација, број леукоцита, Ц реактивни протеин, фибриноген, интерлеукин 6), хомоцистеина, фон Вилебрандовог фактора (vW), инхибитора активатора плазминогена (РАI-1), Д димера, НТ-проБНП-а, и поредили њихове вредности и статистичку значајност између испитиване и контролне групе (особе без симптома и знакова КАБ).

У другом делу овог истраживања испитивали смо повезаност наведених параметара са степеном тежине КАБ према СИНТАКС I, клиничком СИНТАКС скору, као и према броју захваћених крвних судова.

У трећем делу нашег истраживања смо испитивали повезаност вредности наведених параметара са дебљином зида каротидне артерије (ИМК) у обе испитиване групе, као и повезаност интима-медија комплекса каротидне артерије и степена тежине КАБ исказаног СИНТАКС скоровима.

Степен тежине коронарне артеријске болести се у ранијим студијама процењивао према броју захваћених коронарних артерија, али су истражитељи студије ``*Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX)*`` осмислили валидни анатомски скоринг систем за процену степена тежине КАБ, који квантификује комплексност лезије на основу ангиографских карактеристика (бифуркационе и трифуркационе лезије, хроничне тоталне оклузије, ангулација и захваћеност бочних грана, дужина лезије и калцификације, остијалне лезије, тортуозитет и присуство тромба)³¹. СИНТАКС I скор (СС) има велику прогностичку вредност, која је доказана у неколико великих студија, где су пацијенти у највишим терцилима (СС > 33) статистички више имали нежељених КВ дешавања (*major adverse cardiac events-MACE*)⁹⁶⁻⁹⁸.

Основни недостатак СИНТАКС I скорa, кориговао је клинички СИНТАКС скор (КСС) који се показао као поузданији и тачнији у предвиђању *MACE* и морталитета, јер, поред анатомских варијабли, узима у обзир и клиничке карактеристике болесника: године живота, ејекциону фракцију леве коморе и клиренс креатина⁹⁹.

Управо из горе наведених разлога, а и да би упоредили њихову предиктивну вредност, ми смо у нашем истраживању користила оба скорa, при чему смо болеснике испитиване групе поделили на основу идентичних вредности клиничког СИНТАКС и Синтакс I скорa: < 22, 23-32, > 33.

Коришћењем клиничког СИНТАКС, као и класичног Синтакс I скорa може се „оценити“, тј. „измерити“ тежина КАБ, а њеним бројчаним приказивањем поједностављено приказати нешто што се раније није могло „квантификовати“, с тим да се очекује да клинички СИНТАКС скор пружи објективнију и адекватнију слику о болеснику у целини. *SYNTAX* студија¹⁰⁰ је показала бољи предиктивни значај клиничког СИНТАКС скорa у односу на СИНТАКС I скор у погледу великих нежељених КВ дешавања, који укључује срчану смрт, инфарт миокарда и реваскуларизацију таргет лезије (*target lesion revascularization-TLR*) и то, током 5 година праћења, код болесника након имплантације стентова обложених лековима, што је резултирало значајним побољшањем стратификације ризика пацијената.

Још једна предност КСС је у томе што компензује могућу нижу сензитивност СС, јер разлике у клиничком исходу између болесника могу бити непрепознате, уколико се користи само коронарни ангиограм, а не и клиничке особине болесника. Од пре неколико година у употреби је и СИНТАКС II скор који доприноси индивидуалном приступу сваком пацијенту, комбинујући анатомске карактеристике на коронарном ангиограму са клиничким карактеристикама и може да са великом дозом сигурности предвиди 4-годишњи морталитет код пацијената који се лече хируршком реваскуларизацијом или ПЦИ³³.

СИНТАКС II скор садржи 8 предиктора: анатомски СИНТАКС скор, године живота, клиренс креатинина, ејекциона фракција леве коморе, стеноза главног стабла леве коронарне артерије, периферна васкуларна болест, женски пол и опструктивна болест плућа.

У овом раду за сваког пацијента смо након коронарографије одредили клинички СИНТАКС и СИНТАКС I скор ради утврђивања степена тежине КАБ, а затим испитивали њихову повезаност са маркерима инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина. С обзиром на удруженост коронарне и каротидне артеријске болести, у овој студији одређивана је вредности интима-медија комплекса (ИМК), и упоређивана са степеном тежине КАБ према СИНТАКС скоровима.

5.1. Клиничке карактеристике и фактори ризика испитиване групе оболелих

У нашој студији која је обухватила 123 испитаника, групу оболелих чинила су 82 пацијента, старости од 42 до 80 година (просек 64.89), док се у контролној групи здравих налазио 41 испитаник, старости од 32 до 80 године (просек 61.39). У групи оболелих било је 63 мушкарца (76.83%) и 19 жена (23.17%). У контролној групи био је 31 мушкарац (75.61%) и 10 жена (24.39%). Групе су биле хомогене по полу, старости, индексу телесне масе, телесној маси и висини, бубрежној функцији исказаној преко концентрације серумског креатинина и стопе гломерулске филтрације. С обзиром да је гојазност традиционални фактор ризика за настанак КАБ, у обе испитиване групе смо одређивали индекс телесне масе (БМИ). У групи оболелих (укупно 82) 13 испитаника (15.85%) су били нормално ухрањени (БМИ 18.5-24.9

kg/m²), 47 (57.32%) су имали прекомерну телесну тежину (БМИ 25-29.9 kg/m²), а 22 (26.83%) су били гојазни (БМИ > 30 kg/m²). Најнижа вредност БМИ износила је 19.72, највиша 40.76 (медијана 28.07), док је просек БМИ износио 28.32. У контролној групи (укупно 41) 7 испитаника (17.07%) су били нормално ухрањени (БМИ 18.5-24.9), 25 (60,98%) су имали прекомерну телесну масу (БМИ 25-29.9), а 9 (21.95%) су били гојазни (БМИ > 30). Најнижа вредност БМИ износила је 21.48, највиша 35.80 (медијана 27.7), док је просек БМИ износио 27.84.

У групи оболелих испитивано је постојање традиционалних фактора ризика за настанак исхемијске болести срца, тако да је нађена гојазност код 84.2% испитаника, физичка неактивност код 67.1%, дијабетес код 32.9%, анамнестички податак о повишеним вредностима липида у крви код 73.2%, позитивна породична анамнеза за кардиоваскуларне болести (КВ) код 73.2%, пушење код 68.3% и артеријска хипертензија код 93.9%, с тим да су контролну групу чинили испитаници, без доказа исхемијске болести срца, али са присутним бар једним кардиоваскуларним фактором ризика. Упоредивањем података о пушењу између групе оболелих и контролне групе, утврђена је статистички значајна разлика (Пеарсон χ^2 , $p= 0.036$), иако је и у контролној групи било 48.8% испитаника који су у једном периоду свог живота конзумирали дуван. Такође, упоређивањем података о постојању артеријске хипертензије између 2 групе утврђена је статистичка значајност (Пеарсон χ^2 , $p= 0.027$), иако је у контролној групи чак 80.5% испитаника имало хипертензију. Компарацијом података о физичкој активности (према садашњим препорукама – минимално 60 мин. у току дана) између групе оболелих и контролне групе, није утврђена статистички значајна разлика (Пеарсон χ^2 , $p= 0.504$). И наша студија је показала да присуство традиционалних фактора ризика *per se* не значи постојање коронарне артеријске болести, већ да је могуће да и неки други параметри могу допринети настанку исте. Студија¹⁰¹ која је недавно урађена код 102 болесника са тросудовном КАБ, показала је да је од свих традиционалних КВ фактора ризика (позитиван хередитет за КВ болести, дислипидемија, гојазност, хипертензија, пушење) само је дијабетес мелитус (детектован код 33% испитаника) био повезан са степеном тежине коронарне болести представљен СИНТАКС скором (I < 22, II: 22-32, III > 32), док је старост болесника показала линеарну статистичку корелацију. Наша студија је обухватила 82 испитаника, са доказаном КАБ, од којих је 32.9% имало дијабетес мелитус тип 2 и

само је 48.78 % имало тросудовну КАБ, при чему смо детектовали повезаност пушења са степеном тежине КАБ према СИНТАКС I скору, а старост пацијента према клиничким СИНТАКС скору. Објашњење наведених резултата је да је наша студија обухватила не само пацијенте са тросудовном КАВ, већ и оне са једносудовном и двосудовном КАБ, а да клинички СИНТАКС скор узима у обзир и старост пацијента као један од клиничких параметара. Са годинама живота расте инциденца КВ фактора ризика, а, такође, и концентрације фибриногена, VIII фактора коагулације и vW фактора, што су потврдили и резултати наше студије, где је просечна старост болесника из експерименталне групе износила 64.89 година. Још једно од објашњења је да су старији болесници изложени пролонгираном деловању КВ фактора ризика у односу на млађу популацију. Резултати нашег рада су у сагласности са резултатима студије Лакате и сарадника¹⁰², где су детектоване повишене вредности ПАИ-1 услед поремећене фибринолизе, као и концентрације интерлеукина-6, услед дуготрајне, хроничне инфламације.

Резултати нашег истраживања су делимично у сагласности са резултатима студије Николоса и сарадника¹⁰³ код 654 болесника просечне старосне доби од 56 година, где осим дијабетеса, није нађена повезаност традиционалних фактора ризика са степеном тежине КАБ, али не према СИНТАКС скору, већ према степену тежине анатомских лезија на коронарним артеријама детектоване интраваскуларним ултразвуком. Верана и сарадници¹⁰⁴ су у студији на 631 старијих болесника, од свих традиционалних фактора ризика, нашли да су једино старост и мушки пол били предиктори оклузивне КАБ. Једно од објашњења би било да кумулативно деловање различитих традиционалних КВ фактора ризика доводи до акцелирајуће атеросклерозе и настанка хемодинамски значајних стеноза код предиспонирајућих индивидуа.

Статистичком анализом путем χ^2 теста у нашем истраживању нађено је да је у групи оболелих (82 испитаника) предња десцедентна артерија била болесна код 68.3% испитаника, артерија циркумфлекса код 39%, десна коронарна артерија код 62.2%. Досадашње студије се нису фокусирале на захваћеност одређених коронарних артерија, већ, генерално на то да ли се ради о једносудовној или вишесудовној болести.

5.2. Поређење вредности маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина између испитиваних група

Инфламација зида артеријског крвног суда је иницијални процес који доводи до формирања и развоја атеросклеротског плака, што води настанку тромба⁴⁵ услед његове руптуре или ерозије, и управо су медијатори инфламације покретачи прогресије стабилног у нестабилни плак¹⁵. Процес атеросклерозе се објашњава теоријом „одговор на повреду“¹⁰⁵, и објашњава се тиме да је физичка повреда ендотела крвног суда иницијални догађај који доводи до промена зида крвног суда¹⁰⁶. Тако настала ендотелна дисфункција представља функционални окидач за настанак атеросклерозе.

Запаљење зида артеријског крвног суда није ексклузивно лоцирано само на месту атеросклеротског плака, већ захвата много већу површину крвног суда. Улога седиментације, леукоцитозе, Ц реактивног протеина, фибриногена, интерлеукина 6 је претходних године испитивана код болесника са акутним коронарним синдромом, али је само неколико студија испитивало њихову улогу код болесника са стабилном ангином пекторис.

Колики је значај системске инфламације ниског интензитета и хиперхомоцистеинемије у настанку КАБ, а што је потврдила и наша студија, показали су Парк и сарадници¹⁰⁷ који су испитивали повезаност инфламације и 10- годишњи ризик настанка КВ болести према Фрамингамском скору ризика (*Framingham risk score*). Студија је обухватила 6371 испитаника без претходног инфаркта миокарда, можданог удара, периферне артеријске болести и дијабетеса, који су подељени у групе са ниским (< 10%), интермедијалним (10-20%) и високим (> 20%) ризиком за настанак кардиоваскуларних болести током 10 година праћења. Закључак студије је био да су испитаници у групи са високим ризиком имали статистички значајно више вредности ЦРП-а, фибриногена, леукоцита, тромбоцита и хомоцистеина у односу на групу испитаника са ниским ризиком.

Ц реактивни протеин је протеин који се синтетише у јетри и ослобађа се у стањима инфекције, оштећења ткива, али и услед стимулације осталих инфламацијских маркера¹⁰⁸, нарочито интерлеукина 6. Има способност да се веже за површину некротичне ћелије, након чега активира систем комплемента и подстиче

макрофаге на фагоцитозу¹⁰⁹.

За разлику од осталих маркера инфламације, вредности ЦРП-а су стабилне током дужег временског периода, не подлеже диурналним варијацијама и показује високу специфичност у погледу предикције КВ ризика¹¹⁰. Многе студије су показале да повишене вредности ЦРП-а значајно и независно предвиђају нежељене КВ догађаје, укључујући инфаркт миокарда, исхемијски мождани удар и изненадну срчану смрт¹¹¹. Повишене вредности ЦРП-а одражавају протромботично стање, а такође активирају коагулациони систем, доводећи до повећања концентрације протромбина и Д димера^{112,113}. Студија¹¹⁴ која је недавно урађена је показала је високу предиктивну вредност ЦРП-а у настанку “инстент“ рестенозе, након имплантације стентова обложених лековима (*drug-eluting stents- DES*).

ЦРП делује не само као опсонин, већ редукује ослобађање азот монооксида (НО), што је кључно за настанак ендотелне дисфункције. То је један од кључних разлога за тврдњу да је ЦРП истовремено и биомаркер и кардиоваскуларни фактор ризика. Неки аутори¹¹⁵ сматрају да ЦРП није традиционални маркер ризика услед његове активности у процесу атеросклерозе. Због чињенице да се ЦРП ослобађа из хепатоцита 4 до 6 сати након стимулације и да је потребно неколико дана да се његове вредности врате на базалне вредности, сматра се да није прецизан биомаркер еволуције лечења у иницијалној фази опоравка након терапије лековима¹¹⁶.

Заједничко одређивање ЦРП-а и Фрамингамског скорa ризика има већу прогностичку тачност него појединачно¹¹⁷. ЦРП позитивно корелира са ризиком настанка нежељених кардиоваскуларних догађаја, па се може користити као дијагностичко оруђе^{118,119}.

Инфламација има централну улогу у патофизиологији КАБ¹²⁰, а повишене вредности ЦРП-а представљају поуздан предиктор микроваскуларне дисфункције, која је повезана са оштећењем миокарда. Повишене вредности ЦРП-а су повезане са рекурентном КВ болестима код болесника са дијабетесом тип 2¹²¹, и то нарочито код оних са лошом гликорегулацијом и претходном исхемијском болешћу срца¹²². Велика рандомизована Јупитер студија¹²³ на више од 17000 испитаника показала је да терапија росувастатином редукује вредности ЦРП-а, и на тај начин редукује КВ догађаје, што је био почетак примене статина у примарној превенцији КВ болести¹²⁴. CANTOS студија¹²⁵ (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*) је

испитивала терапијски ефекат *Canakinumab*, моноклонског антитела против интерлеукина-1 β , и показала је да значајно редукује инфламацију и концентрације ЦРП-а код болесника са ниским и стабилним вредностима ЛДЛ холестерола. Терапијски ефекат овог лека се огледа у ефикасном смањењу стопе рекурентних КВ догађаја¹²⁶.

Осим статина и *Canakinumaba*, и ацетил салицилна киселина (*Aspirin 100 mg*) ефикасно редукује концентрације ЦРП-а¹²⁷, чиме се објашњава његово превентивно деловање на кардиоваскулне болести.

Недавно објављена студија¹²⁸ урађена код болесника са акутним инфарктом миокарда са СТ елевацијом детектовала је повезаност вредности ЦРП-а на пријему у болницу са интрахоспиталним морталитетом. Док је у неколико студија¹²⁹ код болесника са АКС доказана је позитивна асоцијација вредности Ц реактивног протеина са поновљеним коронарним догађајима, његова повезаност са степеном тежине КАБ код болесника са стабилном ангином пекторис остаје контрадикторна.

Резултати студије¹³⁰ *AtheroGene* која је испитивала утицај Ц реактивног протеина и фибриногена на КВ прогнозу болесника са стабилном ангином пекторис показали су да су оба испитивана маркера имала предиктивни значај за будући КВ ризик, али нису обезбедила додатне информације поврх оних добијених од традиционалних фактора ризика. Велика мета анализа¹³¹ је показала да пораст 1 стандардне девијације (СД) логаритма ЦРП-а повећава ризик настанка КАБ за 37% и можданог удара за 27 %, након усклађивања традиционалних фактора ризика. Са друге стране, Менделианове рандомизоване студије¹³² су закључиле да гени који кодирају стварање ЦРП-а нису повезани за већим ризиком настанка КАБ, што доводи у сумњу његово директно узрочно дејство на настанак васкуларних болести, али је извесно да има корисну улогу у краткорочној прогнози, али и у дугорочној процени ризика болесника са КАБ¹³³.

PEACE студија¹³⁴ која је испитивала 3771 испитаника са стабилном ангином пекторис подељених у три групе према вредностим Ц реактивног протеина (I група < 1, II група 1- 3, III група > 3 mg/L) пратила је током 4.8 година инциденцу КВ морталитета, инфаркта миокарда и можданих удар. Закључак студије је да су болесници у трећој групи статистички значајније имали већу инциденцу КВ догађаја, без обзира на пол, терапију статинима, претходну реваскуларизацију. Такође,

повишене вредности ЦРП-а су биле прогностички показатељ настанка срчане слабости и дијабетеса.

Недавно објављена мета анализа¹³⁵ која је обухватила 40 проспективних кохортних студија, 2 ретроспективне студије, као и 5 *case-control* студија са 142 640 испитаника и 20 676 случајева показала је да су болесници са повишеним вредностима ЦРП-а имали већи ризик настанка хипертензије¹³⁵, што је у сагласности са нашим резултатима, јер су оболели испитиване групе имали више концентрације ЦРП-а, а постојала је и статистички значајна разлика између 2 групе и у погледу хипертензије. Повишене концентрације ЦРП-а су повезане са већом инциденцом КВ догађаја код болесника са мултиплим комплексним плаковима¹³⁶. Ридкер и сарадници¹³⁷ су показали да су повишене вредности ЦРП-а значајнији биомаркер КВ болести у односу на ЛДЛ холестерол, с тим да њихова комбинација обезбеђује боље прогностичке показатеље.

Студија урађена на 124 болесника са стабилном ангином пекторис који су просечно чекали перкутану коронарну интервенцију током 4.8 месеци, показала је да су повишене вредности ЦРП-а биле независни предиктор рапидне прогресије коронарне болести (дефинисане као $\geq 10\%$ редукције дијаметра већ постојеће стенозе $\geq 50\%$, или $\geq 30\%$ редукције дијаметра већ постојеће стенозе $< 50\%$ или новонастала стеноза $\geq 30\%$ или прогресија било које стенозе или хроничне тоталне оклузије)¹³⁸.

