

# Uloga c-reaktivnog proteina u bolestima kardiovaskularnog sustava

---

Krnjus, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:820195>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-26**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Krnjus**

**Uloga C-reaktivnog proteina u  
bolestima kardiovaskularnog sustava**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici „Sestre Milosrdnice“, Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Zavodu za bolesti krvnih žila pod vodstvom doc.dr.sc. Mislava Vrsalovića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

## KRATICE

|                                |                                                                                             |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AKS</b>                     | akutni koronarni sindrom                                                                    |
| <b>CRP</b>                     | C-reaktivni protein (eng. <i>C-reactive protein</i> )                                       |
| <b>HDL</b>                     | lipoproteini velike gustoće (eng. <i>high density lipoprotein</i> )                         |
| <b>HZJZ</b>                    | Hrvatski zavod za javno zdravstvo                                                           |
| <b>ICAM</b>                    | međustanična adhezijska molekula (eng. <i>intercellular adhesion molecule</i> )             |
| <b>IL</b>                      | interleukin (eng. <i>interleukin</i> )                                                      |
| <b>KV</b>                      | kardiovaskularni                                                                            |
| <b>KVB</b>                     | kardiovaskularne bolesti                                                                    |
| <b>LDL</b>                     | lipoproteini male gustoće (eng. <i>low density lipoprotein</i> )                            |
| <b>NF-<math>\kappa</math>B</b> | jezgrin čimbenik kapa B (eng. <i>nuclear factor kappaB</i> )                                |
| <b>NSTEMI</b>                  | infarkt miokarda bez ST-elevacije (eng. <i>non ST-elevation myocardial infarction</i> )     |
| <b>PAD</b>                     | periferna arterijska bolest (eng. <i>peripheral artery disease</i> )                        |
| <b>PTA</b>                     | perkutana transluminalna angioplastika (eng. <i>percutaneous transluminal angioplasty</i> ) |
| <b>SIRS</b>                    | sindrom sistemskog upalnog odgovora (eng. <i>Systemic inflammatory response syndrome</i> )  |
| <b>STEMI</b>                   | infarkt miokarda sa ST-elevacijom (eng. <i>ST-elevation myocardial infarction</i> )         |
| <b>SŽS</b>                     | središnji živčani sustav                                                                    |
| <b>TGF</b>                     | transformirajući čimbenik rasta (eng. <i>transforming growth factor</i> )                   |
| <b>TNF</b>                     | tumor nekrotizirajući čimbenik (eng. <i>tumor necrosis factor</i> )                         |
| <b>VCAM</b>                    | adhezijska molekula krvožilnih stanica (eng. <i>vascular cell adhesion molecule</i> )       |

# SADRŽAJ

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. SAŽETAK</b>                                                 |           |
| <b>2. SUMMARY</b>                                                 |           |
| <b>3. UVOD .....</b>                                              | <b>1</b>  |
| 3.1. UPALA .....                                                  | 1         |
| 3.1.1. Etiologija upale.....                                      | 3         |
| 3.1.2. Patogeneza upale .....                                     | 3         |
| 3.1.3. Podjela upale .....                                        | 5         |
| <b>4. ATEROSKLEROZA .....</b>                                     | <b>6</b>  |
| 4.1. Definicija .....                                             | 6         |
| 4.2. Čimbenici rizika.....                                        | 6         |
| 4.3. Patogeneza ateroskleroze .....                               | 7         |
| 4.3.1. Uloga endotela.....                                        | 8         |
| 4.3.2. Inicijacija ateroskleroze .....                            | 8         |
| 4.3.3. Progresija ateroskleroze.....                              | 9         |
| 4.4. Aterotrombotske komplikacije .....                           | 11        |
| <b>5. KARDIOVASKULARNE BOLESTI.....</b>                           | <b>13</b> |
| <b>6. POVEZANOST CRP-a I BOLESTI KARDIOVASKULARNOG SUSTAVA</b>    | <b>14</b> |
| 6.1. UVOD .....                                                   | 14        |
| 6.1.1. C-reaktivni protein.....                                   | 15        |
| 6.1.2. CRP, ateroskleroza i kardiovaskularni rizik .....          | 16        |
| 6.1.3. CPR i drugi čimbenici rizika .....                         | 17        |
| 6.1.4. Učinak terapijskih intervencija na vrijednosti CRP-a ..... | 18        |
| 6.2. CRP I KORONARNA BOLEST SRCA .....                            | 20        |
| 6.3. CRP I MOŽDANI UDAR .....                                     | 23        |
| 6.4. CRP I PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST .....                      | 24        |
| <b>7. ZAKLJUČAK.....</b>                                          | <b>26</b> |
| <b>8. ZAHVALE .....</b>                                           | <b>27</b> |
| <b>9. LITERATURA .....</b>                                        | <b>28</b> |
| <b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>                                         | <b>38</b> |

# 1. SAŽETAK

## ULOGA C-REAKTIVNOG PROTEINA U BOLESTIMA KARDIOVASKULARNOG SUSTAVA

Ivana Krnjus

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u svijetu. Ateroskleroza, kao najčešći uzrok bolesti srca i krvnih žila, predmet je brojnih istraživanja u kojima je naglašena bitna uloga upale. Cilj ovog diplomskog rada je povezati razvoj ateroskleroze i upalnih zbivanja i istražiti ulogu C-reaktivnog proteina (CRP) u kardiovaskularnim bolestima te mogućnost korištenja CRP-a kao prediktora neželjenih kardiovaskularnih događaja. Ključnu ulogu u etiologiji ateroskleroze ima upala, kako u inicijaciji i progresiji tako i u aterotrombotskim komplikacijama. Postoje brojni čimbenici rizika koji mogu doprinijeti razvoju ateroskleroze. Najčešći su pušenje, dislipidemija, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, muški spol. Navedeni čimbenici koriste se i za procjenu rizika za razvoj neželjenih kardiovaskularnih događaja. Međutim, javila se potreba za novijim čimbenicima rizika koji bi bili bolji i precizniji prediktori neželjenih kardiovaskularnih događaja. Jedan od tih potencijalnih čimbenika je i CRP. Brojne studije pokazuju pozitivnu povezanost povišenih vrijednosti CRP-a i neželjenih kardiovaskularnih događaja. Istraživanja su dokazala da su povišene vrijednosti CRP-a povezane s povećanim rizikom za razvoj koronarne bolesti srca u oba spola i budućih komplikacija ili novih KV događaja. CRP može biti povišen u svim kliničkim oblicima koronarne bolesti srca. Povišene vrijednosti CRP-a nalazimo i u ishemijskom moždanom udaru i neka istraživanja su pokazala da je povećana razina CRP dobar prediktor cerebrovaskularnog događaja. Međutim, postoji određeni broj istraživanja koja ne potvrđuju ulogu CRP-a kao nezavisnog prediktora cerebrovaskularnih događaja. Uloga CRP-a u ishemijskom moždanom udaru još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Što se tiče periferne arterijske bolesti pretpostavljeno je da CRP može biti nezavisni rizični čimbenik za razvoj PAD, ali i prediktor ishoda bolesti, odnosno mogućih komplikacija uključujući i kardiovaskularnu smrtnost.

**Ključne riječi:** upala, ateroskleroza, C-reaktivni protein, kardiovaskularne bolesti

## 2. SUMMARY

### THE ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN IN CARDIOVASCULAR DISEASE

Ivana Krnjus

Cardiovascular disease is the leading cause of death for both men and women. Atherosclerosis is by far the most frequent underlying cause of the majority of cardiovascular diseases. Recent concepts point to the central role of the inflammatory process. The purpose of this study is to investigate the association between atherosclerosis and inflammation, blood levels of C-reactive protein and cardiovascular disease and utility of inflammatory markers in predicting incident CVD. Accumulating evidence supports inflammation as a key pathogenetic mechanism in the development, progression and, ultimately, the thrombotic complications of atherosclerosis. Many factors are involved in the genesis of atherosclerosis, a well-known different risk factors that could contribute to development of the atherosclerosis. The most common risk factors for developing atherosclerosis are smoking, dyslipidemia, high blood pressure, diabetes mellitus, male sex. Current cardiovascular risk prediction models are based on these traditional risk factors. Investigators attempt to identify additional risk factors that can improve our ability to accurately predict cardiovascular risk. C-reactive protein (CRP) is one possible marker of vascular inflammation. Several studies show that increased CRP levels are associated with the increased cardiovascular risk. Studies have established that increased CRP levels are associated with increased coronary heart disease risk in both genders and have a prognostic value for complications or new events. High CRP levels have been found in all types of coronary heart disease. Several studies have analyzed the association between CRP and ischemic stroke and have demonstrated that increased CRP level is a good predictor of cerebrovascular events. Some studies do not confirm independent relationship of CRP with stroke risk. Thus, the role of CRP as a predictor of ischemic stroke is still uncertain. A number of studies have shown that CRP is an independent risk factor for the development of PAD and a predictor of clinical outcomes, complications and mortality.