Резултати студије Пикардија и сарадника¹²⁰ су показали јасну повезаност између повишених вредности ЦРП-а и кардиоемболијског можданог удара. Студија Зуа и сарадника¹²¹ је детектовала повезаност високих вредности ЦРП-а и лоше прогнозе код болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом, док су Итрат и сарадници¹³⁹ то детектовали код болесника са можданим ударом. ЦРП је биомаркер који најснажније корелира са будућим КВ догађајима и може бити умерено повишен током ране фазе инфламације коронарних крвних судова^{140,141}.

У нашој студији смо, поређењем вредности ЦРП-а између болесника са доказаном КАБ и контролне групе испитаника са једним или више КВ фактора ризика, детектовали статистички значајну разлику (испитивана група 4.65 ± 4.92 , контролна група 2.35 ± 2.86 , Mann Whitney test, $p = 0.006$).

Такође смо детектовали прогностички значај концентрације ЦРП-а у погледу степена тежине КАБ према СИНТАКС I скору (I група: средња вредност \pm СД

3.75±4.10, II група 3.82±4.86, III група 7.28±5.75, Kruskal Wallis test, p= 0.017), али и према клиничком СИНТАКС скору (I група: средња вредност ± СД 4.21±4.43, II група 4.65±1.41, III група 6.93±5.79, Kruskal Wallis test, p= 0.001). Болесници из испитиване групе са вредностима ЦРП-а у највишим терцилима, имали су и виши клинички СИНТАКС скор и СИНТАКС I (> 33), тј. имала су тежи облик коронарне болести, с тим да је статистичка значајност била најизраженија између III и I групе. Такође, детектовали смо и значајну разлику у погледу модалитета лечења, па су болесници у трећој групи према СИНТАКС I скору већином лечени хируршком реваскуларизацијом (75% у другој групи и 100% у трећој), док су болесници у трећој групи према клиничком СИНТАКС скору (50% у другој групи и 100% у трећој).

Резултате нашег истраживања можемо објаснити чињеницом да појачана продукција ЦРП-а у раној фази инфламације доводи до погоршања атеросклерозе, која се клинички најраније манифестује тегобама по типу стабилне ангине пекторис. Осим што редукује ослобађање азот монооксида, ЦРП индукује миграцију моноцита у ендотел крвног суда, индукује експресију ПАИ-1, узрокујући додатно оштећење атеросклеротског плака. Овим се и објашњава чињеница да су у нашем истраживању регистроване повишене вредности и ЦРП-а и ПАИ-1 код болесника са доказаном КАБ у односу на оне без КАБ, и да су њихове вредности истовремено корелирале са степеном тежине према клиничком СИНТАКС скору и СИНТАКС I скору.

Исход нашег истраживања је у сагласности са резултатима Вачатове и сарадника¹⁴² која је показала да је ЦРП одличан биомаркер хроничне инфламације, али и директни учесник у патофизиолошком процесу. ЦРП-а и фибриноген, као маркери инфламације, показују синергичну позитивну корелацију код болесника са доказаном КАБ, што су показали и резултати нашег истраживања, а који су у сагласности са резултатима студије Сининга и сарадника¹⁴³, који, за разлику од нас нису користили СИНТАКС I скор, нити клинички СИНТАКС скор.

Повезаност повишених вредности **фибриногена**, који је протеин акутне фазе и маркер инфламације, са степеном тежине КАБ испитивана је у неколико студија⁵⁶⁻⁵⁸, а неколико је потврдило корелацију са лошијим исходом код болесника са КАБ⁵⁹. Метаанализа¹⁴⁴ која је обухватила 31 студију са 154211 испитаника детектовала је повезаност концентрације фибриногена и ризика настанка КАБ, можданог удара и осталог васкуларног морталитета.

Недавно урађена студија¹⁴⁵ на 3545 болесника са стабилном ангином пекторис који су праћени током 7.3-10.2 година, показала је да је фибриноген дуготрајни независан маркер акутног инфаркта миокарда и укупног морталитета, као и да су концентрације фибриногена биле највише код болесника са ангиографски најкомплеснијом КАБ. Резултати нашег истраживања који су показали повезаност степена тежине КАБ према ангиографским карактеристикама са вредностима фибриногена по терцилима су у сагласности са резултима ове студије. У нашој студији, за разлику од наведене, детектовали смо повезаност степена тежине КАБ према сензитивнијим скоровима (клиничком и СИНТАКС I скору) са вредностима фибриногена према терцилима.

Табаки и сарадници¹⁴⁶ су детектовали повезаност степена тежине и комплексности КАБ код 134 болесника, али су испитанике поделили у три групе, према вредностима СИНТАКС скорa (СС контролна група= 0, СС интермедијална група < 22, СС високо ризична група > 22). У нашој студији детектовали смо значајно више вредности фибриногена у групи болесника са доказаном КАБ у односу на контролну групу, код које је СС 0, али смо детектовали његову повезаност са степеном тежине КАБ и када смо испитанике експерименталне групе поделили у три групе према подели прихваћеној у највећем броју студија. (I група < 22, II група 23- 32, III група > 32), и то према СИНТАКС I скору (I група: средња вредност ± СД 3.53±0.70, II група 3.59±0.62, III група 3.93±0.56, Kruskal Wallis test, p=0.030), али и према клиничком СИНТАКС скору (I група: средња вредност ± СД 3.48±0.69, II група 3.69±0.62, III група 3.84±0.60, Kruskal Wallis test, p= 0.032). Де Лука и сарадници⁵⁷ су детектовали корелацију између степена тежине КАБ према броју захваћених крвних судова и повишених вредности фибриногена, а Мејд и сарадници¹⁴⁷ су, на основу епидемиолошких истраживања, доказали да ризик настанка КАБ, можданог удара и тромбоемболизма расте са повећањем концентрације фибриногена у крви. Недавно објављени радови⁶⁰⁻⁶² су детектовали повезаност повишених вредности фибриногена са прогресијом атеросклеротског плака код болесника са АКС и стабилном ангином пекторис.

Студија Пасупатија и сарадника¹⁴⁸ код 440 болесника са акутним инфарктом миокарда код којих је 36 (8.2%) идентификовано као *Myocardial Infarction (MI) With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA)* и који су упоређивани („мечовани“) са

Myocardial Infarction (MI) Patients With Obstructive CAD (MICAD), показала је сигнификатно повећане концентрације фибриногена у обе групе, што може бити последица инфаркта миокарда или један од узрочника. Гао и сарадници¹⁴⁹ су детектовали повезаност концентрације фибриногена са степеном стенозе на коронарним артеријама код 418 болесника млађих од 35 година живота, али према Генсини скору. Студија Гасиора и сарадника¹⁵⁰ код 100 симптоматских болесника са хемодинамски незначајних стенозама на коронарним артеријама показала је да су само старија животна доб, поремећена функција леве коморе и повишене вредности фибриногена били предиспонирајући фактори са настанак нежељених КВ догађаја након 12 месеци праћења. Један од разлога који објашњавају зашто су повишене вредности фибриногена детектоване код различитих тромботичних и инфламацијских стања, као и код КВ болесника¹⁵¹ је да он, као прекурсор фибрина, повећава вискозност плазме, агрегацију еритроцита и има тромбогени потенцијал, јер повезује тромбоците током формирања тромба¹⁵². Фибрин подстиче раст тромба, а његово субинтимално депоновање у зиду коронарне артерије доводи од миграције леукоцита, стимулисања пролиферације глатких мишићних ћелија, а такође, утиче на пермеабилност ендотела и васкуларни тонус¹⁵³. Фибриноген се синтетише у јетри, и његову синтезу подстиче интерлеукин 6 и остали проинфламаторни цитокини¹⁵¹. Сматра се да повишене концентрације фибриногена обично настају секундарно, услед дејства проинфламаторних цитокина, али су Волберг и сарадници¹⁵⁴ истраживали и његову узрочно- последичну улогу.

Компарацијом вредности фибриногена између две групе, детектована је статистички значајна разлика (група оболелих 3.64 ± 0.66 , контролна група 3.24 ± 0.62 , Mann Whitney test, $p = 0.003$), а додатном статистичком анализом испитиване групе нађено је да су вредности фибриногена биле највише код испитаника са вредностима СИНТАКС I скор и клиничког СИНТАКС скорa > 33 , у односу на групе са малим и интермедијалним скором (< 33).

Мета анализа проспективних опсервационих студија¹⁴⁴ су закључиле да, након усклађивања класичних КВ фактора ризика, повећање фибриногена за 1 g/L повећава ризик настанка КАБ и možданог удара за 82%. Менделианове рандомизоване студије¹⁵⁵ нису детектовале каузалну улогу фибриногена у настанку КАБ, али захваљујући чињеници да проинфламаторни цитокини, првенствено ИЛ-6¹⁵⁶

регулише његове ефекте, можемо закључити да постоји међусобна повезаност између процеса инфламације и хемостазе. Резултати наше студије су у сагласности са наведеним, јер смо детектовали, не само повезаност концентрација фибриногена и ИЛ-6 са ризиком настанка КАБ, већ и са степеном његове тежине према клиничком СИНТАКС скору, што до сада није био предмет клиничких студија.

У студији Капелетија и сарадника¹⁵⁷ на 574 испитаника којима је урађена коронарографија, нађено је да су повишене вредности фибриногена повезане са критичким сужењем главног стабла леве коронарне артерије и проксималног сегмента предње десцедентне артерије. Резултати нашег истраживања су показали да постоји повезаност концентрације фибриногена, али и осталих испитиваних инфламацијских маркера (СЕ, ЦРП, леукоцити, интерлеукин 6) са значајним сужењима на све три коронарне артерије када смо испитанике поделили према клиничком СИНТАКС скору, а када смо их поделили према СИНТАКС I нађена је повезаност са хемодинамски значајним стенозама на предњој десцедентној и десној коронарној артерији. Резултати нашег истраживања су у сагласности са резултатима студија^{133,158} које су показале да базичне вредности фибриногена могу имати прогностички значај јер могу указати на постојање значајне КАБ и утицати на прогнозу будућих КВ болести. Јанг и сарадници¹⁵⁹ су код 1466 болесника са дијабетес мелитусом тип 2 и ангиографски доказаном КАБ доказали повезаност повишених вредности фибриногена са нежељеним кардиоваскуларним догађајима, што су потврдили и резултати нашег испитивања, али код испитаника са једним или више КВ факторима ризика.

Значај нашег истраживања је био у томе што смо за процену степена тежине КАБ користили и СИНТАКС I скор и клинички СИНТАКС скор, при чему је нађена значајна разлика у вредностима фибриногена између група испитаника применом оба скорa, а такође и према броју захваћених крвних судова, што је у сагласности са претходним истраживањима.

Интерлеукин 6 (ИЛ-6) игра веома значајну улогу у патогенези настанка КАБ⁵². У највећој мери, интерлеукин 6 продукују активирани макрофаги, фибробласти и ћелије ендотела, као и адипоцити, и то скоро код 30% популације здравих. Студија *MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)*¹⁶⁰ која је укључила 6617 испитаника и који су праћени током 13.2 година, детектовала је снажну повезаност и

предиктивну вредност ИЛ-6 у настанку атеросклеротских КВ болести, срчане слабости и укупног морталитета. Велика метаанализа¹⁶¹ која је обухватила 17 студија са 5730 болесника са КАБ и 19038 испитаника из контролне групе, закључила је да постоји снажна повезаност концентрације ИЛ-6 и КАБ, док су Менделианове рандомизоване студије^{162,163} рађене на варијантама ИЛ-6 рецептора показале његову каузалну улогу.

Нишида и сарадници¹⁶⁴ су истраживали предиктивни значај интерлеукина-6 и ЦРП-а код 121 испитаника из Јапана са многобројним КВ факторима ризика током 2.9 година праћења. Статистичком, униваријатном Коксовом анализом су доказали да су само претходни КВ догађај, клиренс креатинина и ИЛ-6 били статистички значајни за КВ догађаје, а једино су се повишене вредности ИЛ-6, у највишем терцилу, показале као снажни, независни предиктор будућих КВ догађаја код високо-ризичне популације, и то у односу на, такође, испитиван ЦРП.

Такође, студије су показале повишене вредности ИЛ-6 код болесника са нестабилном ангином пекторис у односу на оне са стабилном ангином пекторис⁵¹, где не постоје релевантни подаци. Ридкер и сарадници¹⁶⁵ су на 14916 здравих мушкараца током 6 година праћења нашли да су концентрације ИЛ-6 $> 2.28 \text{ pg/ml}$ повезане са 2.3 пута већим ризиком настанка инфаркта миокарда, што се може објаснити чињеницом да он делује прокоагулантно, да иницира синтезу протеина акутне фазе запаљења у јетри, као и активацију ћелија ендотела¹⁶⁶.

Патофизиолошко објашњење за повишене концентрације интерлеукина-6 на самом почетку процеса инфламације, заједно са осталим маркерима, је да оно настаје као одговор на оштећење ткива и представља „сигнал упозорења“ за цео организам¹⁶⁷, те се може закључити да је дуготрајно, хронично запаљење зида коронарне артерије претходило формирању атеросклеротских плакова код наших испитаника из испитиване групе. Познато је да интерлеукин 6 има значајну улогу у атерогенези, и то директно, доводећи до ендотелне дисфункције, покретању макрофага/моноцита, деградацији екстрацелуларног матрикса, али и индиректно, стимулишући синтезу фактора коагулације, што може објаснити резултате нашег истраживања где су болесници са тежим обликом КАБ (клинички СС > 33), уз повишене вредности интерлеукина 6, имали и повишене вредности VIII фактора коагулације. Концентрације ИЛ-6 корелирају са БМИ, односно са гојазношћу, што може објаснити

повишени ризик настанка КАБ код гојазних пацијената. У нашем истраживању 84.15% испитаника са доказаном КАБ је било гојазно, тј. 57.32% су имали прекомерну телесну масу (БМИ 25-29.9 kg/m²), а 26.83% су били гојазни (БМИ > 30), а концентрације ИЛ-6 су не само значајно више у испитиваној у односу на контролну групу, већ су биле повезане са степеном тежине КАБ према клиничком СИНТАКС скору. Такође, интерлеукин 6 стимулише синтезу Ц реактивног протеина¹⁶⁸, што може објаснити резултате нашег истраживања где су болесници са тежим обликом КАБ према клиничком СИНТАКС скору (КСС > 33), уз повишене вредности интерлеукина 6, имали и повишене вредности ЦРП-а. Друга велика *Health ABC Study*¹⁶⁹ која је испитивала 2225 здравих мушкараца старости између 70 и 79 година током 7 година праћења, показала је корелацију повишених концентрација ИЛ-6 са настанком КАБ, можданим ударом и епизодама срчане слабости. Вајнштајн и сарадници¹⁷⁰ су нашли да су вредности ИЛ-6 > 1 pg/ml предиктор настанка КАБ и индикатор степена тежине КАБ, док је студија Тајфарда и сарадника¹⁷¹ показала да су болесници са КАБ и вредностима ИЛ-6 > 2.16 pg/ml имали већу стопу морталитета.

У нашем истраживању детектована је значајна разлика у вредности интерлеукина 6 код болесника са ангиографски доказаном КАБ у односу на групу испитаника са једним или КВ фактором ризика (испитивана група 4.21±2.54, контролна група 2.74±1.69, MannWhitney test, p= 0.002), што потврђује чињеницу да су вредности проинфламаторних цитокина, па и ИЛ-6, ниске код особа без доказане КАБ. Резултати нашег истраживања су у сагласности са недавном студијом Јабира и сарадника¹⁷² који су детектовали повишене вредности ИЛ-6 код 100 болесника са ангиографски доказаном КАБ. Истовремено, када смо испитанике са доказаном КАБ поделили у три групе према вредностима клиничког СИНТАКС скору, нашли смо да су испитаници са највишим вредностима ИЛ-6 имали вредности КСС > 33 (I група: 3.50±2.14, II група 4.06±1.99, III група 5.30±3.00, Kruskal Wallis test, p= 0.017), али не и према СИНТАКС I скору, што указује на повезаност степена тежине КАБ са вредностима ИЛ-6. Објашњење за горе наведено могла би да буде чињеница да клинички СИНТАКС скор узима у обзир и животну доб болесника, бубрежну функцију, као и ејекциону фракцију леве коморе.

За повишене вредности **леукоцита** као независан фактор ризика за КАБ се сазнало 1974. године⁶³, да би Вилер и сарадници доказали да су повишене вредности

неутрофила више повезане са КАБ него остале компоненте леукоцита⁶⁴. Познато је да почетак атеросклерозе започиње субинтималном инфилтрацијом ЛДЛ холестерола, који подлеже оксидацији, након чега долази до продирања леукоцита (првенствено моноцита и лимфоцита) у зид крвног суда, и продукције разноврсних цитокина и хемокина^{173,174}. Леукоцити доприносе настанку и погоршању КАБ многобројним патолошким механизмима и то тако што узрокују протеолитичко и оксидативно оштећење ћелија ендотела, индукују хиперкоагулабилност и доводе до експанзије инфаркта¹⁷⁵. Греј и сарадници су детектовали прогностички значај броја леукоцита на исхемијске догађаје код високо ризичних болесника са поновљених исхемијским атацима⁶⁵. Неколико студија¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ је детектовало корелацију између повишених вредности леукоцита и акутног коронарног синдрома.

У нашој студији која је испитивала болеснике са стабилном ангином пекторис, детектовали смо значајне разлике у вредностима леукоцита између испитиване и контролне групе (испитивана група 7.11 ± 1.47 , контролна група 6.30 ± 1.81 , Mann Whitney test, $p = 0.002$), а када смо испитанике са доказаном КАБ поделили у три групе према вредностима клиничког СИНТАКС скорa и према СИНТАКС I скору, није детектована статистичка значајност. Закључак нашег истраживања је да број леукоцита није повезан са степеном тежине КАБ, али смо детектовали статистичку значајност у броју леукоцита између групе са доказаном КАБ и групе испитаника без КАБ, што указује на значај повишених вредности леукоцита у иницијацији процеса атеросклерозе, али и на чињеницу да је хронична инфламација ниског интензитета присутна код болесника са коронарном болешћу.

У прилог чињеници која указује на инфламацијску етиологију КАБ, могу да послуже и резултати нашег истраживања где је детектована статистичка значајност вредности **седиментације** код болесника са ангиографски доказаном КАБ у односу на контролну групу испитаника са једним или КВ фактором ризика (група оболелих 27.48 ± 19.41 , контролна група 14.56 ± 9.45 , Mann Whitney test, $p = 0.000$). Када смо болеснике испитиване групе поделили у 3 групе у зависности од клиничког СИНТАКС скорa, детектовали смо статистичку значајност (I група 22.05 ± 14.77 , II група 27.62 ± 19.41 , III група 34.81 ± 22.96 , Kruskal Wallis test, $p = 0.049$), што указује на повезаност вредности седиментације са степеном тежине КАБ.