**Keywords:** inflammation, atherosclerosis, C-reactive protein, cardiovascular disease

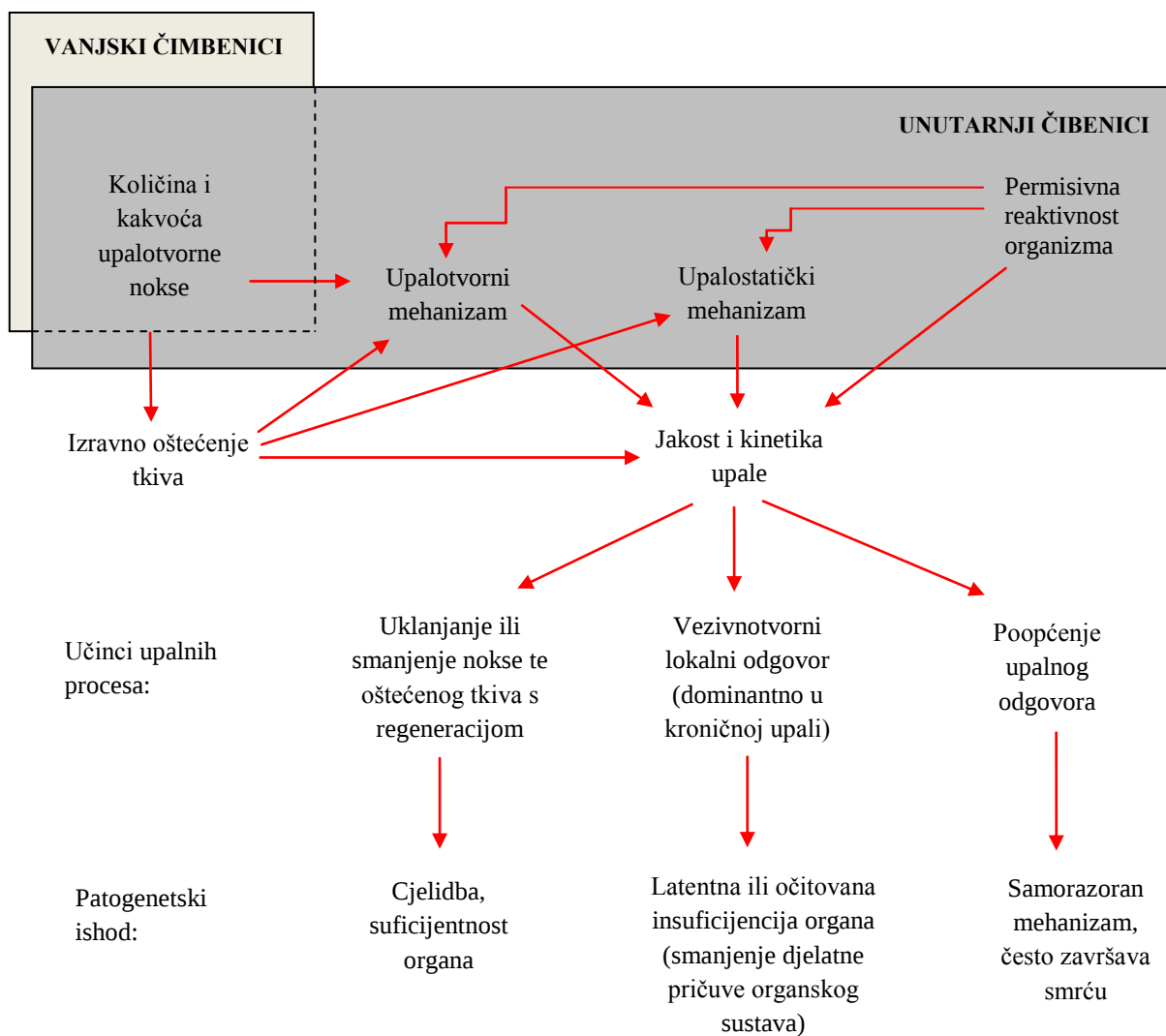
### 3. UVOD

Ateroskleroza je multifokalna, fibroproliferativna, kronična upalna bolest srednjih i velikih arterija [1]. Uz djelovanje ostalih poznatih čimbenika rizika za nastanak i progresiju ateroskleroze i upalni proces ima važnu ulogu u aterogenezi [2]. Brojne studije ukazuju na ulogu upale kao ključni patogenetski mehanizam u svim fazama ove bolesti. Od inicijacije preko progresije ateroskleroze i u konačnici do tromboembolijskih komplikacija same bolesti [3]. Upalne stanice, stanice arterijske stijenke i brojni medijatori upale ključni su u patogenetskom mehanizmu te aktivno sudjeluju u razvoju ateroskleroze kao i u razvoju potencijalnih komplikacija. Glavnu ulogu imaju leukociti, makrofagi, disfunkcionalan endotel arterija te glatke mišićne stanice intime [1]. Obzirom da brojni stanični i molekularni mehanizmi pridonose razvoju ateroskleroze, a u središtu patogenetskog mehanizma je upala postavlja se pitanje uloge pojedinih medijatora upale i njihova primjena u procjeni kardiovaskularnog rizika.

#### 3.1 UPALA

Prema Kovaču [4] upala je tkivni odgovor na upalotvornu noksu čiji je cilj smanjenje nokse i uklanjanje oštećenog tkiva. Upalna reakcija je prirodni cjelidbeni proces nužan u izlječenju zahvaćenog tkiva. Upalna reakcija je važan obrambeni mehanizam koji uključuje lokalne tkivne i sustavne procese. Lokalni tkivni procesi su infiltracija stanicama, promjene na krvnim žilama, vezivnotvorna reakcija te kočenje tkivnih funkcija. Osim lokalno, organizam na noksu djeluje i aktivacijom brojnih sustavnih procesa poput akutnofaznog odgovora SŽS, jetrenom sintezom proteina akutne upale, hemodinamskom prilagodbom, promjenama u metaboličkim putevima te pokretanjem upalostatičkih procesa.

Kliničko očitovanje upalne reakcije određeno je odnosom dvaju mehanizama: upalotvornim i upalostatičkim procesima te promjenom permisivne reaktivnosti organizma (anemije, pothranjenost, endokrinopatije, opći status bolesnika, dob organizma). Rezultat prevage pojedinog mehanizma može biti smanjenje jakosti i usporavanje kinetike ili pojačavanje i ubrzavanje upale. Osim obrambene uloge upalni proces ima i potencijalno štetne učinke poput prolazne disfunkcije tkiva, trajnog smanjenja djelatne sposobnosti tkiva ili generalizacije upalotvornih procesa (npr. sepsa ili SIRS).



**Slika 1.** Shematski prikaz općih patogenetskih čimbenika koji određuju patofiziološke učinke i ishod upale [5]

### 3.1.1 Etiologija upale

Upalotvorne nokse mogu se podijeliti u egzogene (vanjske) i endogene (unutarnje). Upalotvorne nokse često djeluju sinergistički. Stoga su upalne bolesti u patofiziološkom smislu plurietiološke [4].

**Tablica 1.** Etiološki čimbenici upale [6]

| <b>Egzogene nokse</b>    | <b>Endogene nokse</b>                |
|--------------------------|--------------------------------------|
| Infekcije i infestacije  | Nekrotična smrt stanice              |
| Ionizacijska zračenja    | Imunosna reakcija                    |
| Ultraljubičasta zračenja | Ishemija tkiva                       |
| Toplinska zračenja       | Pojačano endogeno stvaranje radikala |
| Mehanička trauma         | Opstrukcija šupljih organa           |
| Kemijske nokse           | Neurogena upala                      |
| Ijatrogene nokse         | Suvišak endogenih tvari i metabolita |
| Strana tijela            | Poremećaj tjelesnih odjeljaka        |

### 3.1.2 Patogeneza upale

Kovač [4] u svojoj knjizi navodi da svaka upalna reakcija uključuje infiltraciju upalnim stanicama i njihovu pobudu, pokretanje biokemijskih mehanizama, reakciju krvnih žila, promjenu arhitekture i funkcije zahvaćenog tkiva. Upalna reakcija je inducirana brojnim kemijskim posrednicima koje proizvode oštećene stanice domaćina. Kemotaktični čimbenici (peptidi - komponente komplementa, kemokini, citokini, fibrinopeptidi, leukotrieni, derivati arahidonske kiseline - prostaglandini, fosfolipidni derivati – alkilni fosfolipidi) i aktivacija brojnih adhezijskih molekula (P-selektini, E-selektini, L-selektini, ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 itd.) dovode do infiltracije upalnim stanicama i njihova utkvljenja. Stanične komponente upale su neutrofili, aktivirani makrofagi, monociti, limfociti, mastociti, bazofili, eozinofili, trombociti, endotelne stanice i fibroblasti.

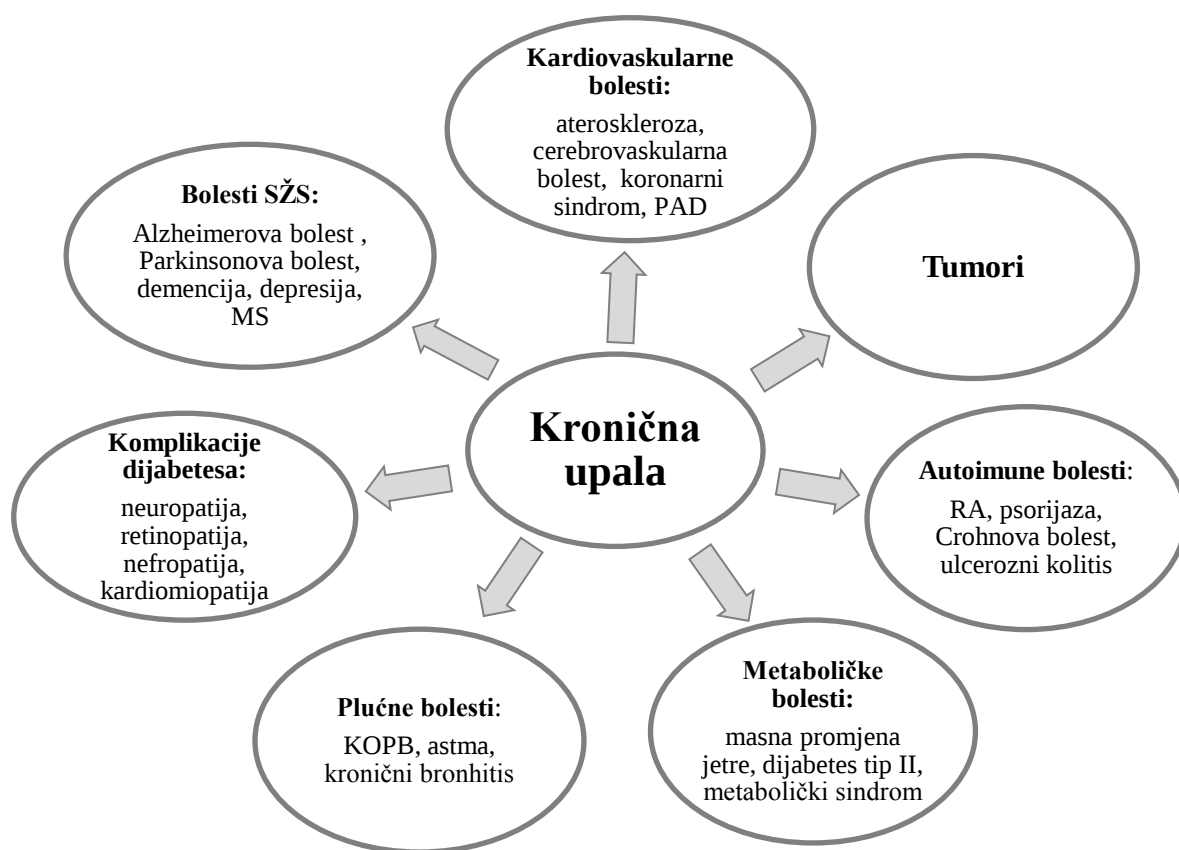
Dolazak upalnih stanica u zahvaćeno tkivo dovodi do njihove aktivacije i pobude unutarstanične metaboličke aktivnosti koja rezultira sintezom i oslobađanjem brojnih citokina, kemokina i ostalih upalotvornih tvari. Svi ti čimbenici pridonose napredovanju upalnog procesa; dovode do povratne pobude upalnih stanica, vazodilatacije, povećane propusnosti krvnih žila, daljnje infiltracije upalnim stanicama, resorpcije tvari, aktivacije trombocita, neoangiogeneze, pobude lučenja kortikotropina u adenohipofizi, pokretanja akutnofaznog odgovora SŽS i jetre. Osim upalotvornih procesa, na jakost i kinetiku upale utječu i upalostatički procesi. Upalostatički mehanizmi dijele se na izvanstanične (proteazni inhibitori, upalostatički citokini poput IL-10 i TGF- $\beta$ , protucitokini), unutarstanične (pokretanje apoptoze, antioksidantni sustavi, kočenje staničnih biokemijskih procesa ključnih u sintezi upalotvornih tvari) i tkivne (promjene tkivne građe). Aktivacija tih mehanizama dovodi do kočenja enzimatskih reakcija, vezanja za citokine i sprječavanja njihova učinka, smanjenja koncentracije kisikovih radikala i smanjenja oksidativnog stresa, smanjene sinteze citokina.

Upala je samoograničavajuća i kontrolirana. Prirodnim tijekom dolazi do rezolucije upale, ali dođe li do poremećaja stvaranja pro-resorptivnih procesa dolazi i do produljenja i modifikacije prirodnog tijeka upale. Nužna je ravnoteža upalotvornih i upalostatičkih mehanizama te aktivnost pro-resorptivnih mehanizama, o čemu ovisi i ishod upale koji se u patofiziološkom smislu očituje na pet načina. Najčešći ishod je uklanjanje nokse i oštećenog tkiva s funkcijskom i strukturnom regeneracijom tkiva (*restitutio ad integrum*). U kroničnoj upali prevladava fibrozacija i promjena tkivne arhitekture što može dovesti do hipofunkcije ili afunkcije organa. Neke upale karakterizira progresivan tijek i stalno produljenje disfunkcije. Pokretanjem upalnih reakcija istodobno u više organa može dovesti do višesustavnog organskog zatajenja, a upala može biti okidač u razvitku sekundarnih patofizioloških procesa (autoimunost, karcinogeneza).

### 3.1.3 Podjela upale

Klinička podjela upale je najčešće na akutnu i kroničnu. Akutna upala ima brz početak i kratkog je trajanja s vrlo izraženim lokalnim i općim znakovima i simptomima. Stanice koje dominiraju su neutrofil, oštećenje tkiva je blago a upala je samoograničavajuća.

Kronična upala ima sporiji tijek i dulje traje (tjedni, mjeseci, godine), karakterizira ju infiltracija limfocitima i makrofagima, proliferacija krvnih žila i fibrozacija. Oštećenje tkiva je izraženije u kroničnoj upali i progresivna je tijekom, a znakovi i simptomi su slabije izraženi u odnosu na akutnu upalu. Postoji značajna uloga kronične upale u razvoju brojnih bolesti i stanja (bolesti kardiovaskularnog sustava, kronične bolesti pluća, metaboličke bolesti, tumori) [7].



**Slika 2.** Bolesti i stanja povezana s kroničnom upalom [7]

## **4. ATEROSKLEROZA**

### **4.1 Definicija**

Ateroskleroza je kronična upalna i fibroproliferativna bolest srednjih i velikih arterija. Važnu ulogu u patogenezi ateroskleroze imaju endotelne stanice, leukociti i glatke mišićne stanice intime arterija [1]. Obilježena je međudjelovanjem leukocita s disfunkcionalnim endotelom arterija [8]. Patogenetski mehanizam, osim oštećenja endotela arterija, uključuje i neravnotežu metabolizma lipida i lošu prilagodbu imunološkog odgovora na kroničnu upalu arterijske stijenke [9]. Ateroskleroza je daleko najčešći uzrok koronarne bolesti srca, bolesti karotidnih arterija, cerebrovaskularne i periferne arterijske bolesti.

### **4.2 Čimbenici rizika**

Postoje brojni čimbenici rizika za nastanak ateroskleroze. Definiraju se kao „specifične značajke osoba i njihovih životnih navika koje pogoduju nastanku i napredovanju ateroskleroze.“ Razvoj je ubrzan ako netko ima istodobno više čimbenika rizika čiji se učinci umnožavaju [10]. Čimbenici rizika se dijele na tradicionalne i novije, odnosno na nepromjenjive i promjenjive.

Među mnogim poznatim čimbenicima rizika dislipidemija se smatra najvažnijim i najbolje istraženim čimbenikom rizika [11]. Povišena razina kolesterola u plazmi je specifična upravo po tome što je dovoljna za razvoj ateroskleroze, čak i bez prisutnih ostalih poznatih čimbenika rizika [1]. Brojna istraživanja su dokazala vezu između povišene koncentracije kolesterola u krvi, posebice LDL-kolesterola i stvaranja ateroma. Vezu je dodatno potkrijepila činjenica da u nekih genetskih bolesti poput obiteljske hiperkolesterolemije, u kojoj postoje povišene razine LDL-kolesterola, postoji i povećana incidencija koronarne bolesti srca [12]. Osim koncentracije LDL- kolesterola naglašava se važnost koncentracije HDL-kolesterola. Prema Framinghamskim kriterijima koncentracije HDL-kolesterola niže od 40 mg/dl (~2,2 mmol/l) prepoznate su kao povećan faktor rizika u žena i muškaraca [13]. HDL- kolesterol je ateroprotektivna frakcija lipoproteina, a zaštitni učinak se temelji na obrnutom transportu lipida, sposobnosti da veže i nosi brojne proteine koji mogu regulirati metabolizam lipida, oksidativni stres, upalu i proteolizu te „krađi“ kolesterola iz makrofaga i drugih stanica [12].

Arterijska hipertenzija je, uz dislipidemiju, najvažniji čimbenik rizika. Zbog promjene hemodinamike dolazi do mehaničkog oštećenja endotelних stanica. Najizraženije promjene se nalaze na mjestima gdje struja krvi udara o stijenku arterije (npr. račvišta arterija) [10]. Pušenje cigareta je još jedan vrlo važan čimbenik rizika za razvoj ateroskleroze. Pušenje utječe na funkciju (poremećaj vazodilatacije) i strukturu endotela (oštećenje koje bi moglo biti povezano s oksidativnim stresom stanica arterijske stijenke) te potiče kronični upalni odgovor. Šećerna bolest može pridonijeti razvoju ateroskleroze. Neenzimska glikozilacija i druge vrste oksidativnih procesa različitih makromolekula su u prisutnosti viših razina glukoze povećani. Molekule nastale tim procesima mogu izazvati upalne i oksidativne reakcije [12]. Od ostalih tradicionalnih čimbenika rizika spominje se starija životna dob i muški spol, genetska predispozicija, smanjena tjelesna aktivnost, pretilost.

Istražuju se i noviji čimbenici rizika poput infektivnih mikroorganizama, povišenog homocisteina, fibrinogena i CRP-a. Uloga CRP u patogenezi ateroskleroze predmet je brojnih istraživanja. Stoga postoji veliki broj radova koji ukazuju na potencijalnu ulogu CRP-a kao prediktora kardiovaskularnih događaja i novijeg čimbenika rizika [14]. Prema nekim studijama CRP može doprinijeti razvoju ateroskleroze, odnosno da, uz ostale poznate molekule, izravno pokreće njen razvoj. Postoji i nekoliko dokaza da se CRP ne proizvodi samo u jetri, već i unutar aterosklerotskih plakova aktiviranih stanica krvnih žila što ukazuje na moguću parakrinu i endokrinu aktivnost CRP-a [15,16].