Резултати наше студије су у сагласности са закључцима студије Натали и сарадника¹⁷⁹ који су детектовали повезаност вредности седиментације и коронарне атеросклерозе, с том разликом да смо користили најпоузданији клинички СИНТАКС скор за детекцију степена тежине КАБ. Јајан и сарадници¹⁸⁰ су на 136 болесника са ангином пекторис и акутним коронарним синдромом и детектовали да је специфичност седиментације за КАБ износила 70.59%, а сензитивност 67.65%. Кохортна студија Андресдотира и сарадника¹⁸¹ је показала да се седиментација може користити као независни прогностички фактор за КАБ и код мушкараца и код жена, док су Гилум и сарадници¹⁸² закључили да је повишена седиментација фактор ризика за настанак КАБ. Различити типови инфламацијских реакција су укључени у започињање и прогресију атеросклерозе. У циљу побољшања ране детекције КАБ у овом раду смо одређивали вредности инфламацијских маркера (седиментација, број леукоцита, Ц реактивни протеин, фибриноген, интерлеукин 6) и детектовали смо значајно повишене вредности свих испитиваних параметара у групи испитаника са КАБ у односу на контролну групу (са једним или више КВ фактора ризика, али без доказане КАБ), што потврђује раније доказану повезаност инфламације са унапредовалом и клинички релевантном коронарном артеријском болешћу. Резултати нашег истраживања су показали да су повишене вредности седиментације, Ц реактивног протеина, фибриногена и интерлеукина 6 биле повезана са степеном тежине КАБ према клиничком СИНТАКС скору.

Иако смо све маркере инфламације детектовали у циркулишујућој крви, очигледно је да њихове измерене вредности у крви одражавају степен инфламације у зиду коронарне артерије. Закључак нашег истраживања је да је инфламација полазна основа за настанак коронарне атеросклерозе, што је у сагласности са бројним студијама, с том разликом да оне нису узеле у обзир клинички СИНТАКС скор.

5.3. Поређење вредности хомоцистеина између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести

Повишене вредности аминокиселине хомоцистеина су независни фактор ризика за настанак кардиоваскуларних болести и možданог удара^{66,183,184}. Основни механизам атеротромбогеног ефекта лежи у његовом директном деловању на ендотел

крвног суда, смањујући продукцију азот монооксида (NO) и повећавајући пролиферацију глатких мишићних ћелија^{185,186}.

Велика мета анализа¹⁸⁷ је показала да свако повећање хомоцистеина за 5 $\mu\text{mol/L}$ повећава КВ ризик за 60% код мушкараца и 80% код жена, док је друга студија¹⁸⁸ показала 7-струки пораст морталитета. Још је студија Нигарда и сарадника¹⁸⁹ урађена пре скоро три деценије показала да су повишене вредности хомоцистеина снажан предиктор КВ морталитета код болесника са ангиографски доказаном КАБ. На концентрације хомоцистеина у крви утичу витамин Б12 и фолна киселина, али и хронични имунски одговор и бубрежна функција¹⁹⁰, тако да смо у овом раду и то узели у обзир. За разлику од недавно урађене студије¹⁹¹ која је испитивала предиктивни значај вредности хиперхомоцистеинемije на степен тежине КАБ према СИНТАКС I скору код болесника са акутним коронарним синдромом, и у којој је, такође, нађена позитивна корелација, у нашем раду истраживане су предиктивне вредности хиперхомоцистеинемije на степен тежине КАБ и према СИНТАКС I скору и према клиничком СИНТАКС скору, али код болесника са стабилном формом КАБ.

Раније студије¹⁹²⁻¹⁹⁴ које су детектовале позитивну корелацију између концентрација хомоцистеина и степена тежине КАБ нису узимале у обзир клинички СИНТАКС скор, нити СИНТАКС I скор, већ број захваћених коронарних крвних судова. У две одвојене студије Ву и сарадници¹⁹³ и Жубран и сарадници¹⁹⁴ су доказали да вредности хомоцистеина корелирају са степеном тежине КАБ, тј. да су вредности хомоцистеина биле више код болесника са тросудовном у односу на оне са једносудовном КАБ. Позитивна корелација између хиперхомоцистеинемije и АКС може се објаснити његовом улогом у настанку оксидативног стреса, ендотелне дисфункције, затим чињеницом да делује протромбогено и на тај начин има улогу у прогресији атеросклеротски стабилног у нестабилни или вулнерабилни плак¹⁹⁵⁻¹⁹⁶. Са друге стране, повезаност између хиперхомоцистеинемije и степена тежине КАБ се може објаснити чињеницом да је, због хомоцистеином индуковане пролиферације глатких мишићних ћелија и смањене синтезе азот-монооксида¹⁸⁶⁻¹⁸⁷ (NO) услед инхибиције ензима NO синтазе, и повећане синтезе асиметричног диметиларгинина, процес атеросклерозе коронарних крвних судова екстензивнији и комплекснији.

Управо је то разлог што је хиперхомоцистеинемија одговорна за патогенезу основних церебралних, коронарних, реналних и осталих васкуларних циркулаторних поремећаја¹⁹⁷. Мек Кули и сарадници¹⁹⁸ су показали да хиперхомоцистеинемија може довести до убрзане атеросклерозе у општој популацији.

У опсервационој студији В. Митровића и Д. Ђурића са сарадницима¹⁹⁹ код 259 пацијената је урађена селективна коронарографија, након чега су подељени у две групе: I група са доказаном КАБ и II група са нормалним коронарографским налазом. Закључак ове студије је био да су испитаници из I групе имали значајно повишене вредности хомоцистеина у односу на контролну групу, да су вредности хомоцистеина преко 15 $\mu\text{mol/L}$ биле више заступљене у I групи и да су вредности хомоцистеина биле више код старијих болесника, као и да су позитивно корелирале са вредностима мокраћне киселине у серуму. У нашој студији смо нашли позитивну корелацију између повишених вредности хомоцистеина у групи болесника са доказаном КАБ у односу на контролну групу (испитивана група 12.46 ± 4.54 , контролна група 9.18 ± 2.21 , Mann Whitney test, $p = 0.000$), а затим смо доказали његов предиктивни значај у процени степена тежине КАБ према према СИНТАКС I скору (I група: средња вредност \pm СД 11.21 ± 3.78 , II група 13.66 ± 4.61 , III група 13.87 ± 5.34 , Kruskal Wallis test, $p = 0.023$), и клиничком СИНТАКС скору (I група 10.95 ± 3.34 , II група 12.20 ± 4.62 , III група 14.78 ± 5.14 , Kruskal Wallis test, $p = 0.005$), што до сада није био предмет клиничких истраживања. Студија коју смо ми урадили показала је да вредности хомоцистеина корелирају са степеном тежине КАБ код болесника са стабилном ангином пекторис, и да су биле највише у групи болесника са највишим СИНТАКС I скором ($\text{СС} > 33$), а када смо болеснике испитиване групе поделили у три групе према клиничким СИНТАКС скору, такође смо нашли да су вредности хомоцистеина биле највише у трећој групи испитаника са ($\text{КСС} > 33$).

Резултати нашег истраживања су у сагласности са резултатима претходних, али је нађена позитивна корелација, не само са вредностима мокраћне киселине, него и са вредностима испитиваних инфламацијских маркера (седиментација, ЦРП, фибриноген, интерлеукин 6). Статистичком анализом група према СИНТАКС I скору је утврђено да су вредности маркера инфламације, Ц реактивног протеина и фибриногена биле у корелацији са вредностима хомоцистеина, тј. да је значајна разлика у вредностима хомоцистеина, ЦРП-а и фибриногена детектована између прве

и треће групе. Додатном статистичком анализом испитаника подељених према клиничком СИНТАКС скору утврђено је да су вредности маркера инфламације: седиментације, интерлеукина 6, Ц реактивног протеина и фибриногена биле у корелацији са вредностима хомоцистеина, и да је значајна разлика нађена између прве и треће групе. Једно од објашњења би могла да буде синергично деловање хомоцистеина и маркера инфламације на процес запаљења у зиду крвног суда, што је и био закључак студије²⁰⁰ урађене пре неколико година која је детектовала повезаност умерене хиперхомоцистеинемije и имунске активности посредоване ћелијским имунитетом. Закључак студије је такође био да акумулација хомоцистеина у зиду крвног суда може настати услед дефицита витамина Б12 условљене хроничном активацијом имунског система. Фу и сарадници²⁰¹ су показали да је хиперхомоцистеинемija код старијих болесника са АКС значајан предиктор укупног морталитета и *MACE*. Наше истраживање је укључило болеснике са стабилном ангином пекторис, просечне животне доби 64.89 година, који су имали значајно више вредности хомоцистеина у односу на контролну групу, просечне животне доби 61.39 година, што је у сагласности са чињеницом да вредности хомоцистеина расту са старењем. Хан и сарадници²⁰² су детектовали повезаност хиперхомоцистеинемije и артеријске хипертензије, што је у сагласности са резултатима нашег рада, јер су болесници испитиване групе имали повишене вредности хомоцистеина и имали артеријску хипертензију. С обзиром да на повишене концентрације хомоцистеина у серуму утичу дефицит витамина Б12 и фолне киселине у организму, у истраживању смо одређивали и њихове концентрације. Детектовали смо значајно ниже вредности витамина Б12 у групи болесника са клиничким СИНТАКС скором > 33 (I група 272.27±137.64, II група 218.34±159.49, III група 190.79±105.09, Kruskal Wallis test, p=0.022), што је у сагласности са ранијим студијама. Резултати нашег истраживања потврђују ранија сазнања²⁰³ о значају употребе суплемената фолне киселине и витамина Б12, који снижавају повишене вредности хомоцистеина, и на тај начин, значајно редукују КВ ризик. Да није довољно само користити суплементе фолне киселине и витамина Б12, показали су Тофињи и сарадници²⁰⁴ закључивши да и други фактори, као што су старост, базичне концентрације хомоцистеина, витамина Б12, бубрежна функција и медикаментна терапија могу утицати на ефикасност наведене терапије на смањење хомоцистеином посредованог васкуларног ризика²⁰⁴.

5.4. Поређење вредности укупног, ЛДЛ, ХДЛ холестерола и триглицерида између експерименталне и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести

Неколико студија је показало да повишене вредности укупног холестерола имају експоненцијалну улогу на кардиоваскуларни и укупни морталитет, првенствено међу млађом популацијом²². У нашем истраживању нисмо нашли статистички значајне разлике у вредностима укупног холестерола и ЛДЛ холестерола, као и триглицерида између испитиване и контролне групе, што се може објаснити чињеницом да су испитаници из групе оболелих у већој мери користили статине у терапији. Резултати нашег истраживања су показали значајно ниже вредности ХДЛ холестерола у испитиваној у односу на контролну групу (испитивана група 1.16 ± 0.27 , контролна група 1.30 ± 0.32 , Mann Whitney test, $p = 0.018$), што је у сагласности са његовом раније доказаном атеропротективном улогом. Јуан и сарадници²⁰⁶ су код 4205 болесника са стабилном ангином пекторис показали да постоји повезаност концентрације ХДЛ холестерола са степеном тежине КАБ према Генсини скору, али не и са исходом (MACE) током просечног праћења од 27.3 месеци.

У нашој студији смо потврдили протективни утицај ХДЛ холестерола на ризик настанка КАБ. Неколико студија²⁰⁷ је показало повезаност ниских вредности ХДЛ холестерола са повећаним КВ морбидитетом и морталитетом и да његово смањење за 1% повећава ризик настанка КАБ за 2 до 3%. Повишене вредности ХДЛ холестерола имају протективни кардиоваскуларни ефекат, док, са друге стране, ЛДЛ холестерол негативно делује на крвне судове.

Резултати наше студије су детектовали значајне разлике у вредностима **атерогеног индекса плазме** (испитивана група 0.16 ± 0.24 , контролна група 0.07 ± 0.24 , Mann-Whitney test, $p = 0.026$), који се израчунава $\log(\text{Tg} / \text{HDL})$ који, до сада није био често предмет клиничких истраживања. Повишене вредности АИП преко 0.5 указује на повишени атерогени ризик^{208,209}. Гациано и сарадници²¹⁰ су показали да је однос (*ratio*) триглицерида и ХДЛ холестерола снажан предиктор инфаркта миокарда. Једина студија која је испитивала АИП је студија Фролиха и сарадника²¹¹ на 788 мушкараца и 320 жена, које су класификовали у две групе: испитаници са и они без КАБ. Закључак студије је да су само АИП, старост, пушење, дијабетес и обим струка

били предиктори КАБ, и то једино након што је FERHDL (*Rate of Cholesterol Esterification*) који је неклассификовани липопротеински маркер, изостављен из статистичког мултиваријантног логистичног модела. Наша студија је једина до сада показала значајне разлике у вредностима атерогеног индекса плазме између групе испитаника са доказаном КАБ и контролне групе чији су испитаници имали један и више КВ фактора ризика. Када смо испитанике из групе оболелих поделили у три групе у зависности од клиничког и СИНТАКС I скога, нисмо детектовали статистички значајну разлику.

Са друге стране, није нађена статистички значајна разлика у вредностима индекса атеросклерозе (ЛДЛ/ХДЛ холестерол) између испитиване и контролне групе, као ни у испитиваној групи према вредностима клиничког СИНТАКС скога.

5.5. Поређење вредности инхибитора активатора плазминогена између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести

Повишене вредности инхибитора активатора плазминогена (ПАИ-1), који је инхибитор фибринолизе, доводе до хиперкоагулабилног стања²¹². Инхибитор активатора плазминогена продукују ћелије ендотела, макрофаги^{213,214}, адипоцити, глатко васкуларне ћелије, хепатоцити, фибробласти и тромбоцити. Корбан и сарадници²¹⁵ су недавно урадили студију на 77 болесника са боловима у грудима, којима је урађена коронарографија (нормалан налаз или стенозе < 40%) и урађен ацетилхолински тест. Симултано су узимани узорци крви из коронарне артерије и коронарног синуса пре теста, а затим је израчунато ослобађање ПАИ-1 (*PAI-1 Release Rate*). Закључак студије је био да је ендотелна дисфункција коронарних артерија повезана са повећаним срчаним ослобађањем ПАИ-1, што имплицира да локални поремећај фибринолизе прати ендотелну дисфункцију и доводи до настанка КАБ. Повишене вредности ПАИ-1 су повезане са КАБ, инфарктом миокарда и цереброваскуларним догађајима²¹⁶⁻²¹⁸. Проспективна *EPICOR* студија²¹⁹ показала је значајно повишени ризик настанка АКС и исхемијског možданог удара код болесника са највишим вредностима ПАИ-1 у поређењу са најнижим. Сматра се да ПАИ-1 има важну улогу у модулацији процеса репарације оштећења, и то преко контроле

плазмином посредованог ремоделовања екстрацелуларног матрикса, миграције ћелија и апоптозе. Кардиоваскуларни болесници су у истраживању Тофлера и сарадника²²⁰ имали значајно више вредности ПАИ-1 у односу на контролну групу здравих.

Компарацијом болесника испитиване групе и испитаника контролне групе са једним или више КВ фактора ризика детектована је статистичка значајна разлика у концентрацијама ПАИ-1 (испитивана група 2.03 ± 0.71 , контролна група 1.78 ± 0.57 , Mann Whitney test, $p = 0.049$), с том разликом што су нашу испитивану групу чинили болесници са ангиографски доказаном КАБ, тј. са бар једном стенозом на коронарним артеријама $> 50\%$, а такође смо користили и клинички и СИНТАКС I скор. Објашњење наведених резултата је да су повишене вредности ПАИ-1 повезане са поремећајем фибринолизе код болесника са можданим ударом и КАБ²²¹. У нашем истраживању нисмо детектовали повезаност концентарције ПАИ-1 са степеном тежине КАБ према испитиваним скоровима.

Јунг и сарадници²²² су систематизовали 38 мањих студија, урађених између 1991. и 2016. године, који су укључили укупно 11557 испитаника, где је испитивана потенцијална улога ПАИ-1 као маркера нежељених КВ дешавања (*MACE*). Закључак мета анализе је био да су повишене вредности ПАИ-1 повезане са нежељеним КВ дешавања, што га чини потенцијалним биомаркером болести крвних судова.

5.6. Поређење вредности VIII фактора и фон Вилебрандовог фактора између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести

Повишене вредности VIII фактора коагулације су нађене код 11% опште популације одраслих²²³, а такође је већа инциденца повишених вредности код жена, код особа са О крвном групом, код особа са високим БМИ, дијабетичара и код клиничких стања повезаних са хроничном инфламацијом. VIII фактор коагулације синтетишу и секретују ендотелне ћелије⁸² и у циркулацији се налази везан нековалентном везом са фон Вилебрандовим фактором, што за последицу има два основна ефекта: 1) спречавање његове протеолитичке инактивације од стране активираних протеина Ц и протеина С⁸³; 2) везивање помаже његовом концентрисању на месту васкуларне повреде. Такође, њихова веза је од кључног значаја за настанак

тромбина²²⁴. Ранија истраживања су показала да је VIII фактор коагулације независан фактор ризика за настанак дубоке венске тромбозе²²⁵, али је његов утицај на артеријску тромбозу остао недовољно испитиван. Неколико раније урађених великих епидемиолошких студија^{224,226} су детектовали повезаност VIII фактора коагулације у настанку КАБ и исхемијског možданог удара.

Студија *REGARDS*⁸⁰ која је пратила 30239 испитаника у САД, старијих ≥ 45 година између 2003. и 2007. године показала је да су повишене вредности VIII фактора коагулације биле повезане са повишеним ризиком настанка možданог удара, али до сада нису рађене студије које су испитивале повезаност VIII фактора коагулације са степеном тежине КАБ према СИНТАКС I и клиничком СИНТАКС скору. Хернандез и сарадници²²⁷ су нашли повишене вредности VIII фактора коагулације код болесника са акутним коронарним синдромом који нису имали КВ факторе ризика. Студија Пасупатија и сарадника¹⁴⁸ код 440 болесника са акутним инфарктом миокарда код којих је 36 (8.2%) идентификовано као *Myocardial Infarction (MI) With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA)* и који су упоређивани („мечовани“) са *Myocardial Infarction (MI) Patients With Obstructive CAD (MICAD)*, показала је сигнификатно повећане концентрације VIII фактора коагулације у обе групе. Резултати нашег истраживања код 82 испитаника са доказаном КАБ су показали значајно повишене вредности VIII фактора коагулације у групи испитаника са СИНТАКС I скором > 33 у односу на групу испитаника са СИНТАКС I скором < 32 (I група 2.25 ± 0.75 , II група 2.21 ± 0.53 , III група 2.97 ± 0.95 , Kruskal Wallis test, $p = 0.007$). Такође, детектовали смо значајно више вредности VIII фактора коагулације у групи испитаника са клиничким СИНТАКС скором > 33 у односу на групу испитаника са скором < 32 (I група 2.17 ± 0.71 , II група 2.26 ± 0.68 , III група 2.89 ± 0.87 , Kruskal Wallis test, $p = 0.002$).