### **4.3 Patogeneza ateroskleroze**

Kronični upalni proces arterijske stijenke najčešće se javlja na predilekcijskim mjestima gdje struja krvi udara o stijenku krvne žile i stvara vrtloge (npr. na račvištima arterija) [10]. Dolazi do funkcionalnih i strukturnih promjena endotela što omogućuje subendotelnu akumulaciju kolesterola i LDL-a. Na promijenjenom endotelu dolazi do pojačane ekspresije adhezijskih molekula i sekrecije citokina. Povećan broj adhezijskih molekula dovodi do prijanjanja monocita uz endotel arterija i prodor LDL-a u subendotelni prostor gdje dolazi do njegove oksidacije [11]. Na takav način potiče se složeni upalni odgovor koji dovodi do stvaranja aterosklerotskog plaka. Patogenetski mehanizam uključuje i neravnotežu metabolizma lipida i lošu prilagodbu imunološkog odgovora na kroničnu upalu arterijskog zida. Odnos i ravnoteža

akumulacije lipida i imunološkog odgovora ovise o adheziji i migraciji upalnih stanica, o djelovanju kemokina i citokina te ekspresiji njihovih receptora [9].

#### **4.3.1 Uloga endotela**

Oštećenje ili funkcionalna promjena endotela je ključna u aterogenezi. Aterosklerotske lezije počinju se razvijati pod intaktnim ali disfunkcionalnim endotelom arterija [1]. Zdravi endotel ima važnu ulogu u održavanju vaskularne homeostaze te predstavlja vrlo važnu barijeru slobodnom prolasku molekula i stanica u intersticij. Inhibira adheziju i agregaciju trombocita, adheziju leukocita, proliferaciju i migraciju glatkih mišićnih stanica, održava ravnotežu između profibrinolitičke i protrombotičke aktivnosti. Također, posreduje u vazodilataciji ovisnoj o endotelu te ima važnu protuupalnu ulogu. Neka stanja koja povećavaju rizik za razvoj ateroskleroze (hiperkolesterolemija, hipertenzija, dijabetes i pušenje) povezana su s disfunkcijom endotela. Posljedično dolazi do promjena proupalnih i protrombotičkih svojstava endotela koje pridonose povećanom nakupljanju leukocita, glatkih mišićnih stanica, lipida, trombocita, fibroblasta u stijenku krvne žile, hiperplaziji intime i medije te razvoju aterosklerotskog plaka [17]. Upravo ove promjene endotelne funkcije mogu imati ključnu ulogu u razvoju i progresiji ateroskleroze i njenih kliničkih komplikacija.

#### **4.3.2 Inicijacija ateroskleroze**

Ateroskleroza počinje oštećenjem ili promjenom funkcije endotelnih stanica. Ona može biti izazvana kemijski, npr. hiperkolesterolemijom, hiperglikemijom, povećanom količinom homocisteina u krvi i pušenjem, te mehanički, npr. hipertenzijom [10].

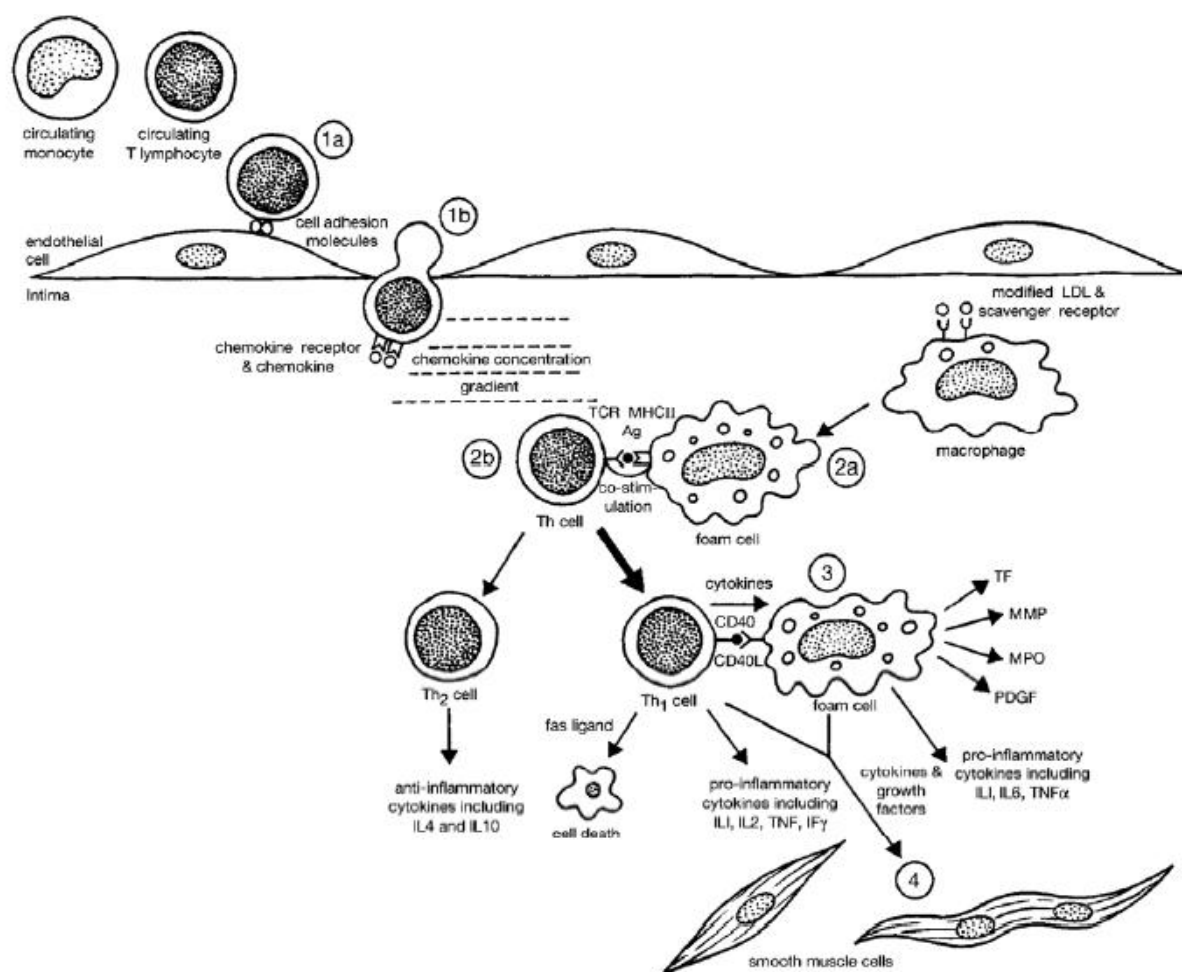
Normalni i zdravi endotel ne veže leukocyte, međutim, djelovanjem nekog čimbenika rizika dolazi do aktivacije endotelnih stanica [3]. Pokreću se unutarstanični signalni putevi poput transkripcijskog sustava NF- $\kappa$ B koji dovode do povećane sinteze adhezijskih molekula [11]. Na površini endotelnih stanica dolazi do ekspresije selektivnih adhezijskih molekula koje su receptori za intergine na površini različitih klasa leukocita. Među njima su najvažnije vaskularne adhezijske molekule (VCAM-1), unutarstanične adhezijske molekule (ICAM-1) i slektini (E-selektini, P-selektini) [18,19]. VCAM-1 veže monocite i T-limfocite, tipove leukocita koje nalazimo u ranim ateromima [20]. Nakon prianjanja za endotel arterijske stijenke leukociti migriraju u intimu. Molekule koje su odgovorne za migraciju leukocita su

kemoatraktanti. MCP-1 (eng. monocyte chemoattractant protein-1) je bitan za migraciju monocita [21]. Upravo adhezija leukocita i njihova infiltracija, regulirana adhezijskim molekulama i kemoatraktantima, bitan je korak u formiranju aterosklerotskih lezija [17]. Nakon dolaska u intimu monociti se diferenciraju u makrofage. Pod utjecajem M-CSF (eng. macrophage colony-stimulating factor ) na površini makrofaga dolazi do pojačane ekspresije receptora čistača (eng. scavenger receptors) za oksidirani LDL. Receptori čistači omogućuju ingestiju promijenjenih lipoproteina, a kako ne postoji regulacijski mehanizam receptora (eng. down-regulation), u makrofage ulazi velika količina oksidiranog LDL-a i oni postaju tzv. pjenaste stanice (eng. foam cells) [22]. Dolazi do aktivacije makrofaga i lučenja brojnih citokina koji pokreću daljnje upalne reakcije.

### **4.3.3 Progresija ateroskleroze**

U ranim aterosklerotskim lezijama, osim pjenastih stanica se nalaze i T-limfociti. Rana i asimptomatska aterosklerotska lezija zove se masna pruga (eng. fatty streak). U njenom razvoju sudjeluju samo endotelne stanice, makrofagi i T-limfociti [23].

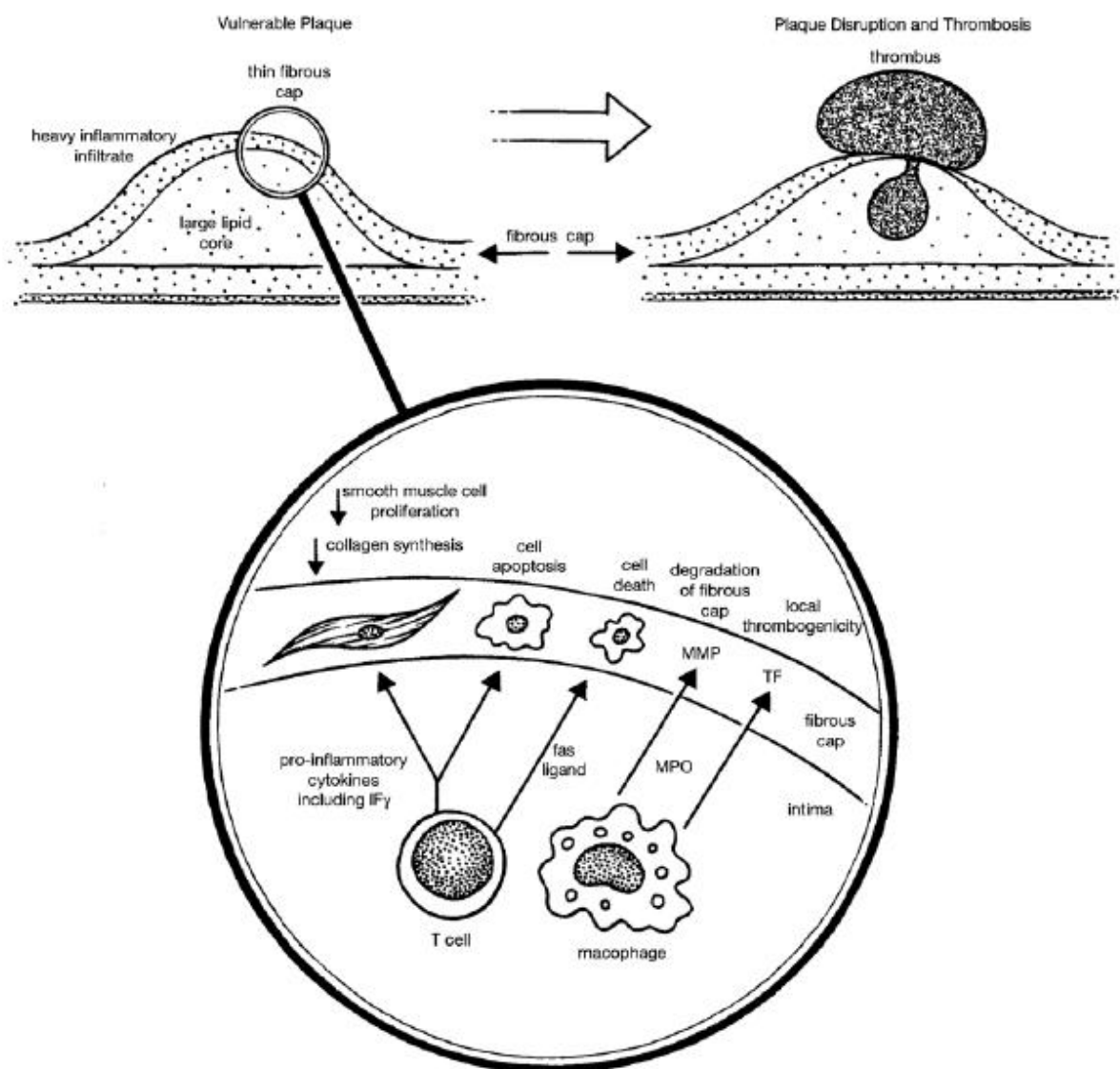
Progresija aterosklerotske lezije, od masne pruge prema složenijim lezijama, obilježena je proliferacijom glatkih mišićnih stanica, njihovom migracijom iz medije u intimu i sintezom kolagena. Nakupljanje glatkih mišićnih stanica, kolagena i lipida dovodi do nastanka ateroma [8]. U masnoj pruzi, dolazi do aktivacije T-limfocita. Makrofagi prezentiraju antigen T-limfocitima te stimuliraju predominaciju Th1 imunosnog odgovora, produkciju Th1 proupalnih citokina (IL-1, IL-2, TNF- $\beta$ , interferon- $\gamma$ ) i čimbenika rasta. Kontinuirano izlučivanje citokina i čimbenika rasta održava upalu unutar masne pruge kao i proliferaciju i migraciju glatkih mišićnih stanica, proliferaciju fibroblasta te prekomjerno stvaranje gustog izvanstaničnog matriksa [3]. Citokini potiču daljnji izražaj adhezijskih molekula na površini endotelnih stanica i dolazak sve većeg broja upalnih stanica i daljnje napredovanje upale. Posljedično, dolazi do nastanka ateroma, fibrolipidne lezije građene od lipidne jezgre i fibrozne kape. Kašastu lipidnu jezgru tvore lipidi iz apoptozom uništenih pjenastih stanica, a fibroznu kapu glatke mišićne stanice i matriks [10].



**Slika 3.** Upalne stanice i citokini koji sudjeluju u inicijaciji i progresiji ateroskleroze [24]

#### **4.4 Aterotrombotske komplikacije**

Sastav plaka važan je za kliničku manifestaciju ateroskleroze. Mali ateromi s tankom fibroznom kapom manje su otporni na mehaničke utjecaje i kao takvi su nestabilni i lakše pucaju [10]. Neželjeni kardiovaskularni događaji najčešće su posljedica pucanja ili erozije kape ateroma. Do pucanja kape najčešće dolazi kao posljedica aktivacije makrofaga u lezijama u kojima napreduje upala. Aktivirani makrofagi izlučuju proteolitičke enzime poput metaloproteinaza matriksa (eng. matrix metalloproteinases) koje razgrađuju kolagen. Obzirom da je kapa ateroma građena od vezivnog tkiva, zbog djelovanja enzima je podložnija rupturi [25]. Pri pucanju kape ateroma dolazi do kontakta trombogene lipidne jezgre sa sadržajem krvi i stvaranja tromba. Upala je, osim u inicijaciji i progresiji ateroskleroze, ključan patofiziološki mehanizam i u razvoju aterotrombotskih komplikacija. Obzirom da je upala povezana sa svim fazama ateroskleroze, povećava se mogući broj metoda procjene rizika kao i terapijskih metoda u svrhu sprječavanja neželjenih kardiovaskularnih događajima [26].



**Slika 4.** Učinak upalnih stanica i citokina na rupturu plaka i aterotrombotske komplikacije. Upalno zbivanje u plaku pridonosi stanjivanju i slabljenju fibrozne kape [27]

## 5. KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti i jedan su od najvažnijih javnozdravstvenih problema u svijetu. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije [28], KVB nalaze se na prvom mjestu uzroka smrti. Procjenjuje se da je u 2012. godini umrlo 17,5 milijuna ljudi, odnosno uzrokuju 31% sveukupne smrtnosti. Od toga je 7,4 milijuna smrti posljedica koronarne bolesti srca, a 6,7 milijuna posljedica cerebrovaskularne bolesti.

Prema podacima HZJZ [29] i u Hrvatskoj su KVB vodeći uzrok smrti. U 2012. godini umrlo je 24 988 osoba, a od toga 14 133 žena i 10 855 muškarca. One su uzrok smrti u 54,5% umrlih žena i 42,1% umrlih muškaraca, a udio u ukupnoj smrtnosti iznosi 48,3%. To znači da je kod svakog drugog umrlog u Hrvatskoj uzrok smrti bila jedna od bolesti kardiovaskularnog sustava. Najčešće dijagnostičke podskupine kao uzrok smrti su ishemijske bolesti srca s udjelom od 22,7% (11 464 umrle osobe) i cerebrovaskularne bolesti s udjelom od 14,1% (7 291 umrlih osoba) u ukupnom mortalitetu. Smrtnosti od KVB u muškaraca i žena raste s dobi i viša je u muškaraca nego u žena u svim dobnim skupinama.

Kardiovaskularne bolesti su bolesti srca i krvožilnog sustava, a prema X. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti, povreda i uzroka smrti u tu skupinu pripadaju:

- akutna reumatska groznica (I00-I02)
- kronične reumatske srčane bolesti (I05-I09)
- hipertenzivne bolesti (I10-I15)
- ishemične (koronarna) bolesti srca (I20-I25)
- plućna bolest srca i bolesti plućne cirkulacije (I26-I28)
- ostali oblici srčane bolesti (I30-I52)
- cerebrovaskularne bolesti (I60-I69)
- bolesti arterija, arteriola i kapilara (I70-I79)
- bolesti vena, limfnih žila i limfnih čvorova, nesvrstane drugamo (I80-I89)
- ostale i nespecificirane bolesti cirkulacijskog sustava (I95-I99)

Ateroskleroza se najčešće spominje u etiologiji ovih bolesti, a njezine najvažnije i najčešće kliničke manifestacije se mogu podijeliti na one koje zahvaćaju srce i srčani krvožilni sustav – koronarna (ishemijska) bolest, mozak i moždani krvožilni sustav – cerebrovaskularna bolest, donje udove – okluzivna bolest perifernih arterija.

Koronarna (ishemijska) bolest srca najčešći je uzrok smrti u razvijenim zemljama [30].