Фон Вилебрандов фактор (vW фактор) је гликопротеин који већином продукују ћелије ендотела и који има веома значајну улогу у адхезији и агрегацији тромбоцита и то на местима са високоим *shear* стресом⁷⁶, нарочито у атеросклеротски измењеним, суженим коронарним артеријама са претећом руптуром⁷³, што га чини веома потентним КВ фактором ризика. Има веома значајну улогу у примарној хемостази и почетним корацима у формирању тромба²²⁸ и сматра се маркером васкуларног оштећења²²⁹, пошто су детектоване његове повишене вредности код оштећења васкуларног ендотела. Неколико студија^{230,231} је детектовало позитивну

корелацију између повишених вредности vW фактора и ризика настанка КАБ, а мета анализа²³² проспективних студија детектовале су повишени ризик настанка КАБ код испитаника из опште популације. Като и сарадници²³³ су код 91 болесника лечених ПЦИ уз асистенцију интраваскуларног ултразвука нашли повезаност повишених вредности vW фактора и волумена плака израженог у процентима (*Percent Atheroma Volume- PAV*). Закључак студије је био да су повишене вредности vW фактора повезане са повећаним присуством коронарних плакова код болесника са КАБ, лечених статинима, сугеришући да је vW фактор маркер резидуалног КВ ризика након терапије статинима. Друга студија²³⁴ која је користила интраваскуларни ултразвук је, такође, показала позитивну корелацију између вредности vW фактора и већег присуства атеросклеротских плакова код болесника са КАБ.

Објашњење резултата наведених студија лежи у чињеници да је у атеросклеротским крвним судовима смањена продукција NO синтазе²³⁵, што доводи по повећане синтезе vW фактора²³⁶. NO је инхибитор секреције ендотелног vW фактора²³⁷. Наши резултати, у сагласности са наведеним студијама су показали значајно више вредности vW фактора у групи испитаника са СИНТАКС I скором > 23 у односу на групу испитаника са СИНТАКС I скором < 22 (I група 1.16±0.59, II група 1.52±0.62, III група 1.49±0.80, Kruskal Wallis test, p= 0.040). Значајне разлике су детектоване између II и I групе и између III и I групе. Такође, детектовали смо значајно више вредности vW фактора у групи испитаника са клиничким СИНТАКС скором > 33 у односу на групу испитаника са скором < 32 (I група 1.15±0.53, II група 1.38±0.72, III група 1.57±0.75, Kruskal Wallis test, p= 0.034). Постојале су значајне разлике између III и I групе. Док су Соневелд и сарадници²³⁸ детектовали снажну повезаност између степена изражене атеросклерозе аркуса аорте и каротидних артерија код болесника са транзиторним исхемијским атаком и исхемијског možданог удара, наши резултати су детектовали повезаност вредности vW фактора са степеном тежине КАБ код болесника са стабилном ангином пекторис, и према СИНТАКС I скору и према клиничком СИНТАКС скору. Резултати нашег истраживања говоре у прилог чињеници да повишене концентрације vW фактора одражавају поремећену синтезу NO у крвном суду са знацима ендотелне дисфункције, као и узнапредовале атеросклеротске промене, тј. да корелирају са степеном тежине КАБ, према СИНТАКС I и клиничком СИНТАКС скору. Може се извести закључак да

концентрације VIII фактора и vW фактора корелирају са степеном тежине КАБ код болесника са стабилном ангином пекторис, и да су највише вредности регистроване код испитаника са вредностима СИНТАКС I и клиничког скорa >33, што је у сагласности са студијом Кампхусена и сарадника²³⁹ која је детектовала истовремено повишене вредности VIII фактора коагулације и vW фактора, при чему нису узети у обзир наведени скорови.

Резултати ранијих студија, али и наше, које су испитивале улогу vW фактора у патогенези КВ болести, могли би да допринесу унапређењу терапије болесника са КАБ, с обзиром да су се појавили нови лекови, као што су моноклонска антитела, који утичу на концентрацију vW фактора и испољавају снажан антиромбоцитни ефекат²⁴⁰. Студија Високинског и сарадника²⁴¹ је показала да антикоагулантни лекови могу утицати на концентрацију vW фактора код болесника са атријалном фибрилацијом, док су Матсура и сарадници²⁴² исто доказали за антиромбоцитне лекове (аспирин и тиенопиридини).

5.7. Поређење вредности НТ-проБНП између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести

BELSTRESS студија²⁴³ је показала је да су повишене вредности НТ-проБНП-а веома снажан предиктор коронарних дешавања након више од 2 године праћења, чак и након усклађивања конвенционалних фактора ризика. Студија⁹¹ која је обухватила болеснике са стабилном ангином пекторис и дијабетесом тип 2 показала је да је НТ-проБНП бољи предиктор прогресије КАБ у поређењу са тропонином Т, ЦРП-ом и цистатином Ц. Велика *Natriuretic Peptides Studies Collaboration*²⁴⁴ је истраживала резултате из 40 студија са 95000 испитаника без КВ болести, и нађено је да су они са вредностима НТ-проБНП-а у највишем терцилу имали дупло већи ризик настанка КАБ, можданог удара и срчане слабости у односу на испитанике у најнижем.

У нашем истраживању, поређењем групе испитаника са стабилном ангином пекторис и контролне групе без доказа КАБ, нађена је статистички значајна разлика у концентрацијама НТ-проБНП-а (испитивана група 75.24 ± 240.24 , контролна група 22.38 ± 27.86 , Mann Whitney test, $p = 0.031$).

НТ-проБНП, иако најпознатији као маркер срчане слабости, показао се и као

значајан предиктор будућих КВ дешавања, код болесника са стабилном ангином пекторис. Студија²⁴⁵ која је пратила 1781 болесника са стабилном ангином пекторис током 3.6 година показала је да је НТ-проБНП заједно са још 4 биомаркера, најснажнији предиктор кардиоваскуларног исхода. У нашем истраживању детектоване су статистички значајно повишене вредности НТ-проБНП-а код болесника са ангиографски доказаном КАБ, што се може објаснити тиме да су испитаници у испитиваној групи били „болеснији“, тј. да су самим тим, што су имали ангиографски доказану коронарну болест, имали и нижу ејекциону фракцију леве коморе, већи енд-дијастолни и енд-сistolни дијаметар леве коморе. Студија²⁴⁶ коју су Махмуда и сарадници спровели код болесника са инфарктом миокарда без СТ елевације показала је статистички значајну разлику у концентрацијама БНП-а и према броју захваћених крвних судова и комплексности лезија према СИНТАКС I скору. У нашем истраживању, детектована је повезаност концентрације НТ-проБНП-а са степеном тежине КАБ код болесника са стабилном ангином пекторис, и према броју захваћених крвних судова, али и према клиничком СИНТАКС скору (I група 21.55 ± 20.50 , II група 56.94 ± 95.72 , III група 163.63 ± 401.57 , Kruskal Wallis test, $p = 0.033$), што, до сада није био предмет клиничког истраживања.

Познато је да болесници са променама на коронарним артеријама имају, у већој мери, нижу ејекциону фракцију леве коморе, снижен ударни и минутни волумен срца, а компензаторно и увећани, како енд-дијастолни, тако и енд-сistolни волумен леве коморе. Патофизиолошко објашњење за повишене вредности НТ-проБНП-а управо произилазе из наведених компензаторних механизма, којим се организам адаптира на деловање неповољних фактора. Када смо болеснике експерименталне групе поделили према вредностима клиничког СИНТАКС скору у три групе, они у групи са вредностима > 33 су имали статистички значајно више вредности НТ-проБНП-а у односу на прву групу са вредностима < 23 , тако да смо показали његову позитивну корелацију са степеном тежине КАБ. Са друге стране, није постојала статистички значајна разлика у вредностима НТ-проБНП-а између група испитаника према СИНТАКС I скору, што се може објаснити тиме да клинички СИНТАКС скор узима у обзир, не само ангиографски налаз на коронарним артеријама, већ и старост болесника, његову бубрежну функцију и ејекциону фракцију леве коморе.

5.8. Поређење вредности мокраћне киселине између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести

Неколико студија^{247,248} које су спроведене пре скоро 50 година, показале да су вредности **мокраћне киселине** повишене код болесника са КАБ и да могу имати предиктивну вредност. Концентрације мокраћне киселине у крви су веома варијабилне и у великој мери зависе од других КВ фактора ризика, као што су хипертензија, бубрежна функција²⁴⁹, примене разних лекова, првенствено диуретика. Такође су детектоване повишене концентрације мокраћне киселине код мушкараца, гојазних, код особа са хиперлипидемијом, код особа које уносе алкохол, код инсулинске резистенције, код жена у менопаузи²⁵⁰. Проспективне студије које су урађене у протеклих неколико деценија имале су контрадикторне резултате, али су неке од њих показале позитивну корелацију код женске популације^{251,252}, али не и код мушкараца.

У нашем истраживању, које је укључило 82 испитаника из групе са доказаном КАБ и 41 испитаника из контролне групе, нађена је статистички значајна разлика у вредностима мокраћне киселине (испитивана група 345.05 ± 92.08 , контролна група 303.71 ± 74.25 , Mann-Whitney test, $p = 0.020$), а када смо хтели да детектујемо повезаност вредности мокраћне киселине са степеном тежине и испитанике из групе оболелих поделили на три групе, према вредностима клиничког СИНТАКС скорa и према СИНТАКС I скору није нађена статистичка значајна разлика.

Резултати наше студије су у сагласности са резултатима обједињењих проспективних студија и мета анализа²⁵³ код 9458 особа са КАБ и 155084 контрола, које су показале да је мало вероватно да мерење концентрације мокраћне киселине може бити од користи у предикцији КАБ. Једина студија која се бавила предиктивном вредношћу мокраћне киселине је она коју су спровели Ксионг и сарадници²⁵⁴ код 451 пацијента са КАБ који су подељени у три групе према вредностима клиничког СИНТАКС скорa (I група 2-11, II група 12-21, III група 22-68), при чему су њене вредности биле значајно повезане са степеном тежине КАБ. Разлог због којих у нашем истраживању нисмо добили сличне резултате, тј. позитивну корелацију, може бити у мањем броју испитаника и самој методологији студије, јер смо у нашем истраживању код 82 испитаника користили широко прихваћену поделу на 3 групе, и то према

вредностима СИНТАКС I скорa и Клиничког СИНТАКС скорa (I група < 22, II група 23-32, III група > 33).

5.9. Поређење вредности Д димера између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести

Коронарни болесници са повишеним хиперкоагулабилним стањем имају повишени КВ морталитет услед настанка акутне тромбозе на месту руптурираног плака. Прокоагулантно стање у коме се налазе могу бити узрок или последица постојеће ендотелне дисфункције која убрзава настанак атеросклеротске болести. Гонг и сарадници²⁵⁵ су објавили студију која је укључила болеснике са стабилном ангином пекторис у којој су детектовали повезаност повишених вредности Д димера са вишесудовном КАБ. Студија Нарусеа и сарадника²⁵⁶ је показала прогностички значај комбинованог одређивања Д димера и гломерулске филтрације у дугорочној предикцији морталитета код болесника са доказаном КАБ, што се може објаснити чињеницом да повишене вредности Д димера одражавају екстензивну атеросклерозу, што, само по себи, резултира лошијом прогнозом. Данеш и сарадници²⁵⁷ су у проспективној мета анализи сугерисали да може постојати повезаности вредности Д димера и КАБ под претпоставком да постоји већа инциденца тромбогенезе. Друга студија²⁵⁸ са 210 болесника је показала значајно више вредности Д димера код болесника са АКС у односу на здраве испитанике. Линд и сарадници²⁵⁹ су у кохортној студији са 719 болесника који су узимали оралне антикоагулантне лекове детектовали позитивну асоцијацију између Д димера и КАБ.

У нашем истраживању нисмо нашли статистички значајне разлике у вредностима Д димера између испитиване и контролне групе (испитивана група 0.85 ± 1.02 , контролна група 0.87 ± 0.88 , Mann Whitney test, $p = 0.949$), нити између група испитаника подељених према вредностима клиничког СИНТАКС скорa. Једно од објашњења лежи у малом узорку и кратком временском периоду праћења.

5.10. Повезаност маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина са задебљањем интима-медија комплекса (ИМК) каротидне артерије у обе испитиване групе

Резултати нашег истраживања код 123 испитаника са бар једним КВ фактором ризика показали су повезаност концентрације испитиваних маркера инфламације (седиментација, ЦРП, фибриноген, леукоцити, интерлеукин 6), као и концентрације хомоцистеина са степеном тежине атеросклеротских промена на унутрашњој каротидној артерији представљене задебљањем интима-медија комплекса (ИМК). Болесници са већим вредностима ИМК индекса (> 1.31) су имали повишене концентрације инфламацијских маркера, као и хомоцистеина. Компарацијом концентрација вредности фон Вилебрандовога фактора између испитиваних група није нађена статистички значајна разлика. Повишене вредности ИМК указује на системску атеросклерозу и повезане су са њеним клиничким последицама: инфарктом миокарда и можданим ударом²⁶⁰⁻²⁶².

Иницијални процес који доводи до формирања и развоја атеросклеротског плака је инфламација зида крвног суда, и управо су медијатори инфламације покретачи прогресије стабилног у нестабилни плак⁴¹. Процес атеросклерозе се објашњава теоријом „одговор на повреду“²⁶³, тј. чињеницом да је физичка повреда ендотела крвног суда иницијални догађај који доводи до промена зида крвног суда¹⁰⁶. Ендотелна дисфункција представља први корак ка настанку атеросклерозе. У раној фази ЛДЛ холестерол доспева у ендотел, након чега подлеже оксидацији, а затим долази до хипертрофије ћелија медије, тако да се формира атеросклеротски плак синергичним деловањем процеса инфламације, оксидације и пролиферације глатких мишићних ћелија. Управо се ова рана фаза атеросклерозе, без клиничких манифестација, може детектовати мерењем интима-медија комплекса, што представља један од најбољих начина превенције кардиоваскуларних болести, нарочито код млађе популације. У судији Јонсена и сарадника²⁶⁴ детектоване су повишене вредности ИМК индекса на каротидној артерији код болесника са артеријском хипертензијом, као и студија Лаке и сарадника²⁶⁵. Идентично су показали и резултати нашег истраживања, у коме су болесници са вредностима ИМК > 0.91 (друга и трећа група) значајно више имали артеријску хипертензију (χ^2 тест р

вредност 0.032). Студија Бауера и сарадника²⁶⁶ је показала да су године живота фактор ризика који позитивно корелира са вредностима ИМК, и да он прогредира стопом 0.007 годишње, с тим да се код жена промене јављају 5 година касније. Млађи болесници са метаболичким синдромом имају више вредности ИМК у односу на контролну групу здравих²⁶⁷. Статистичком анализом дескриптивних података испитаника групе оболелих и контролне групе у нашој студији (животна доб, пол, дислипидемија, пушење) није нађена статистички значајна разлика, што се може објаснити малим узорком од 123 испитаника.

Велике епидемиолошке студије²⁶⁸⁻²⁷¹ које су раније урађене су показале повезаност како традиционалних КВ ризика, тако и осталих фактора ризика са задебљањем ИМК. Студија Плесковича и сарадника²⁷² је мултиваријантном логистичком прогресијом на 595 испитаника са дијабетесом тип 2, током 3.8 година праћења, показала повезаност вредности ХДЛ холестерола са присуством каротидних атеросклеротских плакова. Резултати нашег истраживања су показали статистички значајне разлике у концентрацијама **ХДЛ холестерола** између све три група испитаника (I група 1.30 ± 0.24 , II група 1.21 ± 0.29 , III група 1.15 ± 0.32 , Kruskal Wallis test, $p = 0.021$), и то између прве и треће групе (Mann Whitney test, $p = 0.004$), док за укупни холестерол, ЛДЛ холестерол и триглицериде нисмо детектовали статистичку значајност. За разлику од наведених студија, ми смо испитанике поделили у три групе у зависности од ИМК вредности (I група < 0.9 , II група $0.91-1.30$, III група > 1.31). Једно од објашњења је да је кумулативни утицај традиционалних фактора превагнуо над појединачним, што је утицало на комплексност промена на унутрашњој каротидној артерији.

Са друге стране, неке студије^{273,274} су показале да традиционални фактори ризика нису једини повезани са варијацијама вредности ИМК, већ да и неки други фактори могу допринети прогресији каротидне болести. Последњих неколико година посебна пажња је била посвећена инфламацијским маркерима за које је доказано да могу имати прогностички значај у настанку будућих кардиоваскуларних догађаја^{158,275}, тако да смо ми у овом раду, поред традиционалних фактора ризика, испитивали повезаност седиментације, фибриногена, леукоцита, ЦРП-а, интерлеукина 6, као и хомоцистеина, vW фактора, VIII фактора коагулације, ПАИ-1 и осталих са степеном тежине коронарне и каротидне болести, као најозбиљнијих

манифестација системске атеросклерозе. Ротердамска студија²⁷⁶ је показала да повишене концентрације ЦРП-а имају предиктивну вредност на прогресију ИМК, док су Ванг и сарадници²⁷⁷ показали позитивну корелацију високо сензитивног ЦРП-а и преваленце асимптоматске интракранијалне артеријске стенозе. Хуанг и сарадници²⁷⁸ су током 6 година праћења 5349 испитаника, старијих од 40 година, одређивали вредности ЦРП на почетку студије, као и просечне вредности током 4 године и детектовали су његову повезаност са асимптоматском стенозом каротидне артерије код 356 испитаника (6.6%), нарочито код старијих од 60 година и код мушкараца. Поменута студија Плесковича и сарадника²⁷² је на 595 испитаника са дијабетесом тип 2, показала повезаност вредности ЦРП-а са прогресијом задебљања ИМК, али и са атеросклеротским плаковима. Лиу и сарадници²⁷⁹ су на 1982 испитаника старијих од 40 година нашли да је комбиновано одређивање вредности концентрације ЦРП-а и липопротеин повезане фосфолипазе А2 (Lp-PLA2) бољи прогностички показатељ присуства атеросклерозе каротидних артерија, од њиховог појединачног одређивања. Такође је нађена позитивна корелација између повишених вредности ЦРП-а и стенозе каротидне артерије, што је показала и наша студија на много мањем узорку.