Klinički se najčešće očituje kao:

1. Stabilna angina pectoris
2. Akutni koronarni sindrom
  - a) Infarkt miokarda sa ST-elevacijom (STEMI)
  - b) Infarkt miokarda bez ST-elevacije (NSTEMI)
  - c) Nestabilna angina
3. Iznenadna srčana smrt

## **6. POVEZANOST CRP-a I BOLESTI KARDIOVASKULARNOG SUSTAVA**

### **6.1 UVOD**

Kardiovaskularne bolesti- koronarna bolest srca, cerebrovaskularna bolest i periferna arterijska bolest najčešća su klinička manifestacija ateroskleroze, kronične upalne bolesti [31]. Upala je ključna u inicijaciji i progresiji ateroskleroze, ali i u destabilizaciji i rupturi aterosklerotskog plaka, što dovodi do akutnih kardiovaskularnih događaja [32]. Obzirom da je upala u aterosklerozi bitan patofiziološki proces postavlja se pitanje jesu li već poznati markeri upale povezani s KV rizikom. Trenutno, procjena KV rizika i neželjenih KV događaja temelji se na tradicionalnim čimbenicima rizika. Međutim, pokazalo se da veliki broj osoba pod rizikom nije moguće otkriti koristeći samo tradicionalne čimbenike KV rizika. Opsežnim istraživanjima nastoji se identificirati nove čimbenike rizika i na takav način omogućiti točniju procjenu KV rizika, utvrditi nove terapijske ciljeve i poboljšati trenutne prognostičke algoritme [33]. Biomarkeri koji bi se koristili u procjeni KV rizika, u idealnom slučaju, bi trebali biti prisutni u krvi i na neki način povezani s patofiziologijom ateroskleroze. Među već poznatim markerima upale istaknuo se C-reaktivni protein (CRP) mjereno metodama za određivanje vrlo malih koncentracija tzv. visoko osjetljiv- hsCRP (eng. *high sensitive*). Provedene su brojne studije koje naglašavaju njegovu potencijalnu ulogu prediktora kardiovaskularnog rizika i mogući cilj terapijskih intervencija u prevenciji neželjenih kardiovaskularnih događaja [34].

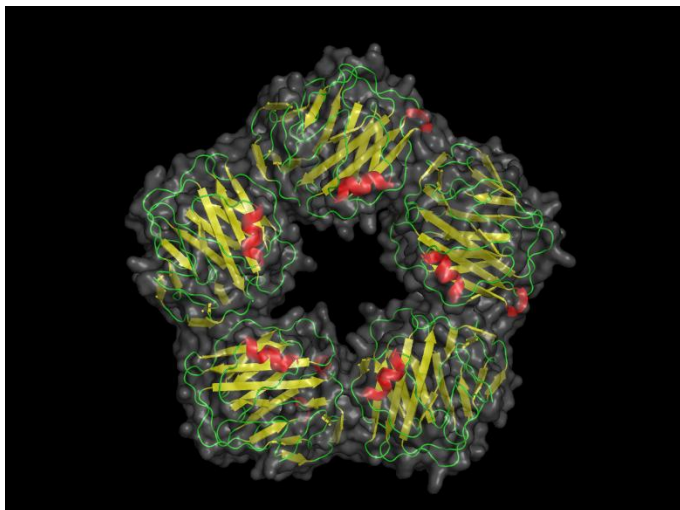
### 6.1.1 C-reaktivni protein

CRP je protein akutne faze, pentamer građen od pet jednakih neglikoziliranih polipeptidinih podjedinica (~20kd), međusobno povezanih nekovalentnim vezama, simetrično raspoređenim oko centralne pore [35]. Pripada obitelji petraksina, kalcij-ovisnim adhezijskim plazmatskim proteinima (eng. *calcium-dependent ligand-binding plasma proteins*) [14]. Sintetizira se u jetri kao odgovor na povišene koncentracije pro-upalnih citokina, posebice IL-6, IL-1 i TNF- $\alpha$ . Glavna uloga CRP-a je aktivacija komplementa i sprječavanje upale [36]. Veže se za bakterije ili oštećene stanice te na takav način pomaže aktivaciju klasičnog puta komplementa, opsonizaciju te fagocitozu [37]. Povišene vrijednosti CRP-a nalazimo u infekcijama, ozljedama tkiva, upali, tumorskim procesima. Rezultat su povećanje sinteze i određene su brzinom stvaranja u jetri. Tijekom akutne faze upale vrijednosti CRP-a mogu se povećati i do tisuću puta, rast počinje nakon 6 sati od početka upale, a vršne vrijednosti doseže nakon 48 sati. Vrijeme poluživota je konstantno i iznosi 19 sati [14].

Vrijednosti CRP-a u akutnim fazama upale dovoljno su visoke te ih je moguće mjeriti tradicionalnim laboratorijskim testovima niske osjetljivosti. Vrijednosti cirkulirajućeg CRP-a su puno niže u kroničnim upalnim stanjima te se nalaze ispod donje granice osjetljivosti tradicionalnih testova. Stoga se niže vrijednosti CRP-a određuju visoko osjetljivim testom (eng. *high sensitive*) čime dobivamo visoko osjetljiv CRP (hsCRP) kojim možemo detektirati niske razine upale, poput one u aterosklerozi [38].

Bazalne vrijednosti cirkulirajućeg CRP-a u zdravih pojedinaca iznose oko 0,8 mg/l i dijelom su genetski regulirane [39]. Neke studije su pokazale da su jednostruki nukleotidni polimorfizmi (SNP eng. *single nucleotide polymorphism*) gena za CRP i brojnih drugih gena koji reguliraju sekreciju povezani s varijacijama vrijednosti cirkulirajućeg CRP-a [40-43]. I brojni drugi čimbenici utječu na vrijednosti CRP-a. U žena su vrijednosti nešto više nego u muškaraca, a pokazalo se da starenjem, u muškaraca te vrijednosti rastu [44]. Varijabilne vrijednosti cirkulirajućeg CRP-a se nalaze i među različitim etničkim skupinama, a ovise i o dobi, obrazovanju, geografskoj regiji. Vrijednosti su povezane i s povećanim indeksom tjelesne mase, metaboličkim sindromom, hipertenzijom, šećernom bolesti, uzimanjem oralnih kontraceptiva, pušenjem, konzumacijom alkohola, LDL-kolesterolom [45]. Pronalazak depozita CRP-a u drugim tkivima, osim u jetri, upućuje da i druge stanice mogu sintetizirati protein. Osim hepatocita, sintetiziraju ga i glatke mišićne stanice krvnih žila i makrofagi u aterosklerotskim plakovima, adipociti, neuroni, a nalazimo ga i bubrezima i plućnim

alveolama [46]. Vrijednosti sintetiziranog CRP-a u jetri i u drugim tkivima su neusporedive, međutim sinteza CRP-a u aterosklerotskim plakovima upućuje na moguću ulogu u aterogenezi [15].



**Slika 5.** Molekularna struktura C-reaktivnog proteina [47]

### 6.1.2 CRP, ateroskleroza i kardiovaskularni rizik

CRP i brojni drugi sistemski medijatori upale prihvaćeni su kao potencijalni čimbenici rizika i nezavisni prediktori KV događaja. Uloga CRP-a u KVB predmet je brojnih preglednih članaka i meta-analiza. Studije su pokazale da povišene vrijednosti CRP-a imaju prognostičko značenje, posebice za razvoj neželjenih KV događaja [48]. Povišene vrijednosti CRP-a imaju veće prognostičko značenje u žena nego u muškaraca [49]. Povišene vrijednosti cirkulirajućeg CRP-a u naizgled, zdravih muškaraca i žena pokazale su se značajne u procjeni rizika za razvoj budućeg infarkta miokarda, iznenadne srčane smrti, inzulta i razvoja periferne arterijske bolesti [50]. Ridker i sur. [51,52] razvili su i verificirali novi način procjene kardiovaskularnog rizika- the Reynolds Risk Score koji uključuje i vrijednosti hCRP-a. Vrijednosti cirkulirajućeg CRP-a su povišene u osoba sa subkliničkom i u onih s klinički manifestnom aterosklerozom [53]. CRP nije specifičan samo za aterosklerozu, više vrijednosti potaknute su i drugim upalnim procesima, ali jednom dostignute konstantne više vrijednosti, pokazalo se da povećavaju kardiovaskularni rizik. Za procjenu rizika mjeri se visoko osjetljiv

CRP (hsCRP), obzirom da su vrijednosti CRP-a u aterosklerozi nešto niže u odnosu na druge upalne procese.

Depoziti CRP-a pronađeni su u aterosklerotskim plakovima što upućuje na njegovu ulogu, ne samo endokrinog (sistenskog), nego i parakrinog (lokalnog) pro-aterogenog čimbenika [15]. CRP sudjeluje u aterogenezi i pridonosi upalnom procesu arterijske stijenke [54]. Tome u prilog govore in vitro studije i studije provedene na životinjama. CRP aktivira komplement i veže oksidirani LDL, te postoji mogućnost da na takav način posreduje ingestiju promijenjenog LDL-a i stvaranje pjenastih stanica [14]. In vitro testovi su pokazali da povećava ekspresiju adhezijskih molekula i pridonosi smanjenju aktivnost sintaze dušikova oksida (NO sintaza) što je ključan korak u aktivaciji endotelnih stanica i inicijaciji ateroskleroze. Stimulira kemotaksiju i diferencijaciju monocita, produkciju citokina i kemokina. Ovi dokazi upućuju na bitnu ulogu u ranim fazama ateroskleroze [15]. Međutim, postoje dokazi i o ulozi CRP-a u kasnijim fazama ateroskleroze. Stimulacijom migracije i proliferacije glatkih mišićnih stanica pridonosi stvaranju aterosklerotskog plaka. Stimulira razgradnju izvanstaničnog matriksa te na takav način doprinosi destabilizaciji plaka. Povezan je i s povećanom agregacijom trombocita u pacijenata sa stabilnom koronarnom bolesti srca [37].