Резултати нашег истраживања су у сагласности са горе наведеним студијама, јер су болесници са вредностима ИМК индекса (> 1.30) имали значајно више концентрације ЦРП-а. У нашој студији регистрована је статистичка значајна разлика у вредностима ЦРП-а између три групе испитаника (I група 2.56 ± 4.34 , II група 5.41 ± 6.45 , III група 5.16 ± 5.61 , Kruskal Wallis test, $p = 0.005$), и то између прве и треће групе (Mann Whitney test, $p = 0.004$). Закључак нашег истраживања је да постоји повезаност концентрација ЦРП-а са степеном тежине атеросклеротске болести унутрашње каротидне артерије, те да се може сматрати независним показатељем асимптоматске каротидне атеросклерозе.

Интерлеукин 6 је потенцијални предиктор будућих кардиоваскуларних догађаја код болесника са КВ факторима ризика, као што су хипертензија, дијабетес, повишене масноће, пушење, транзиторни исхемијски атак, мождани удар, КАБ или периферна артеријска болест²⁸⁰. Проспективна *TROMSO* студија²⁸¹ са 703 испитаника је током 6 година праћења испитивала повезаност 28 нових биомаркера са формирањем и прогресијом каротидних плакова, и само су вредности интерлеукина-6, мијелопероксидаза (МПО) и каспазе-1 били повезани са прогресијом атеросклерозе.

Закључак студије је да је интерлеукин-6 независан предиктор прогресије каротидног плака, и да се може сматрати маркером прогресије атеросклерозе у општој популацији. *Health ABC Study*²⁸² која је испитивала старију популацију без претходне КАВ, показала је повезаност концентрације ИЛ-6 и инциденце možданог удара. Са друге стране, *PROSPER*²⁸³ и *CAERPHILLY*²⁸⁴ студије нису нашле независну повезаност ИЛ-6 и možданог удара. Повезаност интерлеукина-6 и атеросклерозе детектована је не само у студијама које су укључиле старију популацију, већ и код оних са млађим испитаницима²⁸⁵. Недавно је студија Брукера и сарадника²⁸⁶ која је спроведена код 58 таксиста изложених загађеном ваздуху, показала позитивну асоцијацију између ИЛ-6 и ИМК. Оказаки и сарадници²⁸⁷ су, код 210 пацијената са једним или више КВ фактором ризика, током 9 година у временским размацама, сваке 3. године, пратили концентрације ИЛ-6 и ЦРП-а, и закључили да су једино хронично повишене просечне вредности ИЛ-6 биле повезане са прогресијом атеросклерозе каротидних артерија изражених преко ММИМК (*Mean-Maximal Intima-Media Thickness*).

Наша студија на 123 испитаника са једним или више КВ фактором ризика, детектовала је статистички значајне разлике у концентрацијама интерлеукина 6 између све три група (I група 3.41 ± 2.66 , II група 4.02 ± 3.28 , III група 7.30 ± 12.39 , Kruskal Wallis test, $p = 0.021$), и то нарочито између прве и треће групе (Mann Whitney test, $p = 0.006$). Резултати нашег истраживања су у сагласности са великом мета анализом²⁸⁸, која је обухватила 37 студија, које су укључиле 14832 испитаника са КВ болестима, затим код испитаника са ризиком настанка КВ болести, и код здравих испитаника, где је нађено да задебљање ИМК статистички значајно корелира са вредностима интерлеукина 6. Патофизиолошко објашњење негативног утицаја ИЛ-6 у процесу атеросклерозе лежи у чињеници да је он стимулатор пролиферације и миграције васкуларних глатких мишићних ћелија²⁸⁹. Значај студија које су испитивале улогу интерлеукина 6 у патогенези атеросклерозе је усавршавање потенцијалних лекова који ублажују запаљенски одговор¹⁶⁶, као што је блокатор ИЛ-6 рецептора као што је *tocilizumab*.

Једна од ретких студија које су бавиле корелацијом вредности **седиментације** и ИМК је студија Синга и сарадника²⁹⁰ која је показала повезаност повишених вредности седиментације и ИМК > 0.8 mm, као и детектованих каротидних плакова. Такође је нађена и позитивна корелација између СЕ и концентрације фибриногена,

што је у сагласности са нашим резултатима, с тим да смо ми испитанике поделили у 3 групе, од којих 2. и 3. група, према најновијим препорукама, припадају групи болесника са патолошким вредностима (ИМК > 0.9 mm).

Поређењем вредности седиментације између све три групе (I група < 0.90, II група 0.91-1.30, III група > 1.31) детектоване су веома значајне статистичке разлике (I група 15.93 ± 13.16 , II група 24.63 ± 19.64 , III група 30.85 ± 21.02 , Kruskal Wallis test, $p = 0.000$), нарочито између прве и треће групе (Mann Whitney test, $p < 0.001$), што до сада није био предмет клиничких истраживања. Повишена седиментација може бити маркер степена распрострањености и интензитета генерализоване атеросклерозе, што је једно од објашњења резултата нашег истраживања.

Неколико студија које су рађене протеклих година, показало је да су повишене вредности **фибриногена** сигнификантно повезане са задебљањем ИМК^{61,291,292}. Велика мета анализа¹⁵⁸ (*PROG-IMT Collaboration*) која је обухватила 30 проспективних кохортних студија са 49097 испитаника без претходне анамнезе КВ болести, испитивала је повезаност концентрације фибриногена, ЦРП-а, леукоцита са вредностима ИМК заједничке каротидне артерије и детектовала сигнификантну позитивну линеарну повезаност током просечног праћења од 3.9 година. Повезаност се одржавала и након усклађивања традиционалних КВ фактора ризика, тако да су више вредности испитиваних маркера биле код испитаника са вишим вредностима ИМК, што је у сагласности са резултатима нашег рада, с тим да смо ми, поред ЦРП-а, фибриногена и леукоцита детектовали и повезаности ИЛ-6 и седиментације са ИМК унутрашње каротидне артерије.

Корадо и сарадници²⁹³ су указали на чињеницу да је фибриноген од самог почетка укључен у формирање и раст атерома у зиду крвног суда. Мартинез и сарадници²⁹⁴ су нашли позитивну корелацију између концентрације фибриногена и ИМК код 135 испитаника без клинички манифестне атеросклерозе, што је показала и мета анализа Балдасара и сарадника²⁹⁵. Сабети и сарадници²⁹¹ су детектовали повезаност концентрације фибриногена са прогресијом атеросклерозе.

У нашем раду нађена је статистички значајна разлика у концентрацијама фибриногена између све три групе (I група 3.04 ± 0.48 , II група 3.61 ± 0.71 , III група 3.51 ± 0.59 , Kruskal Wallis test, $p = 0.000$), и то између прве и треће, као и између прве и друге групе где постоји статистичка значајност (Mann Whitney $p < 0.001$). Резултати

нашег истраживања су у сагласности са резултатима наведених студија које показале да базичне вредности фибриногена могу имати прогностички значај у погледу ране детекције генерализоване атеросклерозе.

Резултати студије коју су радили Магјар и сарадници²⁹⁶ су нашли значајне разлике у вредностима **леукоцита, ЦРП-а и фибриногена** код болесника са стенозом или оклузијом каротидне артерије у односу на 30-годишње испитанике, из контролне групе здравих. Менга и сарадници²⁹⁷ су на анималним моделима детектовали да повишене вредности леукоцита, као и однос неутрофила и леукоцита, имају снажну корелацију са вредностима ИМК, као и прогностички значај. Леукоцити играју веома важну улогу и у раним у и касним стадијумима атеросклерозе²⁹⁸, и имају значајан утицај у различитим стадијумима прогресије КВ болести и његовим компликацијама²⁹⁹. Неколико студија је детектовало позитивну асоцијацију између концентрације леукоцита и ИМК код болесника са примарном дислипидемијом²⁹⁸, али и код дијабетичара²⁹².

Наша студија на 123 болесника са једним или више КВ факторима ризика је у сагласности са ранијим истраживањима и детектовала је статистички значајне разлике у концентрацијама леукоцита (I група 6.27 ± 1.53 , II група 6.78 ± 1.37 , III група 7.33 ± 1.68 , Kruskal Wallis test, $p = 0.016$) између све три група, првенствено између прве и треће групе (Mann Whitney test, $p = 0.007$). Једно од објашњења за наведене резултате и важну улогу леукоцита у настанку атеросклеротског плака, дала је студија³⁰⁰ доказавши присуство неутрофила у зиду крвног суда, који на тај начин покрећу инфламацију, ослобађајући проинфламаторне цитокине и кисеоничке радикале, што доводи до ендотелне дисфункције, атеросклерозе, редукујући расположивост азот монооксида (NO).

Једна од првих студија која је детектовала повезаност вредности **хомоцистеина** и ИМК је студија Дурге и сарадника²⁷¹. Студија Вуа и сарадника³⁰¹ код 78 болесника који су били подељени у 2 групе (*прва група* $\text{Hcy} > 15 \mu\text{mol/L}$, *друга група* $\text{Hcy} \leq 15 \mu\text{mol/L}$) показала је позитивну корелацију између повишених вредности хомоцистеина и ИМК каротидне артерије, али и са налазом магнетне резонанце која је детектовале значајне стенозе на церебралним артеријама у првој групи испитаника. Резултати наше студије су у сагласности са поменутом студијом, с тим да смо ми испитанике поделили у три групе, у зависности од вредности ИМК

(I група < 0.90, II група 0.91-1.30, III група > 1.31), што је сензитивнија подела која даје прецизније и тачније закључке. Алсулаимани и сарадници³⁰² су нашли да су повишене вредности хомоцистеина повезане са узрапредовалим каротидним плаковима и већом инциденцом акутних исхемијских можданих удара. Недавно завршена студија³⁰³ су на узорку од 100 испитаника са акутним можданим ударом, детектовали статистички значајну корелацију између вредности хомоцистеина и ИМК, а такође и његову предиктивну вредност у погледу атеротромботичних догађаја. У две одвојене студије Дитрих и сарадници³⁰⁴, као и Јунг и сарадници³⁰⁵ су детектовали хомоцистеин као сензитиван фактор ризика, чије повишене вредности корелирају са задебљањем ИМК, што је у сагласности са нашим резултатима.

Резултати нашег истраживања на 123 испитаника са једним или више КВ факторима ризика, су показали повезаност повишене концентрације хомоцистеина са степеном тежине атеросклеротских промена на унутрашњој каротидној артерији представљене задебљањем интима-медија комплекса, што је у сагласности са ранијим студијама, али смо болеснике према степену тежине атеросклеротских промена, тј. у зависности од вредности ИМК поделили, у три групе (I група < 0.90, II група 0.90-1.30, III група > 1.31). Детектована је статистички значајна разлика у концентрацијама хомоцистеина између три испитивана групе (I група 9.58 ± 2.75 , II група 11.24 ± 4.61 , III група 12.93 ± 4.04 , Kruskal Wallis test, $p=0.000$). Закључак наше студије је да су испитаници са већим вредностима ИМК индекса (> 1.31) имали више концентрације хомоцистеина.

Резултати *DCCT/EDIC* студије³⁰⁶ (*Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication*) су показали да код болесника са дијабетес мелитус тип 1 вредности хомоцистеина корелирају са вредностима каротидног ИМК, али не и са његовом прогресијом, те је закључено да се не препоручује рутинско одређивање ИМК код ове популације болесника. Наша студија је показала позитивну корелацију вредности хомоцистеина и ИМК код болесника са једним или више КВ факторима ризика. Студија која је показала да хиперхомоцистеинија не доводи само до промена на каротидним артеријама, већ да може утицати и на формирање атеросклеротских плакова на осталим артеријама, је студија Луа и сарадника³⁰⁷ која је урађена код 95 испитаника, где је доказана позитивна корелација концентрације хомоцистеина са интракранијалном

атеросклерозом, детектованоом магнетном резонанцом високе резолуције, док се њиховим комбиновањем побољшала стратификација ризика исхемијског možданог удара. На основу изложеног, може се закључити да су повишене концентрације хомоцистеина значајан фактор ризика за васкуларну атеросклерозу.

Урађена је и додатна статистичка анализа између све три групе и закључено је да су се једино концентрације хомоцистеина значајно разликовале у све три групе: између прве и друге групе постоји статистичка значајна разлика (Mann Whitney test, $p= 0.000$), између прве и треће групе (Mann Whitney test, $p= 0.005$), између друге и треће групе (Mann Whitney test, $p= 0.005$). С обзиром да на вредности хомоцистеина у крви могу утицати вредности фолне киселине и витамина Б12, урађена је статистичка анализа где је закључено да не постоје статистички значајне разлике. Детектована је статистички значајна разлика калијемеије између све три група (Mann Whitney test, $p= 0.041$), при чему није постојала значајна разлика у вредностима клиренса креатинина. Нарочито је показана значајна разлика између између прве и треће групе (Mann Whitney test, $p= 0.007$).

Неколико претходних студија показало је повезаност вредности **фон Вилебрандовог фактора (vW) фактора** и ИМК код здравих испитаника³⁰⁸. Дуго година сматран маркером атеросклерозе, vW фактор се у проспективној Ротердамској студији²⁷⁶ показао да има велики прогностички значај у погледу možданог удара. У нашем истраживању, у коме смо поделили болеснике према вредностима ИМК у три групе није детектована статистички значајна разлика у вредностима vW (Kruskal Wallis test, $p= 0.708$), што се може објаснити релативно малим бројем испитаника и чињеницом да смо у овом истраживању укључили болеснике са доказаном КАБ (испитивана група) и испитанике са 1 или више КВ факторима ризика (контролна група), при чему испитаници из обе групе нису имали неуролошку симптоматологију. У прилог овоме говоре резултати студије²³⁸ који су показали повишене вредности vW фактора регистроване код болесника са израженим атеросклеротским променама на луку аорте и каротидним артеријама, али код неуролошких болесника, тј. код оних са исхемијским možданим ударом и транзиторним исхемијским атаком. Позитивну корелацију између вредности ПАИ-1 и интима-медија комплекса детектовали су Раико и сарадници³⁰⁹, док у нашем истраживању, где смо поделили болеснике према вредностима ИМК у три групе (I група < 0.90 , II група $0.90-1.30$, III група > 1.31) није

детектована статистички значајна разлика (Kruskal Wallis test, $p=0.695$), што се може објаснити релативно малим бројем испитаника. У нашем истраживању нисмо детектовали позитивну корелацију између вредности Д димера, као ни НТ- проБНП-а и интима-медија комплекса.

5.11. Повезаност дебљине интима-медија комплекса (ИМК) каротидне артерије и степена тежине КАБ исказаног СИНТАКС скоровима

Субклиничка атеросклероза се може детектовати неинвазивним дијагностичким прегледима, као што је ултразвук крвних судова врата, при чему је могуће мерити задебљање интима-медија комплекса, али и детектовати присуство каротидних плакова. Упоредивањем вредности ИМК између групе испитаника са доказаном КАБ и контролне групе испитаника који су имали бар један КВ фактор ризика, али без симптома и знакова коронарне болести, утврђена је статистички значајна разлика (испитивана група 1.36 ± 0.34 , контролна група 0.95 ± 0.27 , Mann Whitney test, $p=0.000$).

Компарацијом података о традиционалним КВ факторима ризика између испитиване и контролне групе, нађена је значајна разлика у погледу пушења и хипертензије, али не и за остале. То је у сагласности са две велике мета анализе, које су испитивале предиктивну вредност ИМК на будуће КВ догађаје и које су детектовале његов мали допринос када се комбинују са факторима ризика из Фрамингамске студије. Ден Рујтер и сарадници²⁶¹ су показали да не постоји додатни предиктивни КВ значај када одређивање ИМК прикључимо традиционалним факторима ризика. Лоренц и сарадници²⁶² су установили да повећање ИМК за 0.1 mm, повећава релативни ризик од КВ дешавања само за 1155. *Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor* студија³¹⁰ је показала да је ризик од инфаркта миокарда повећан за 11% са сваки повећањем ИМК каротидних артерија за 0.1 mm.

Када смо 82 испитаника групе оболелелих поделили на основу *Wardove Cluster* анализе³¹¹ у 2 групе у зависности од вредности ИМК (I група < 1.30 II група > 1.31), болесници са вишим вредностима ИМК индекса су имали тежи облик КАБ, тј. имали су комплексније промене на коронарним артеријама. Статистичком анализом (непараметријским Mann-Whitney тестом) детектована је веома значајна статистичка

разлика ($p < 0.001$) између испитиваних група према СИНТАКС I скору, док је према клиничком СИНТАКС скору нађена значајна статистичка разлика (Mann Whitney $p = 0.003$). Када смо прву групу поделили на две мање на основу вредности ИМК (Ia > 0.9 , Ib $0.91-1.30$) значајна разлика је и даље била евидентна. Каблак-Цимчик и сарадници³¹² су код 558 испитаника нашли да особе са вредности ИМК > 1.15 имају 94% више шанси да имају сигнификантну КАБ. У нашем истраживању болесници са већим вредностима ИМК индекса (> 1.31) су имали тежи облик КАБ на основу СИНТАКС I скорa и клиничког СИНТАКС скорa, тј. имали су комплексније промене на коронарним артеријама. Студија коју су спровели Кафетсакис и сарадници³¹³, детектована је позитивну корелацију ИМК и КАБ, представљене сигнификантним стенозама, $> 50\%$ дијаметра коронарног крвног суда, али и према броју захваћених крвних судова (једно-, дво- и тросудовна КАБ). Резултати нашег истраживања су показали повезаност степена тежине атеросклеротских промена на унутрашњој каротидној артерији приказане задебљањем интима-медија комплекса са степеном тежине КАБ приказане СИНТАКС I скором (Mann Whitney test, $p = 0.000$), и клиничким СИНТАКС скором (Mann Whitney test, $p = 0.003$). Такође смо у нашој студији нашли позитивну корелацију вредности ИМК и броја оболелих коронарних артерија, тако да су болесници са вредности ИМК (> 1.31) су имали вишесудовну КАБ (Mann Whitney test, $p = 0.009$). Студија Капелетија и сарадника¹⁵⁷ на 574 испитаника којима је урађена коронарографија, показала је да је сужење каротидне артерије $> 50\%$ независан предиктор високог СИНТАКС I скорa, док су вредности ИМК > 0.9 mm независни предиктор КАБ.

Поставља се питање како атеросклеротске промене на каротидним артеријама индиректно указују на промене на коронарним артеријама. Одговор лежи у чињеници да је атеросклероза системска болест и да истовремено захвата скоро све артерије. Према резултатима *Rotterdam Coronary Calcification Study*²⁷⁶, спроведене на 2013 болесника којима је урађена скенерска коронарографија (МСЦТ коронарографија), нађена је позитивна корелација између вредности ИМК и коронарног калцијумског скорa, и то након додатне статистичке анализе традиционалних фактора ризика (дијабетес, пушење, хипертензија и дислипидемија). Према нашим сазнањима, до сада није урађена студија која је упоређивала вредности ИМК истовремено са СИНТАКС I и клиничким СИНТАКС скором код болесника са стабилном ангином пекторис.