Unatoč studijama koje govore u prilog uloge CRP-a u kardiovaskularnim bolestima još uvijek postoje kontroverze. Njegova uloga u procjeni rizika još uvijek je upitna. Casas i sur. [55] pokazali su da postoji povezanost između vrijednosti cirkulirajućeg CRP i polimorfizma gena za CRP, međutim nisu podržali (ali ni opovrgnuli) dosadašnje spoznaje o povezanosti CRP-a i KV rizika. Prema njima postoji mogući čimbenik zabune te je potrebno provesti dodatna istraživanja koja bi potvrdila moguću uzročnu povezanost.

### **6.1.3 CPR i drugi čimbenici rizika**

Vrijednosti cirkulirajućeg CRP-a povezane su i s brojnim drugim kardiovaskularnim čimbenicima rizika. Najčešće se povezuje s pretilošću, pušenjem, fibrinogenom, krvnim tlakom, vrijednostima glukoze, trigliceridima i LDL-kolesterolom [36]. Vrijednosti CRP-a su povišene u pretilih i osoba s niskom tjelesnom aktivnošću [48]. Pozitivna povezanost postoji i s povišenim arterijskim tlakom, pušenjem, glukozom natašte, metaboličkim sindromom, povišenim vrijednostima kolesterola. Vrijednosti CRP-a obrnuto proporcionalno ovise o

vrijednostima HDL-kolesterola [56]. CRP je prediktor mogućeg nastanka šećerne bolesti (tip 2). Pojedinci s vrijednostima CRP-a većima od 3mg/l imaju 4 do 6 puta veći rizik nastanka šećerne bolesti u odnosu na pojedince s nižim vrijednostima. Postoji i povezanost s metaboličkim sindromom. Vrijednosti CRP-a rastu kako raste i broj pokazatelja koji se koriste kao kriteriji za dijagnozu metaboličkog sindroma [50]. Povezan je i s povišenim krvnim tlakom, te može služiti kao prediktor razvoja arterijske hipertenzije [34]. Young i sur. [57] povezali su promjene vrijednosti CRP-a s promjenama drugih čimbenika rizika. Prema njihovoj studiji vrijednosti cirkulirajućeg CRP-a negativno su povezane s promjenama vrijednosti triglicerida u žena i muškaraca, pozitivno povezane s promjenama sistoličkog krvnog tlaka u muškaraca, dok kod promjena ostalih čimbenika rizika nije došlo do statistički značajnih promjena vrijednosti CRP-a. Postoji i moguća povezanost povišenih vrijednosti CRP-a i obiteljske anamneze s infarktom miokarda. U provedenoj studiji zdravi ispitanici s barem jednim roditeljem koji je prebolio infarkt miokarda imali su više vrijednosti CRP-a u odnosu na one bez obiteljske anamneze infarkta miokarda [58]. Obzirom da se još uvijek ne zna koji su to nasljedni čimbenici koji povećavaju rizik za razvoj KVB, ovakve studije bi mogle pomoći definirati upravo te nasljedne čimbenike.

Postavlja se pitanje je li CRP neovisan čimbenik rizika ili je povezan s drugim čimbenicima. Ridker i sur. [59] pokazali su da niže vrijednosti CRP-a su povezane s nižim rizikom KV događaja, te da je CRP bolji prediktor kardiovaskularnih događaja u odnosu na LDL-kolesterol. Žene s nižim LDL-kolesterolom ali visokim CRP-om bile su pod većim rizikom u odnosu na žene s visokim LDL-kolesterolom ali niskim CRP-om. Tuomisto i sur. [60] su, nakon prilagodbe za tradicionalne kardiovaskularne čimbenike rizika, dokazali da vrijednosti CRP-a mogu biti korištene za procjenu KV događaja i ukupnog mortaliteta u muškaraca, ali ne i u žena.

#### **6.1.4 Učinak terapijskih intervencija na vrijednosti CRP-a**

Promjene životnih navika, dijetetske mjere i pojedine skupine lijekova mogu djelovati na promjene vrijednosti cirkulirajućeg CRP-a. Obzirom na njegovu proupalnu ulogu u patofiziologiji ateroskleroze, snižavanje vrijednosti cirkulirajućeg CRP-a mogla bi biti dobra terapijska strategija smanjenja KV rizika [15].

Smanjenje tjelesne težine i masnog tkiva dovelo je do statistički značajnih promjena vrijednosti hsCRP-a [61]. Studije [62-64] su potvrdile da redovita tjelesna aktivnost, također dovodi do smanjenja vrijednosti CRP-a. Obzirom da pušenje povećava razinu CRP-a, ali i ostalih čimbenika rizika, smanjenje pušenja dolazi u obzir kao dodatna bihevioralna mjera smanjenja vrijednosti CRP-a. Povremena konzumacija alkohola također je povezana s nižim CRP-om. Neki nutrijenti poput omega-3 masnih kiselina, vitamina C, folata, retinola, seleni utječu na CRP. Potrebno je više studija koje bi potvrdile njihov točan mehanizam djelovanja [15].

Skupine lijekova koji se prema smjernicama pripisuju u liječenju KVB također djeluju na vrijednosti cirkulirajućeg CRP-a. Statini, fibrati i niacin utječu na snižavanje vrijednosti CRP-a [15,65]. Studije, poput PRINCE (eng. *Pravastatin Inflammation CRP Evaluation*) i CHEST (eng. *hsCRP and HDL Effects of Statin Trial*), pokazale su da terapija statinima smanjuje vrijednosti cirkulirajućeg CRP-a [14]. Mehanizam djelovanja najvjerojatnije je neposredni, djelujući na unutarstanične puteve sinteze CRP-a u hepatocitima [66]. Ridker i sur. [67] u studiji AFCAPS/TexCAPS (eng. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) provedenoj na više od 6605 muškaraca i žena sa dislipidemijom, dokazali su da je terapijski učinak lovastatina jednak u ispitanika s visokim LDL-kolesterolom i normalnim do srednje visokim CRP-om i onih s visokim CRP-om i niskim LDL-kolesterolom (nižim od medijana za kolesterol koji je iznosio 4,12 mmol/l). U JUPITER studiji (eng. *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) testirali su hipotezu da svakodnevno uzimanje 20 mg rosuvastatina, u usporedbi s placebom, može smanjiti stopu prvih kardiovaskularnih događaja u pojedinaca s vrijednostima LDL kolesterola <3,37 mmol /l i niskim stupnjem upalnog odgovora koji je bio mjeren vrijednostima CRP-a. Vrijednosti LDL-kolesterola smanjene su za 50%, vrijednosti CRP-a za 37%. Mjerene vrijednosti bile su indikatori uspješnosti, u namjeri da potvrde radnu hipotezu [68]. Aspirin i klopidoogrel mogu utjecati na vrijednosti cirkulirajućeg CPR-a. Postoje i rijetki dokazi in vivo testova o učincima ACE inhibitora / antagonista angiotenzin II receptora na markere upale [36]. Neki hipoglikemici mogu utjecati na smanjenje CRP-a [69]. Međutim, točni mehanizmi učinka su još uvijek nepoznati.

Uobičajenom terapijom, usmjerenom prema tradicionalnim čimbenicima rizika, smanjujemo i razine cirkulirajućeg CRP-a. Postavlja se pitanje čemu onda mjerenje hsCRP-a i koja je razlika u terapiji. Vrijednosti hsCPR-a mogle bi pomoći u donošenju odluke o terapiji, kada je odluka o agresivnosti terapije nesigurna. Ne provodi se rutinsko mjerenje hsCRP-a, ali u

slučajevima u kojima kliničari nisu sigurni koju terapiju pripisati, posebice treba li početi statinima ili aspirinom, mjerenje hsCRP-a moglo bi biti značajno. Naime, u tom slučaju moglo bi doći do reklasifikacije razine rizika što bi utjecalo na terapijski pristup [45]. To bi posebno bilo značajno u naizgled zdravih osoba bez velikog broja drugih rizičnih čimbenika, samo s povišenim vrijednostima C-reaktivnog proteina. American Heart Association [70] u smjernicama predlaže mjerenje hsCRP-a samo u pojedinaca s umjerenim rizikom, dok ne preporuča uvođenje skrininga (eng. *screening*) kao mjeru prevencije obzirom da još uvijek nema dovoljno sigurnih dokaza da terapija usmjerena na snižavanje vrijednosti hsCRP poboljšava preživljenje i smanjenje komplikacija kardiovaskularne bolesti.

## 6.2 CRP I KORONARNA BOLEST SRCA

Istražuje se uloga C-reaktivnog proteina u kardiovaskularnim bolestima, posebice koronarnoj bolesti srca i akutnom koronarnom sindromu. Brojna prospektivna kohortna istraživanja su dokazala da su povišene vrijednosti hsCRP-a povezane s povećanim rizikom za razvoj koronarne bolesti srca u oba spola [54]. Prva prospektivna studija o povezanosti CRP-a i rizika koronarne bolesti srca objavljena 1996. godine, bila je ugnježdjena slučaj-kontrola studija (eng. *nested case-control*) u kojoj su usporedili 246 slučajeva koronarne bolesti srca i 491 kontrolu. Provedena je u sklopu MRFIT studije (eng. *The Multiple Risk Factor Intervention Trial*) [71]. Od tada objavljeno je više od 40 sličnih istraživanja o povezanosti CRP-a i rizika koronarne bolesti srca [38].