Коркмаз и сарадници³¹⁴ су детектовали повезаност вредности ИМК-а каротидне артерије са степеном тежине КАБ представљен СИНТАКС I скором код болесника са акутним коронарним синдромом. Студија коју је спровео Саито са сарадницима³¹⁵ испитивала је повезаност степена тежине КАБ и болести каротидних артерија, где је регистрована значајна повезаност комплексних каротидних плакова са комплексним стенозама на коронарним артеријама, док је Като са сарадницима³¹⁶ детектовао повезаност између комплексних коронарних плакова и позитивног каротидног ремоделовања. Већина студија до 2008. године није узимала у обзир СИНТАКС скор већ морфологију „*culprit*“ лезије на коронарним артеријама која је довела до КВ догађаја. Икеда и аутори⁴³ су спровели студију на 501 пацијенту код који су мерили средње вредности ИМК индекса и плак скор (ПС). Након урађене коронарографије, болесници су били подељени у три групе, у зависности од вредности СИНТАКС скор (СС): низак (0–22), средњи (23–32), и високи (≥ 33), при чему је његова преваленца по групама износила 84.8%, 7.4% и 7.8%. Резултати студије су показали да је средња вредност ИМК ≥ 0.9 mm и ПС ≥ 5 имала негативну предиктивну вредност од 97.3% за болеснике са вредностим СИНТАКС скор 23-32, и 98.6% за болеснике са СИНТАКС скором ≥ 33 .

Наша студија на 82 болесника који су идентично подељени, је детектовала значајну разлику у променама на предњој десцедентној артерији код болесника са вредностима ИМК > 1.31 (Пеарсон χ^2 , $p= 0.038$), док није детектована статистички значајна разлика у погледу артерије циркумфлексе и десне коронарне артерије. Код 79.5% испитаника са вредностима ИМК > 1.31 , предња десцедентна артерија била значајно сужена $> 50\%$. Према нашим сазнањима, до сада није урађена студија која је испитивала корелацију између вредности ИМК и хемодинамски значајних стеноза на коронарним артеријама.

Детектована је и значајна разлика (Пеарсон χ^2 , $p= 0.039$) у погледу лечења према групама: болесници у првој групи су статистички значајније ишли на ПЦИ (39.5%) у односу на другу групу (27.9%), која је била подвргнута хируршкој реваскуларизацији (64.1% према 37.2%). Може се закључити да су вредности ИМК, као маркера атеросклерозе, у нашој студији имали предиктивну вредност у погледу избора лечења (ПЦИ или хируршка реваскуларизација). И поред резултата бројних студија, као и нашег истраживања, постоји неколико ограничавајућих фактора у

погледу квалитета прегледа, тј. мерења дебљине ИМК и самих техничких могућности ултразвучног апарата да детектује присуство атеросклеротског плака, а не требе занемарити ни субјективитет лекара који изводи преглед. Такође, у неколико студија мерени су различити сегменти каротидне артерије унутрашње и заједничке каротидне артерије, тако да је и то један од чинилаца који отежава имплементацију мерења ИМК у свакодневној клиничкој пракси. Из тих разлога, препоруке *ACC/AHA*³¹⁷ из 2013. године, за разлику од оних из 2010. године не препоручују мерење ИМК за процену КВ ризика код асимптоматских пацијената са интермедијалним ризиком.

6. ЗАКЉУЧАК

1. Вредности инфламацијских маркера (седиментација, број леукоцита, фибриноген, Ц реактивни протеин и интерлеукин б), хомоцистеина, ПАИ-1, мокраћне киселине, атерогеног индекса плазме, ИМК и НТ-проБНП су биле значајно више код испитаника групе оболелих у односу на контролну групу. Није детектована статистичка значајност у концентрацијама vW фактора и Д димера.
2. Виши клинички СИНТАКС скор и вишесудовна болест у болесника са КАБ су повезани са значајним повећањем серумске концентрације инфламацијских маркера (седиментација, фибриноген, Ц реактивни протеин и интерлеукин б), хомоцистеина, vW фактора, VIII фактора и НТ-проБНП-а. Није детектована повезаност концентрације ПАИ-1 и Д димера са степеном тежине КАБ.
3. Постоји повезаност инфламацијских маркера (фибриноген, Ц реактивни протеин), хомоцистеина, vW фактор-а, VIII фактора и ИМК са степеном тежине коронарне артеријске болести исказане СИНТАКС I скором. Није детектована повезаност концентрације ПАИ-1 и Д-димера са степеном тежине КАБ.
4. Степен задебљања зида каротидне артерије корелира са степеном тежине КАБ. Болесници са вредностима ИМК > 1.31 су имали тежи облик КАБ и према СИНТАКС I скору и према клиничком СИНТАКС скору (> 33).
5. Степен задебљања зида каротидне артерије корелира са серумским вредностима хомоцистеина, али не и са вредностима vW фактора.
6. Детектована је повезаност инфламацијских маркера (седиментација, број леукоцита, фибриноген, Ц реактивни протеин и интерлеукин б) и ХДЛ холестерола са дебелином зида унутрашње каротидне артерије исказане ИМК индексом.
7. Детектована је статистичка значајност у погледу лечења према групама: болесници у групи са ИМК < 1.30 лечени су углавном перкутаном коронарном интервенцијом, док су болесници у групи са ИМК > 1.31 већином били подргнути хируршкој реваскуларизацији.
8. Резултати нашег истраживања потврђују и ранија сазнања да хронична инфламација има значајну улогу у настанку атеросклерозе.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Ostojić M, Kanjuh V. Medikamenti u primarnoj i sekundarnoj prevenciji. Arh. farm. 2000; (1-2): 27-30.
2. Sharma PV, translator and editor Sushruta Samhita: With English Translation of Text and Dalhana's Commentary along with Critical Notes 3 Vols. Varanasi: Visvabharati; 2001; 24, 1983.
3. Dwivedi S, Chaturvedi A. Cardiology in ancient India. J Indian College Cardiol 2000; 1: 8-15.
4. Krall LP, Levine R, Barnett D. The history of diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, editors Joslin's Diabetes Mellitus; 13th edn. Philadelphia: Lea and Feibiger; 1994; pp 1-2.
5. Clarendon E. The Life of Edward, Earl of Clarendon. Oxford at the Clarendon Press; 1827: 18.
6. Ventura, H O "Giovanni Battista Morgagni and the foundation of modern medicine". Clinical cardiology. 2000; 23 (10): 792-4.
7. Jay V. The legacy of William Heberden. Arch Pathol Lab Med. Dec 2000; 124 (12): 1750-1.
8. Cardiology Explained Chapter 5, Coronary artery disease, Ashley EA, Niebauer J, 2004; ISBN 1-901346-22-6.
9. Edwin Hodder, Sir George Burns: his time and friends, 1890.
10. Fye, W. Bruce. „T. Lauder Brunton and Amyl Nitrite: A Victorian Vasodilator” 1986; 74 (2): 222—229.
11. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. Am Heart J 1995; 129: 146-72.
12. Burke GL, Bell RA. Trends in Cardiovascular Disease: Incidence and Risk Factors. U knjizi: Wong ND ed. Preventive Cardiology. New York: McGraw-Hill, 2000: 21-46.
13. Umiranje i obolevanje stanovništva u R. Srbiji: odabrani zdravstveni pokazatelji za 2016. godinu. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ , rr 44.
14. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics- 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. Jan 27 2009; 119(3): e21-181.
15. Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, Mijovski MB, Jezovnik MK. Patients with an Inflamed Atherosclerotic Plaque have Increased Levels of Circulating Inflammatory Markers. J Atheroscler Thromb. 2017; 24 (1): 39-46.
16. Patel AK, Suri HS, Singh J, Kumar D, Shafique S, Nicolaidis A et al. A Review on Atherosclerotic Biology, Wall Stiffness, Physics of Elasticity, and Its Ultrasound-Based Measurement. Curr Atheroscler Rep. 2016; 18 (12): 83.
17. Kannel WB. Prevalence and clinical aspects of unrecognized myocardial infarction and sudden unexpected death. Circulation 1987; II4-II5: 75.
18. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. Circulation 1996; 94 (8): 2013-20.
19. Mudau M1, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. Cardiovasc J Afr. 2012; 23b(4): 222-31.
20. Saunamakikl. Virtual histology and the hunt for the vulnerable plaque. Eur Heart J 2006; 27 (24): 2914-5.

21. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-6. (Review)
22. Narula J, Finn AV, Demaria AN. Picking plaques that pop. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(12): 1970-3.
23. Spagnoli L, Bonanno E, Sangiorgi G, Maurello A. Role of inflammation in atherosclerosis. *J Nuclear Med* 2007; 48 (11): 1800-15.
24. Tatić V, Kanjuh V, Rafajlovski S, Kostić K, Šušćević D. Značaj inflamacije u destabilizaciji i rupturi aterosklerotičnog plaka. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(9): 649-53.
25. Suh WM, Seto AH, Margez RJ, Cruz-Gonzales I, Jang IK. Intravascular Detection of the Vulnerable Plaque. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4 (2): 169-78.
26. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK et al. Expert review on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of immune acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *European Heart Journal* 2010; 31 (4): 401-15.
27. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: a report of the American College of cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (8): 1531-40.
28. Stuart RJ, Ellestad MH. National survey of exercise stress testing facilities. *Chest* 1980; 77(1): 94-7.
29. Beleslin B, Ostojic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Stojkovic S, Nedeljkovic M et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia: head-to-head comparison of exercise, dobutamin and dipyridamole tests. *Circulation* 1994; 90 (3): 1168-76.
30. Picano E. Stress echocardiography. Springer- Verlag Berlin, Heidelberg, 2009.
31. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein AP et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *Eurointervention* 2009;5 (1): 50-6.
32. Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K et al. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the syntax score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1072-8.
33. Vasim Farooq et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013; 381: 639-50.
34. Bots ML, Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16(4): 341-51.
35. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *Arch Intern Med* 2003; 163(15): 1787-92.
36. Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2009;11(1):2127.
37. Scuteri A, Morrell CH, Najjar SS, Muller D, Andreas R, Ferrucci L et al. Longitudinal Paths to the Metabolic Syndrome: Can the Incidence of the Metabolic Syndrome Be Predicted? The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2009) 64A (5): 590-598.

38. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima media thickness more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 220: 128-33.
39. Pursnani S, Diener-West M, Sharrett AR. The effect of aging on the association between coronary heart disease risk factors and carotid intima media thickness: an analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Atherosclerosis* 2014; 233: 441-446.
40. Polak JF, Post WS, Carr JJ, Szklo M, O Leary DH. Associations of common carotid intima media thickness with coronary heart disease risk factors and events vary with distance from the carotid bulb. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 991-997.
41. Komulainen P, Kivipelto M, Lakka TA, Hassinen M, Helkala EL, Patja K, Nissinen A, Rauramaa R. Carotid intima media thickness and cognitive function in elderly women: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2007; 28: 207-213.
42. Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ, Najjar SS, Waldstein SR. Carotid intima media thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke* 2009; 40: 3180-3185.
43. Ikeda H, Kogame N, Lijima R, Nakamura M, Suji K. Carotid artery intima-media thickness and plaque score can predict the SYNTAX score. *European Heart Journal* (2012) 33, 113-9.
44. Smith SC. Current and future directions of cardiovascular risk prediction. *Am J Cardiol* 2006; 97 (2A): 28-32.
45. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32 (9): 2045-51.
46. Papadimitraki ED, Boumpas DT. Inflammation and atherosclerosis. Springer International Publishing 2015; 217-38.
47. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Quiles J. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 90: 847-852, 2004.
48. Turkoglu EI, Gurgun C, Zoghi M, Turkoglu C. The relationship between serum C-reactive protein levels and coronary artery disease in patients with stable angina pectoris and positive exercise test. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4 (3): 199-202.
49. Taniguchi H, Momiyama Y, Ohmori R, Yonemura A, Yamashita T, Tamai S et al. Association of plasma levels with the presence and extent of coronary stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005; 178 (1): 173-177.
50. Veselka J, Prochazkova S, Duchonova R, Bolomova I, Urbanova T, Tesar D et al: Relationship of C-reactive protein to presence and severity of coronary atherosclerosis in patients with stable angina pectoris or a pathological exercise test. *Coron Artery Dis.* 2002; 13 (3): 151-4.
51. Azar RR, Aoun G, Fram DB, Waters DD, Wu AH, Kiernan FJ. Relation of C-reactive protein to extent and severity of coronary narrowing in patients with stable angina pectoris or abnormal exercise test. *Am J Cardiol* 2000; 86: 205-7.
52. Anderson DR, Poterucha JT, Mikuls TR, Duryee MJ, Garvin RP, Klassen LW et.al. IL-6 and its receptors in coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Cytokine.* 2013; 62 (3): 395-400.
53. Su D, Li Z, Li X, Chen Y, Zhang Y, Ding D et al. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 726178.

54. Lee JK, Bettencourt R, Brenner D, Le TA, Barrett-Connor E, Loomba R. Association between serum interleukin-6 concentrations and mortality in older adults: the Rancho Bernardo study. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e34218.
55. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C et al. Elevated levels of IL-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 874-7.
56. Ndrepepa G, Braun S, King L, Fusao M, Keta D, Cassese S et al. Relation of fibrinogen level with cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 2013; 111 (6), 804-10.
57. De Luca G, Verdoia M, Casetti E, Schaffer A. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2011; 31(4): 458-63.
58. McBane RD II, Hardison RN, Sobel BE. Comparison of plasminogen activator inhibitor-1, tissue type plasminogen activator antigen, fibrinogen, and D-dimer levels in various age decades in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease (from the BARI 2D trial). *American Journal of Cardiology* 2010; 105 (1): 17-24.
59. Devendra GP, Hart SA, Whitney EJ, Krasuski RA. Impact of fibrinogen levels on angiographic progression and 12-year survival in the armed forces regression study. *Angiology* 2010; 61 (4): 333-7.
60. Shojaie M, Pourahmad M, Eshraghian A, Izadi HR, Naghshvar F. Fibrinogen as a risk factor for premature myocardial infarction in Iranian patients: a case control study. *Vascular Health Risk Manag*. 2009; 5: 673-6.
61. Green D, Foiles N, Chan C, Schreiner PJ, Liu K. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study. *Atherosclerosis* 2009; 202 (2): 623-31.
62. Ragino II, Baum VA, Polonskaia IV, Baum SR, Nikitin IP. Oxidized fibrinogen and its relationship with hemostasis disturbances and endothelial dysfunction during coronary heart disease and myocardial infarction," *Kardiologija* 2009; 49 (9): 4-8.
63. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelau AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1974; 290 (23): 1275-8.
64. Wheeler JG, Mussolino ME, Gillum RF, Danesh J. Associations between differential leucocyte count and incident coronary heart disease: 1764 incident cases from seven prospective studies of 30, 374 individuals. *Eur Heart J*. 2004; 25(15): 1287-92.
65. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle F, Lichy C, Brandt T et al. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke*. 2004; 35 (5): 1147-52.
66. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2 (4): 386-9.
67. Lai WK, Kan MY. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015; 67 (1): 1-12.
68. Schroecksnadel K, Grammer TB, Boehm B, März W, Fuchs D. Homocysteine and inflammatory markers. *Thromb Haemost* 2010; 103: 926-35.
69. Malinow M. Hyperhomocyst(e)inemia. A common and easily reversible risk factor for occlusive atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81 (6): 2004-6.
70. Abraham R, John MJ, Calton R, Dhanoa J. Raised serum homocysteine levels in patients of coronary artery disease and the effect of vitamin B12 and folate on its concentration. *Indian J Clin Biochem* 2006; 21 (1): 95-100.
71. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullman D et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268 (7): 877-81.

72. Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y et al. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 2003; 34 (3): 632-6.
73. Blann A. von Willebrand factor and the endothelium in vascular disease. *Br J Biomed Sci.* 1993; 50 (2): 125-34.
74. van Galen KPM, Tuineneburg A, Smeets EM, Schutgens RE. Von Willebrand factor deficiency and atherosclerosis. *Blood Rev* 2012; 26 (5): 189-96.
75. Ruggeri ZM, Ware J. von Willebrand factor. *FASEB J.* 1993; 7 (2): 308-16.
76. Fredrickson BJ, Dong JF, McIntire LV, Lopez JA. Shear-dependent rolling on von Willebrand factor of mammalian cells expressing the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex. *Blood.* 1998; 92 (10): 3684-93.
77. Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res.* 1997; 34 (2): 255-65.
78. Vaughan DE et al. PAI-1 and atherothrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* Aug 2005. 3 (8): 1879-83.
79. Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, Burgess S. Consistent estimation in mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator. *Genetic epidemiology.* 2016; 40 (4): 304-14.
80. Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, Psaty BM, Macy EM, Sharrett AR et al. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The cardiovascular health study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 1999; 19:493-8.
81. Soderberg S, Ahren B, Jansson JH, Johnson O, Hallmans G, Asplund K et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *Journal of internal medicine.* 1999; 246: 409-18.
82. Tuddenham E. In search of the source of factor VIII. *Blood* 2014; 123 (24): 3691.
83. Brinkhous KM, Sandberg H, Garris JB, Mattsson C, Palm M, Griggs T et al. Purified human factor VIII procoagulant protein: comparative hemostatic response after infusions into hemophilic and von Willebrand disease dogs. *Proc. Natl. Acad Sci USA.* 1985; 82 (24): 8752-6.
84. Zakai N, Judd S, Kissela B, Howard G, Safford M, Cushman M. Factor VIII, Protein C and Cardiovascular Disease Risk: The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study (REGARDS). *Thromb Haemost* 2018; 118 (7): 1305-15.
85. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association committee on cardiovascular imaging and intervention, council on cardiovascular radiology and intervention, and committee on cardiac imaging, council on clinical cardiology. *Circulation.* 2006; 114(16): 1761-91.
86. Persky VW, Dyer AR, Idris-Soven E, Stamler J, Shekelle RB, Schoenberger JA et al. (1979) Uric acid: A risk factor for coronary heart disease? *Circulation* 1979; (59): 969-77.
87. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiological Follow-up Study. *Am J Epidemiol.* 1995; 141 (7): 637-44.
88. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62 (2): 170-80.

89. Kragelund C, Grønning B, Køber L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (7): 666-75.
90. Moe KT, Wong P et al. Current trends in diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39 (3): 210-5.
91. Fang Z, Zhou L, Bao Y, Ding W, Shi H, Luo X et al. Association of NT-proBNP and Multiple Biomarkers with Severity of Angiographic Coronary Artery Disease in Diabetic and Pre-Diabetic Chinese Patients. *PLoS ONE* 2011; 6 (8): e22563.
92. Anatólevna RO, Veniaminovich FO, Mikhaylovich KS. Predictors of new-onset atrial fibrillation in elderly patients with coronary artery disease after coronary artery bypass graft. *J Geriatr Cardiol*. 2016; 13 (5): 444-9.
93. Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997; 337 (19): 1360-9.
94. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002; 347 (20): 1557-65.
95. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003; 290 (7): 891-7.
96. Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K, Vaina S, Morel Ma, van den Brand MJ et al. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the syntax score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2007; 99 (8): 1072-81.
97. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009; 360 (10): 961-72.
98. Serruys P, Onuma Y, Garg S, Vranckx P, De Bruyne B, Morice MC et al. Five-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55 (11): 1093-101.
99. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, Girasis C, Wykrzkowska J, Dawkins KD et al. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the clinical SYNTAX score. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010; 3(4): 317-26.
100. Girasis C, Garg1 S, Raber L, Sarno G, Morel MA, Garcia-Garcia HM et al. SYNTAX score and Clinical SYNTAX score in the SIRTAX trial population. *European Heart Journal*. 2011; 32, 3115-27.
101. Bhattacharyya1 PJ, Vijapur S, Bhattacharyya AK. A Study of cardiovascular risk factors correlation with the angiographic severity of coronary artery disease using Syntax score. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 2016; 15 (1): 21-8.
102. Lakatta EG, Wang M, Najjar SS. Arterial aging and subclinical arterial disease are fundamentally intertwined at macroscopic and molecular levels. *Med Clin North Am*, 2009; 93 (3): 583-604.
103. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Crowe T, Sipahi I, Schoenhagen P, Kapadia S et al. Relationship between cardiovascular risk factors and atherosclerotic disease burden measured by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47 (10): 1967-75.

104. Veeranna V, Pradhan J, Niraj A, Fakhry H, Afonso L. Traditional Cardiovascular Risk Factors and Severity of Angiographic Coronary Artery Disease in the Elderly. *Preventive cardiology* 2011; 13 (3): 135-40.
105. Ross R, Faggiotto A, Bowen-Pope D, Raines E. The role of endothelial injury and platelet and macrophage interactions in atherosclerosis. *Circ* 1984;70 (5 Pt 2): III77-82.
106. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2005; 352(16): 1685-95.
107. Park CS, Ihm SH, Yoo KD, Kim DB, Lee JM, Kim HY et al. Relation between C-reactive protein, homocysteine levels, fibrinogen, and lipoprotein levels and leukocyte and platelet counts, and 10-year risk for cardiovascular disease among healthy adults in the USA. *Am J Cardiol.* 2010; 105 (9): 1284-8.
108. M. B. Pepys, G. M. Hirschfield: C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111(12), 1805-12.
109. Wu Y, Potempa LA, El Kebir D, Filep JG. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. 2015; *Biol Chem* 396 (11): 1181-97.
110. Vadakayil AR, Dandekeri S, Kambil SM, Ali NM. Role of C-reactive protein as a marker of disease severity and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2015; 6 (5): 322–5.
111. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003; 107 (3):363–9.
112. Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, Zwaginga JJ, Van Den Bogaard B, Reitsma PH et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res.* 2005; 96 (7): 714–6.
113. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, et al. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009; 302 (1): 37-48.
114. Park DW, Yun SC, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, et al. C-reactive protein and the risk of stent thrombosis and cardiovascular events after drug-eluting stent implantation. *Circulation.* 2009; 120 (20): 1987–95.
115. Wayne TF. Non-traditional cardiovascular risk markers in the era of established major risk factors and multiple guidelines. *Curr Vasc Pharmacol* 2019; 17 (3): 270-7.
116. Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity CReactive Protein. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (6): 712-23.
117. Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004; 109 (11): 1349-53.
118. Roberts WL. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: laboratory tests available to assess inflammation-performance and standardization: a background paper. *Circulation.* 2004; 110 (25): e572–6.
119. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores *Circulation*, 2004; 109 (16): 1955-9.
120. Piccardi B, Giralt D, Bustamante A, Llombart V, García-Berrocoso T, Inzitari D et al. Blood markers of inflammation and endothelial dysfunction in cardioembolic stroke: systematic review and meta-analysis *Biomarkers.* 2017; 22(3-4): 200-9.

121. Zhu L, Zou Y, Wang Y, Luo X, Sun K, Wang H et al. Prognostic Significance of Plasma High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.*, 2017; 6 (2): 1-7.
122. Itrat A, Griffith SD, Alam S, Thompson N, Katzan IL. The role of very high high-sensitivity C-reactive protein levels on mortality after stroke. *J Neurol Sci.* 2017, 372: 1-5.
123. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gottto AM, Kastelein JJ et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359 (21): 2195–2207.
124. Verma A, Lavie CJ, Milani RV. C-Reactive Protein: How Has JUPITER Impacted Clinical Practice? *Ochsner J.*, 2009; 9 (4): 204-10.
125. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *The Lancet.* 2018; 391 (10118): 319-328.
126. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyem JG, Chang WH, Ballantyne C at al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New Eng J. Medicine*, 2017; 377 (12): 1119-31.
127. Vaucher J, Marques-Vidal P, G, Waeber G, Vollenweider P. Cytokines and hs-CRP levels in individuals treated with low-dose aspirin for cardiovascular prevention: A population-based study (CoLaus Study) *Citokine*, 2014; 66 (2), 95-100.
128. Sibeles Saulem Milano, Orlando Victorino de Moura Júnior, Arthur Augusto Souza Bordin, Gustavo Lenci Marques. C-reactive protein as a predictor of mortality in STEMI. *International Journal of Cardiovascular Sciences.* 2019; 32 (2): 118-124.
129. Correia LC, Esteves JP. C-Reactive protein and outcomes in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 97(1): 76-85.
130. Sinning JM, Bickel C, Messow CM, Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ et al. Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris: the AtheroGene study. *European Heart Journal* 2006; 27 (24), 2962-8.
131. Kaptoge S, Di Angelantio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R et al. C reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375 (9709): 132–40.
132. Eiriksdottir G, Harris TB, Launer LJ, Gudnason V, Folsom AR , Andrews G et al. C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ.* 2011; 342: d548.
133. Kaptoge S, Di Angelantio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012; 367(14):1310–20.
134. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ et al. PEACE Investigators. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease.. *Circulation.* 2007; 115 (12): 1528.
135. Jayedi A, Rahimi K, Bautista LE, Nazarzadeh M, Zargar MS, Shab-Bidar S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart* 2019; 105 (9): 686-92.

136. Goldstein JA, Chandra HR, O'Neill WW. Relation of number of complex coronary lesions to serum C-reactive protein levels and major adverse cardiovascular events at one year. *Am J Cardiol* 2005; 96 (1): 56-60.
137. Ridker PM, Koenig W, Fuster V. C-reactive protein and coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2004; 351 (3), 295-8.
138. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004; 110 (13):1747-53.
139. Itrat A, Griffith SD, Alam S, Thompson N, Katzan IL. The role of very high high-sensitivity C-reactive protein levels on mortality after stroke. *J Neurol Sci*. 2017; 372: 1-5.
140. Nadrowski P, Chudek J, Skrzypek M, Puzianowska-Kuznicka M, Mossakowska M, Wiecek A et al. Associations between cardiovascular disease risk factors and IL-6 and hsCRP levels in the elderly. *Exp Gerontol* 2016; 85: 112–7.
141. Schulz S, Ludike H, Lierath M, Schlitt A, Werdan K, Hofmann B et al. C-reactive protein levels and genetic variants of CRP as prognostic markers for combined cardiovascular endpoint (cardiovascular death, death from stroke, myocardial infarction, and stroke/TIA). *Cytokine*. 2016; 88: 71–6.
142. Vachatova S, Andrys C, Krejsek J, Salavec M, Ettler K, Rehacek V et al. Metabolic syndrome and selective inflammatory markers in psoriatic patients. *J Immunol Res* 2016: 5380792.
143. Sinning JM, Bickel C, Messow CM, Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ et al. Athero Gene Investigators. Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris: the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2006; 27 (24): 2962-8.
144. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005; 294: 1799-809.
145. Øistein Rønneberg Mjelva, Gard F.T. Svingen, Eva K.R. Pedersen, Reinhard Seifert, Jan Terje Kvaløy, Øivind Midttun et al. Fibrinogen and Neopterin Is Associated with Future Myocardial Infarction and Total Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Thromb Haemost* 2018; 118: 778–90.
146. Tabakci MM, Gerin F, Sunbul M et al. Relation of plasma fibrinogen level with the presence, severity and complexity of coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23 (06): 638-44.
147. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 1986; 2 (8506): 533-537.
148. Pasupathy S, Rodgers S, Tavella R, McRae S, Beltrame JF. Risk of Thrombosis in Patients Presenting with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA). *TH Open* 2018; 2: e167–e172.
149. Gao XY, Zhou BY, Zhang MZ, Yhao X, Qing P, Yhu CG et al. Association between fibrinogen level and the severity of coronary stenosis in 418 male patients with myocardial infarction younger than 35 years old. *Oncotarget*. 2017; 8 (46): 81361-8.
150. Gaşior ZT, Rożek B, Dąbek J, Majewski M, Staniszk-Kempa J. Prognostic assessment of selected clinical and ultrasonographic indices in patients with non-critical lesions in coronary angiography *Kardiologia Pol* 2018; 76 (1): 173-80.

151. Bridge KI, Philippou H, Ariëns R. Clot properties and cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2014; 112 (5): 901-8.
152. Lominadze D, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta Physiologica (Oxf)*. 2010; 198 (1): 1-13.
153. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Briasoulis A, Antoniadis C, Stefanadis C. Fibrinogen and cardiovascular disease: genetics and biomarkers. *Blood Rev* 2011; 25 (6): 239-45.
154. Wolberg AS. Primed to understand fibrinogen in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36 (1): 4-6.
155. Keavney B, Danesh J, Parish S, Palmer A, Clark S, Youngman L et al. Fibrinogen and coronary heart disease: test of causality by ‘Mendelian randomization’. *Int J Epidemiol*. 2006; 35 (4): 935–43.
156. Lowe G, Rumley A. The relevance of coagulation in cardiovascular disease: what do the biomarkers tell us? *Thromb Haemost*. 2014; 112 (5): 860–7.
157. Cappelletti A, Astore D, Godino C, Belini B, Magni V, Mazzvillani M et al. Relationship between Syntax Score and prognostic localization of coronary artery lesions with conventional risk factors, plasma profile markers, and carotid atherosclerosis (CAPP Study 2). *International Journal of Cardiology* 2018; 257, 306–11.
158. Willeit P, Thompson SG, Agewall S, Bergstrom G, Bickel H, Catapano AL et al. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROGIMT collaboration. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 194–205.
159. Yang SH, Du Y, Zhang Y, Li XL, Li S, Xu RX et al. Serum fibrinogen and cardiovascular events in Chinese patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: a prospective observational study. *BMJ Open* 2017; 7:e015041.
160. Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, Greenland P, McEvoy JW, Cushman M, Dardari Z et al. The prognostic value of interleukin 6 in multiple chronic diseases and all-cause death: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). 2018. *Atherosclerosis*, 278: 217-25.
161. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two prospective studies and a systematic review. *PLoS Med*. 2008; 5 (4): e78.
162. Swerdlow DI., Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JL, Shah T, Casas JP. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet*. 2012; 379 (9822): 1214–24.
163. Swerdlow DI., Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JL, Shah T, Casas JP. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration. Interleukin-6 receptor pathway in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012; 379 (9822): 1205–13.
164. Nishida H, Horio T, Suzuki Y, Iwashima Y, Tokudome T, Yoshihara F et al. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese patients: comparison with C-reactive protein. *Cytokine*. 2011; 53 (3): 342-6.
165. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-72.

166. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and Atherosclerosis: A review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev* 2014; 22 (3): 147-51.
167. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014; 6 (10): a016295.
168. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014; 35 (9): 540–3.
169. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003; 108 (19): 2317-22.
170. Wainstein MV, Mossmann M, Araujo GN et al. Elevated serum interleukin-6 is predictive of coronary artery disease in intermediate risk overweight patients referred for coronary angiography. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 67.
171. Tajfard M, Latiff LA, Rahimi HR, Moohebbati M et al. Serum concentrations of MCP-1 and IL-6 in combination predict the presence of coronary artery disease and mortality in subjects undergoing coronary angiography. *Mol Cell Biochem* 2017; 435 (1-2).
172. Jabir NR, Firoz CK, Kamal MA, Damanhoury GA, Alama MN, Alyahrani AS et al. Assessment of genetic diversity in IL-6 and RANTES promoters and their level in Saudi coronary artery disease patients. *J Clin Lab Anal* 2017; 31(5).
173. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 551-61.
174. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473 (7347): 317-25.
175. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44 (10): 1945–56.
176. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, 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 (3): 499–511.
177. 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 (25): 2599–610.
178. Jia EZ, Yang ZJ, Yuan B, Zang XL, Wang RH, ZHU TB et al. Relationship between leukocyte count and angiographical characteristics of coronary atherosclerosis. *Acta Pharmacol Sin*. 2005; 26 (9): 1057–62.
179. Natali A, L'Abbate A, Ferrannini E. Erythrocyte sedimentation rate, coronary atherosclerosis, and cardiac mortality. *Eur Heart J*. 2003; 24 (7): 639–48.
180. Yayan J. Erythrocyte sedimentation rate as a marker for coronary heart disease. *Vascular Health and Risk Management* 2012; 8: 219–23.
181. Andresdottir MB, Sigfusson N, Sigvaldason H, Gudnason V. Erythrocyte sedimentation rate, an independent predictor of coronary heart disease in men and women: the Reykjavik Study. *Am J Epidemiol*. 2003; 158 (9): 844–51.
182. Gillum RF, Mussolino ME, Makuc DM. Erythrocyte sedimentation rate and coronary heart disease: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48 (3): 353–61.

183. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *J Am Med Assoc* 1995; 274 (13): 1049–57.
184. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354 (9176): 407–13.
185. Bilsborough W, Green DJ, Mamotte CD, van Bockxmeer FM, O Driscoli GJ Taylor RR. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism, homocysteine, cholesterol and vascular endothelial function. *Atherosclerosis* 2003; 169 (1): 131-8.
186. Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F, Loaldi A, Bortone L, Novembrino C et al. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease. *Clin Chem* 2001; 47 (5): 887-92..
187. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG: A meta-analysis of plasma homocysteine as a risk factor for arteriosclerotic vascular disease and the potential preventive role of folic acid. *Dev Cardiovasc Med* 1997; 196: 245–9.
188. Selhub J: Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 217-46.
189. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma Homocysteine Levels and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-237.
190. Frick B, Rudzite V, Schroecksadel K, Kalnins U, Erglis A, Trusinskis K et al. Homocysteine, B vitamins and immune activation in coronary heart disease. *Pteridines* 2003; 14: 82–87.
191. Karadeniz M, Sarak T, Duran M, Alp C, Kandemir H, Celik IE et al. Hyperhomocysteinemia Predicts the Severity of Coronary Artery Disease as Determined by the SYNTAX Score in Patients with Acute Coronary Syndrome *Acta Cardiol Sin* 2018; 34 (6): 458-63.
192. Shenoy V, Mehendale V, Prabhu K, Shetty R, Rao P. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. *Indian J Clin Biochem* 2014; 29 (3): 339-44.
193. Wu Y, Yang L, Zhong L. Decreased serum levels of thioredoxin in patients with coronary artery disease plus hyperhomocysteinemia is strongly associated with the disease severity. *Atherosclerosis* 2010; 212 (1): 351–5.
194. Joubran R, Asmi M, Busjahn A, Vergopoulos A, Luft FE, Jouma M.. Homocysteine levels and coronary heart disease in Syria. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 257-61.
195. Weiss N, Heydrick SJ, Postea O, Keller C, Keaney JF Jr, Loscalzo J. Influence of hyperhomocysteinemia on the cellular redox state—impact on homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41 (11): 1455–61.
196. Tyagi N, Sedoris KC, Steed M, Ovechkin AV, Moshal KS, Tyagi SC. Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289 (6): H2649-56.
197. Toda N, Okamura T. Hyperhomocysteinemia impairs regional blood flow: involvements of endothelial and neuronal nitric oxide. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 2016, Volume 468 (9), 1517-25.
198. McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8: 211–19.
199. Mitrovic V, Djuric D, Petkovic D, Hamm C. Evaluation of plasma total homocysteine in patients with angiographically confirmed coronary atherosclerosis: possible impact of therapy and prognosis. *Perfusion* 15 (1); 2002: 10-19.

200. Schroecksnadel K, Grammer TB, Boehm BO, März W, Fuchs D. Homocysteine and inflammatory markers. Total homocysteine in patients with angiographic coronary artery disease correlates with inflammation markers. *Thromb Haemost* 2010; 103 (5): 926–35.
201. Fu Z, Qian G, Xue H, Guo J, Chen L, Yang X et al. Hyperhomocysteinemia is an independent predictor of long-term clinical outcomes in Chinese octogenarians with acute coronary syndrome. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1467-74.
202. Han L, Wu Q, Wang C, Hao Y, Zhao J, Zhang L et al. Homocysteine, ischemic stroke, and coronary heart disease in hypertensive patients: a population-based, prospective cohort study. *Stroke*. 2015; 46 (7): 1777–86.
203. Obradovic, M., Zaric, BL, Haidara, MA, Isenovic ER. Link between homocysteine and cardiovascular diseases. *Current Pharmacology Reports*. 2018; 4: 1.
204. Towfighi A, Arshi B, Markovic D, Ovbiagele B. Homocysteine-lowering therapy and risk of recurrent stroke, myocardial infarction and death: the impact of age in the VISP trial. *Cerebrovasc Dis* 2014; 37 (4): 263–7.
205. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370 (9602): 1829-39.
206. Liu HH, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, Gao Y, Qing P et al. High-density lipoprotein cholesterol levels are associated with coronary severity but not with outcomes in new-onset patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. Volume 263, August 2017, Pages 104-11.
207. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989; 79 (1): 8-15.
208. Mshelia DS, Kullima AA. The importance of lipid and lipoprotein ratios in interpretations of hyperlipidaemia of pregnancy. InTech, Croatia, 2012, 47-72.
209. Dobiasova M. Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: Theoretical and practical implications. *Clin Chem* 2004; 50: 113-115.
210. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 2520–5.
211. Frohlich J, Dobiasova M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clin Chem* 2003; 49 (11):1873–80.
212. Lucore CL, Sobel BE. Interactions of tissue-type plasminogen activator with plasma inhibitors and their pharmacologic implications. *Circulation*. 1988;77 (3): 660–9.
213. Yarmolinsky J, Bordin Barbieri N, Weinmann T, Ziegelmann PK, Duncan BB, Ines Schmidt M. Plasminogen activator inhibitor-1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2016; 6:17714.
214. Ghosh AK, Vaughan DE. PAI-1 in tissue fibrosis. *J Cell Physiol*. 2012; 227:493–507.
215. Corban M, Prasad A, Nesbitt L, Loeffler D, Lerman L, Lerman A. Coronary plasminogen activator inhibitor-1 release is associated with endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018; volume 71, Issue 11
216. Lijnen HR. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *J Thromb Haemost* 2005; 3(1): 3545.

217. Zhan M, Zhou Y, Han ZC. No association of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G polymorphism with inhibitor level during basal transcription in vitro. *Int J Hematol* 2004; 79(4): 400-4.
218. Hasenstab D, Lea H, Clowes AW. Local plasminogen activator inhibitor type 1 overexpression in rat carotid artery enhances thrombosis and endothelial regeneration while inhibiting intimal thickening. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (3): 853-9.
219. Iacoviello L, Agnoli C, De Curtis A, di Castelnuovo A, Concetta Giurdanella M, Krogh V et al. Type 1 plasminogen activator inhibitor as a common risk factor for cancer and ischaemic vascular disease: the EPICOR study. *BMJ open* 2013; 3 (11)
220. Tofler GH, Massaro J, O'Donnell CJ, Wilson PW, Vasani RS, Sutherland PA et al. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Thrombosis Res.* 2016; 140: 30-5.
221. Thøgersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women - evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation.* 1998; 98: 2241-7.
222. Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, Simard T, Di Santo P, Visintini S et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Journal* 2018; 16:12
223. Bobrow RS. Excess factor VIII: a common cause of hypercoagulability. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18 (02): 147-9.
224. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21 (5): 731-38.
225. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995; 345 (8943): 152-5.
226. Rumley A, Lowe GD, Sweetnam PM, Yarnell JW, Ford RP. Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Heart Study. *Br J Haematol.* 1999; 105 (1): 110-6.
227. Hernández V, Muñoz N, Montero MA, Camacho A, Lozano F, Fernández V. Acute myocardial infarction for thrombotic occlusion in patient with elevated coagulation factor VIII. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012; 65 (07): 673-4.
228. Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thromb Res* 2007; 120 (suppl 1): S5-9.
229. Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997; 34: 255-65.
230. Sonneveld MA, de Maat MP, Leebeek FW. Von Willebrand factor and ADAMTS13 in arterial thrombosis: a systematic review and metaanalysis. *Blood Rev* 2014; 28: 167-78.
231. Wannamethee SG, Whincup PH, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Lowe GD. Circulating inflammatory and hemostatic biomarkers are associated with risk of myocardial infarction and coronary death, but not angina pectoris, in older men. *J Thromb Haemost.* 2009; 7 (10): 1605-11.
232. Willeit P, Thompson A, Aspönd T, Rumley A, Eiriksdóttir G, Lowe G et al. Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and updated meta-analyses. *PLoS One* 2013; 8 (2): e55175.

233. Kato Y, Iwata A, Futami M, Yamashita M, Imauzumi S, Kuwano T et al. Impact of von Willebrand factor on coronary plaque burden in coronary artery disease patients treated with statins. *Medicine* 2018; 97 (17) e0589.
234. Sonneveld MA, Cheng JM, Oemrawsingh RM, de Maat MP, Kardys I, Garcia-Garcia HM et al. Von Willebrand factor in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome. Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Thromb Haemost* 2015; 113 (3) :577–84.
235. Guerra RJr, Brotherton AF, Goodwin PJ, Clark CR, Armstrong ML, Harrison DG. Mechanisms of abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in atherosclerosis: implications for altered autocrine and paracrine functions of EDRF. *Blood Vessels* 1989; 26 (5): 300–14.
236. Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Kapiotis S, Eichler HG, Jilma B. Partial inhibition of nitric oxide synthase primes the stimulated pathway of vWF-secretion in man. *Atherosclerosis* 2000; 148: 43–7.
237. Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1186–93.
238. Sonneveld MA, van Dijk AC, van den Herik EG, van Loon JE, de Lau LM, van der Lugt A et al. Relationship of Von Willebrand Factor with carotid artery and aortic arch calcification in ischemic stroke patients. *Atherosclerosis* 2013; 230 (2): 210–5.
239. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 (05): 731–8.
240. Gragnano F, Golia E, Natale F, Bianchi R, Pariggiano I, Crisci M et al. Von Willebrand Factor and cardiovascular disease: from a biochemical marker to an attractive therapeutic target. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 15 (5): 404–15.
241. Wysokinski WE, Cohoon KP, Konik EA, Melduni RM, Ammash NM, Asirvatham SJ et al. Effect of atrial fibrillation duration on plasma von Willebrand factor level. *Eur J Haematol* 2017; 99 (6): 569–76.
242. Matsuura K, Imamaki M, Ishida A, Shimura H, Miyazaki M. The effect of preoperative aspirin administration on postoperative level of von Willebrand factor in off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart Vessels* 2009; 24 (3): 169–74.
243. De Sutter J, De Bacquer D, Cuypers S, Delanghe J, De Buyzere M, Kornityer M et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration predicts coronary events in men at work: a report from the BELSTRESS study. *European Heart Journal* 2005; 26: 2644–49.
244. Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, Butterworth AS, Chowdhury R, Spackman SA et al. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4 (10): 840–9.
245. Schnabel RB, Schulz A, Messow M, Lubos E, Wild PS, Zeller T et al. Multiple marker approach to risk stratification. *European Heart Journal* 2010; 31 (24): 3024–31.
246. Mahmoud KS, Ibrahim AM, Saad M, Awany M. Relation between serum B-type brain natriuretic peptide level and complexity & severity of coronary artery disease in NSTEMI. *The Egyptian Heart Journal.* 2014; 66: 263–8.
247. Gertler MM, Garn SM, Levine SA (1951) Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 34: 1421–31.
248. Rich MW. Uric acid: Is it a risk factor for cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2000; 85 (8): 1018–21.

249. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997; 78 (2): 147–53.
250. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med* 1993; 14 (6): 615–31.
251. Persky VW, Dyer AR, Idris-Soven E, Stamler J, Shekelle RB, Schoenberger JA et al. (1979) Uric acid: A risk factor for coronary heart disease? *Circulation* 1979; 59 (5): 969–77.
252. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiological Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995; 141 (7): 637–44.
253. Wheeler JG, Juzwishin KDM, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and metaanalysis. *PLoS Med* 2005; 2 (3): e76.
254. Xiong Z, Zhu C, Qian X, Zhu J, Wu Z, Chen L. Predictors of Clinical SYNTAX Score in Coronary Artery Disease: Serum Uric Acid, Smoking, and Framingham Risk Stratification. *J INVASIVE CARDIOL* 2011; 23 (12): 501-04.
255. Gong P, Yang SH, Li S, Luo SH, Zeng RX, Zhang Y et al. Plasma D-dimer as a useful marker predicts severity of atherosclerotic lesion and short-term outcome in patients with coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 22 (7): 633 – 40.
256. Naruse H, Ishii J, Takahashi H, Kitagawa F, Okuyama R, Kawai H et al. Prognostic Value of Combination of Plasma D-Dimer Concentration and Estimated Glomerular Filtration Rate in Predicting Long-Term Mortality of Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation Journal* 2017; Vol.81, 1506-13.
257. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P et al. Fibrin D-Dimer and Coronary Heart Disease, Prospective Study and Meta-Analysis *Circulation*. 2001; 103: 2323–32.
258. Sangita MP, Mangesh PB, Ramchandra KP, Abhijit PP, Shital SG, Sonali SB. Study of plasma fibrin D- dimer as marker of fibrinolysis and hs- CRP as potential inflammatory marker in acute stages of coronary heart diseases. *Journal of Indian College of cardiology*.2014; 8-13.
259. Lind M, Boman K, Johansson L, Nilsson TK, Järholm LS, Jansson JH. D-dimer predicts major bleeding, cardiovascular events and all-cause mortality during warfarin treatment. *Clin Biochem*. 2014; 47(7-8): 570-73.
260. Gardin JM, Bartz TM, Polak JF, O’ LearyDH, Wong ND. What do carotid intima-media thickness and plaque add to the prediction of stroke and cardiovascular disease risk in older adults? The cardiovascular health study. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27 (9): 998–1005.
261. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: A meta-analysis. *JAMA*. 2012; 308 (8):796–803.
262. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): A metaanalysis of individual participant data. *Lancet*. 2012; 379 (9831): 2053–62.
263. Ross R, Faggiotto A, Bowen-Pope D, Raines E. The role of endothelial injury and platelet and macrophage interactions in atherosclerosis. *Circ* 1984; 70 (5 Pt 2): III77.
264. Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2009; 11 (1): 21-7.

265. Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension* 1999; 34 (1): 51-56.
266. Bauer M, Mohlenkamp S, Lehmann N, Schmermund A, Roggenbuck U, Moenus S et al. The effect of age and risk factors on coronary and carotid artery atherosclerotic burden in males: Results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atheroscler* 2009; 205 (2): 595-602.
267. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W et al. Increased Subclinical Atherosclerosis in Young Adults With Metabolic Syndrome. *J Am Col Card* 2005; 46 (3): 457-463.
268. Wagenknecht LE, D'Agostino R Jr, Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM. Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997; 28 (5): 999- 1005.
269. Diez-Roux AV, Nieto FJ, Comstock GW, Howard G, Szklo M. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12-14 years later. *Prev Med* 1995; 24 (1): 48-55.
270. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, Marniemi J, Helenius H, Ronnema et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intimamedia thickness in young adults the cardiovascular risk in young Finns study. *Circ* 2004; 110 (18): 2918-23.
271. Durga J, Verhoef P, Bots ML, Schouten E. Homocysteine and carotid intima-media thickness: a critical appraisal of the evidence. *Atherosclerosis* 2004; 176(1): 1-20.
272. Pleskovič A, Letonja MŠ, Vujkovic AC, Nikolajević Starčević, Gazdikova H, Caprnda M et al. C-reactive protein as a marker of progression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus. 2017 May; 46(3):187-192.
273. Baldassarre D, Nyssönen K, Rauramaa R, de Faire U, Hamsten A, Smit AJ et al. Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intima-media thickness in a European population: The IMPROVE study. *Eur Heart J*. 2010; 31 (5): 614–22.
274. Rundek T, Blanton SH, Bartels S, Dong C, Raval A, Demmer RT et al. Traditional risk factors are not major contributors to the variance in carotid intima-media thickness. *Stroke*. 2013; 44 (8): 2101–8.
275. Awan Z, Genest J. Inflammation modulation and cardiovascular disease prevention. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22 (6): 719-33.
276. Oei HH, Vliedhart R, Hak AE, Iglesias del Sol A, Hofman A, Oudkerk M et al. The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *J Am Col Card* 2002; 39 (11): 1745-51.
277. Wang J, Liu Y, Zhang L, Li N, Wang C, Gao X et al. Associations of high sensitivity C reactive protein levels with the prevalence of asymptomatic intracranial arterial stenosis. *Eur J Neurol*. 2014; 21 (3): 512-18.
278. Huang X, Wang A, Liu X, Chen S, Zhu Y, Liu Y et al. Association between high sensitivity C Reactive protein and prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis. *Atherosclerosis*. 2016; Volume 246, 44-9.
279. Liu H, Yao Y, Wang Y, Ji L, Zhu K, Hu H et al. Association between high-sensitivity C reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2 and carotid atherosclerosis: A cross sectional study *J Cell Mol Med*. 2018; 22: 5145–50.
280. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, Furukado S, Sakaguchi M, Mochizuki H et al. Association between interleukin-6 levels and first-ever cerebrovascular events in patients with vascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33 (2): 400-5.

281. Eltoft A, Arntzen KA, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Johnsen SH. Corrigendum to “Interleukin-6 is an independent predictor of progressive atherosclerosis in the carotid artery: The Tromsø study”. *Atherosclerosis* 2018; Volume 277, Pages 229
282. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003; 108: 2317-22.
283. Stott DJ, Welsh P, Rumley A, Robertson M, Ford I, Sattar N et al. Adipocytokines and risk of stroke in older people: a nested case-control study. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 253-61.
284. Patterson CC, Smith AE, Yarnell JW, Rumley A, Ben-Shlomo Y, Lowe GD. The associations of interleukin-6 (IL-6) and downstream inflammatory markers with risk of cardiovascular disease: the CAERPHILLY Study. *Atherosclerosis* 2010; 209: 551-7.
285. Haddy N, Sass C, Drosch S, Zaiou M, Siest G, Ponthieux A et al. IL-6, TNF-alpha and atherosclerosis risk indicators in a healthy family population: the STANISLAS cohort. *Atherosclerosis* 2003; 170: 277-83
286. Brucker N, Charao MF, Moro AM, Ferrari P, Bubols G, Sauer E et al. Atherosclerotic process in taxi drivers occupationally exposed to air pollution and co-morbidities. *Environ Res* 2014; 131: 31-8.
287. Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, Furukado S, Yamagami H, Yagita Y et al. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9-year follow-up study. *Stroke* 2014; 45: 2924-9.
288. Zhang B, Wang J, Xu Y, Zhou X, Liu J, Xu J et al.. Correlative association of interleukin-6 with intima media thickness: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 (3): 4731-43.
289. Xiang S, Dong NG, Liu JP, Wang Y, Shi JW, Wei ZJ et al. Inhibitory effects of suppressor of cytokine signaling 3 on inflammatory cytokine expression and migration and proliferation of IL-6/IFN- γ -induced vascular smooth muscle cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013; 33: 615-22.
290. Singh AS, Atam V, Yathish BE, Das L, Koonwar S. Role of erythrocyte sedimentation rate in ischemic stroke as an inflammatory marker of carotid atherosclerosis *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2014; Volume 5 (1): 40-5.
291. Sabeti S, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Quehenberger P, Rumpold H et al. Prognostic impact of fibrinogen in carotid atherosclerosis: nonspecific indicator of inflammation or independent predictor of disease progression? *Stroke* 2005; 36 (7): 1400–4.
292. Temelkova-Kurktschiev T, Koehler C, Henkel E, Hanefeld M. Leukocyte count and fibrinogen are associated with carotid and femoral intima-media thickness in a risk population for diabetes. *Cardiovasc Res* 2002; 56: 277–83.
293. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Fattouch K, Novo G, Marturana I et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17 (1): 1–11.
294. Martínez-Vila E, Páramo JA, Beloqui O, Orbe J, Irimia P, Colina I et al. Independent association of fibrinogen with carotid intima-media thickness in asymptomatic subjects. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16 (4): 356–62.
295. Baldassarre D, De Jong A, Amato M, Werba JP, Castelnuovo S, Frigerio B et al. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Ann Med*. 2008; 40 (1): 21–44.

296. Magyar M, Bereczki D, Csípő I, Gyimesi E, Csiba L, Valikovics A et al. Elevated white blood cell count, CRP and fibrinogen levels are not associated with increased anti-endothelial and anti-ox-LDL antibody, MCP-1, and RANTES levels in early onset occlusive carotid artery disease. *Cytokine* 2007; 37(1), 44-50.
297. Meng LB, Yu ZM, Guo P, Wang QQ, Qi RM, Shan MJ et al. Neutrophils and neutrophil-lymphocyte ratio: Inflammatory markers associated with intimal-media thickness of atherosclerosis. *Thrombosis Research*. 2016; 170: 45–52.
298. Ortega E, Gilabert R, Nuñez I, Cofan M, Sala-Vila A de Groot E et al. White blood cell count is associated with carotid and femoral atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012; 221 (1): 275–81.
299. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science*. 2013; 339 (6116): 161–6.
300. Qi H, Yang S, Zhang L. Neutrophil extracellular traps and endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis, *Front. Immunol*. 2017; 8: 928.
301. Wu W, Guan Y, Xu K, Fu XJ, Lei XF, Lei LJ et al. Plasma homocysteine levels predict the risk of acute cerebral infarction in patients with carotid artery lesions. *Mol Neurobiol*. 2016; 53 (4): 2510-7.
302. Alsulaimani S, Gardener H, Elkind MS, Cheung K, Sacco RL, Rundek T. Elevated homocysteine and carotid plaque area and densitometry in the Northern Manhattan study. *Stroke*. 2013; 44: 457–61.
303. Devasia AJ, Joy B, Tarey SD. Serum homocysteine as a risk factor for carotid intimal thickening in acute stroke: A cross sectional observational study. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2016; 19 (1): 48-51.
304. Dietrich M, Jacques PF, Polak JF, Keyes MJ, Pencina MJ, Evans JC et al. Segment-specific association between plasma homocysteine level and carotid artery intima-media thickness in the Framingham Heart Study. *J Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2011; 20 (2): 155-61.
305. Jung JM, Kwon DY, Han C, Jo I, Jo SA, Park MH. Increased carotid intima-media thickness and plasma homocysteine levels predict cardiovascular and all-cause death: a population-based cohort study. *Eur Neurol*. 2013; 70 (1-2): 1-5.
306. Basu A, Jenkins AJ, Stoner JA, Thorpe SR, Klein RL, LopesVirella MF et al. Plasma total homocysteine and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes: a prospective study. *Atherosclerosis*. 2014; 236: 188-95.
307. Lu SS, Xie J, Su CQ, Ge S, Shi HB, Hong XN. Plasma homocysteine levels and intracranial plaque characteristics: association and clinical relevance in ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2018; 18 (1): 200.
308. Paramo JA, Belouqui O, Colina I, Diez J, Orbe J. Independent association of von Willebrand factor with surrogate markers of atherosclerosis in middle-aged asymptomatic subjects. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (4): 662-4.
309. Raiko JR, Oikonen M, Wendelin-Saarenhovi M, Siitonen N, Kähönen M, Lehtimäki T et al. Plasminogen activator inhibitor-1 associates with cardiovascular risk factors in healthy young adults in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2012; 224 (1): 208-12.
310. Salonen JT, Seppanen K, Lakka TA, Salonen R, Kaplan Ga. Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. *Atherosclerosis* 2000; 148 (2): 265–73.

311. Loncar G, Bozic B, Cvorovic V, Radojicic Z, Dimkovic S, Markovic N et al. Relationship between RANKL and neuroendocrine activation in elderly males with heart failure. *Endocrine* 2010; 37 (1): 148-56.
312. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004; 90 (11): 1286-90.
313. Kafetzakis A, Kochiadakis G, Laliotis A, Peteinarakis I, Touloupakis E, Igoumenidis N et al. Association of subclinical wall changes of carotid, femoral, and popliteal arteries with obstructive coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Chest* 2005; 128 (4): 2538-43.
314. Korkmaz L, Adar A, Korkmaz AA, Erkan H, Agac MT, Acar Z et al. Atherosclerosis burden and coronary artery lesion complexity in acute coronary syndrome patients. *Cardiology Journal* 2012; 19 (3): 295–300.
315. Saito D, Shiraki T, Oka T, Kajiyama A, Doi M, Masaka T. Morphologic correlation between atherosclerotic lesions of the carotid and coronary arteries in patients with angina pectoris. *Jpn Circ J*, 1999; 63: 522–526.
316. Kato M, Dote K, Habara S, Takemoto H, Goto K, Nakaoka K. Clinical implications of carotid artery remodeling in acute coronary syndrome: Ultrasonographic assessment of positive remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1026–32.
317. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R et al. 2013 ACC/ AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2935–59.