Riedker i sur. [72] su u velikoj epidemiološkoj studiji potvrdili ulogu CRP-a prediktora kardiovaskularnih događaja povezanih s koronarnom bolesti srca. U odsutnosti upale vrijednosti CRP-a upućuju na razinu rizika. Preporučene granične vrijednosti su manje od 1,0 mg/l, 1,0-3,0 mg/l i više od 3,0 mg/l. Prema Madjid i sur. [54] vrijednosti <1,0 mg/l predstavljaju nizak rizik, vrijednosti 1,0-3,0 mg/l umjereni rizik a vrijednosti >3,0 mg/l visoki rizik za koronarnu bolest srca. Podaci Framinghamske studije pokazuju da se mjerenjem hsCRP-a i korištenjem kao dodatnog čimbenik rizika, uz tradicionalne kardiovaskularne čimbenike rizika, poboljšava mogućnost predviđanja ishoda koronarne bolesti srca za 11,8 % [73]. Neke prospektivne studije ukazale su da blago povišene vrijednosti CRP-a su prisutne u ispitanika sa stabilnom i nestabilnom anginom koji su pod povećanim rizikom za razvoj infarkta miokrada, starijih ispitanika pod rizikom za razvoj simptomatske koronarne bolesti

srca, te pušača i naizgled zdravih muškaraca srednje dobi pod rizikom za razvoj infarkta miokarda. U usporedbi s ostalim kardiovaskularnim čimbenicima rizika (tradicionalnim- trigliceridi, LDL-kolesterol i novijim- homocistein, lipoprotein A, apoprotein A), prediktivna vrijednost hsCRP-a bila je značajnija [46]. Vrijednosti cirkulirajućeg CRP-a u skupini pacijenata s nestabilnom anginom ili infarktom miokarda imaju tendenciju rasta, međutim u usporedbi s vrijednostima u pacijenata sa stabilnom anginom nisu značajno različite. Promatrajući samo skupinu pacijenata s infarktom miokarda, vrijednosti CRP-a su značajno više u odnosu na pacijente sa stabilnom anginom. Također postoji značajan porast CRP-a u pacijenata s nestabilnom anginom i infarktom miokarda i to 12 sati nakon pojave simptoma. Rast vrijednosti nedugo nakon pojave simptoma potvrđuje hipotezu o ulozi upalnog mehanizma u akutnom koronarnom sindromu [74]. CRP može biti povišen u svim kliničkim oblicima koronarne bolesti srca. Povišene vrijednosti pronađene su u naizgled zdravih asimptomatskih pojedinaca, pacijenata sa stabilnom anginom, u onih s akutnim koronarnim sindromom (u nestabilnoj angini i infarktu miokarda) i o onih nakon preboljelog infarkta miokarda.

Brojne prospektivne studije su pokazale da u naizgled zdravih pojedinaca povišene vrijednosti CRP-a mogu biti povezane s povećanim kardiovaskularnim rizikom. Danesh i sur. [75] objavili su meta-analizu 22 prospektivne studije o ulozi CRP-a, prediktora kardiovaskularnih događaja. Ispitanici u studijama su praćeni prosječno 12 godina i 7068 ispitanika je razvilo neki oblik koronarne bolesti srca. Konačnom obradom, sumarni omjer izgleda za razvoj kardiovaskularnog događaja (uz povišeni CRP) iznosio je 1,58 (95% interval pouzdanosti (CI) 1,48-1,68). Studijama, koje su nakon toga objavljene, dobiveni su slični rezultati [14]. U pacijenata sa stabilnom koronarnom bolesti porast hsCRP-a za jednu standardnu devijaciju povećava rizik akutnog koronarnog događaja za 50% [76]. Cushman i sur. [77] analizirali su vrijednosti CRP-a u 3971 starije osobe bez anamneze prethodne kardiovaskularne bolesti. Ispitanici su praćeni 10 godina. Nakon prilagodbe za čimbenike zabune, usporedbom ispitanika s vrijednostima CRP-a  $>3,0$  mg/l i onih s  $<1,0$  mg/l, relativni rizik (RR) za koronarnu bolest srca bio je 1,45 (95% interval pouzdanosti (CI) 1,14-1,86). Pripisivi rizik u skupini ispitanika s višim vrijednostima CRP-a iznosio je 11%. Istraživanjem je potvrđeno da je CRP povezan s povećanim rizikom za razvoj koronarne bolesti srca u starijih osoba i u oba spola, neovisno o drugim čimbenicima rizika. CRP dodan tradicionalnim čimbenicima rizika daje bolji uvid u kardiovaskularni rizik pacijenta, posebice u muškaraca s umjerenim i žena s

visokim rizikom procijenjenim prema Framinghamskoj tablici rizika (eng. *Framingham Risk Score*) [46].

U infarktu miokarda dolazi do nekroze srčanog mišića, što potiče stvaranje CRP-a. Rast CRP-a proporcionalan je stupnju nekroze srčanog mišića, a vršne vrijednosti doseže nakon drugog dana infarkta [78]. Liuzzo i sur. [79] mjerili su CRP u 31 pacijenta s nestabilnom anginom i u 29 pacijenata s akutnim infarktom miokarda. 20 pacijenata s nestabilnom anginom i vrijednostima CRP-a  $>3,0$  mg/l imalo je više ishemijskih napada u odnosu na one pacijente s vrijednostima  $<3,0$  mg/l. Od ukupnog broja tih pacijenata, pet je naknadno doživjelo infarkt miokarda, dva su umrla, a dvanaest je bilo upućeno na hitnu koronarnu revaskularizaciju. Među 11 pacijenata s nestabilnom anginom i vrijednostima CRP-a  $< 3,0$  mg/ samo dva pacijenta su upućena na koronarnu revaskularizaciju, a smrti i infarkta miokarda u toj skupini nije bilo. Među pacijentima koji su primljeni zbog infarkta miokarda, u skupini onih s vrijednostima CRP-a  $> 3,0$  mg/l u 14 od 22 slučaja infarktu je prethodila epizoda nestabilne angine. To nije bio slučaj među onima s vrijednostima CRP-a  $< 3,0$  mg/l. Međutim, broj pacijenata je bio premali da bi mogli donositi neke konkretne zaključke. Kasnije su ti rezultati potvrđeni i upravo na primjeru AKS prvi puta je prikazana i potencijalna uloga CRP-a u prognozi ishoda kardiovaskularne bolesti. Pacijenti s nestabilnom anginom i vrijednostima CRP-a  $>3,0$  mg/l imali su više ishemijskih napada u odnosu na one s nižim vrijednostima. Potvrđena je prognostička i važnost CRP-a u pacijenata s AKS. U studiji u kojoj su pacijente pratili 4 godine, stopa smrtnosti u skupini ispitanika s vrijednostima CRP-a 2,0-10,0 mg/l bila je 7,8%, u skupini s CRP-om  $>10,0$  mg/l stopa smrtnosti je udvostručena na 16,5% [34].

Studije su pokazale da je mjerenje hsCRP-a, prilikom prijema u bolnicu kao i kod otpusta iz bolnice, u pacijenata s akutnim koronarnim sindromom značajno, posebice u predikciji budućih komplikacija ili novih događaja. Povišene vrijednosti upućuju na veći rizik za razvoj budućih kardiovaskularnih događaja. CRP se može koristiti kao samostalni prediktor rizika, a u kombinaciji s troponinom daje bolji uvid u kardiovaskularni rizik pacijenta [46]. Prolongirane povišene vrijednosti hsCRP-a, najmanje tri mjeseca nakon akutnog koronarnog događaja, povezane su ponovnim budućim događajima [80]. U klinički stabilnih pacijenata nakon AKS koji je nastupio prije pedesete godine života, vrijednosti CPR-a veće od 1,6 mg/l prediktori su budućih koronarnih događaja i upućuju na podliježeću kroničnu upalu i nakon AKS. Sukladno tome, referentne granice za predviđanje rizika AKS morale bi biti niže u ovoj skupini bolesnika nego u bolesnika srednje ili starije dobi [81].

### 6.3 CRP I MOŽDANI UDAR

CRP kao potencijalni prediktor kardiovaskularnog rizika može se koristiti i u procjeni rizika nastanka moždanog udara. Vrijednosti hsCRP-a mogu pomoći u identifikaciji pacijenata koji su pod povećanim rizikom za nastanak moždanog udara. Relativni rizik za buduće tromboembolijske događaje raste kako raste stupanj upale mjeren hsCRP-om [82]. U dvije velike prospektivne studije povišene vrijednosti CRP-a bile su prediktivne za razvoj moždanog udara u muškaraca srednje dobi [36]. Koncentracije CRP-a su povišene i u starijih pacijenata koji su umrli zbog moždanog udara. Prema Muir i sur. [83] CRP je nezavisni prediktor preživljenja nakon ishemijskog moždanog udara i povišene vrijednosti su povezane s lošijim preživljenjem neovisno o težini kliničke slike i dobi pacijenta. U presječnom istraživanju CRP je povezan s zadebljanjem kompleksa intima-medija karotidnih arterija (engl. *carotid intima-media thickness – CIMT*) [84]. Također, pacijenti kojima su nađeni karotidni aterosklerotski plakovi imali su više vrijednosti CRP-a u odnosu na pacijente bez aterosklerotskih plakova [85]. Cao i sur. [86] u studiji (eng. *Cardiovascular Health Study*) su pokazali da je hsCRP u starijih pacijenata prediktor ishemijskog moždanog udara, a uloga CRP kao faktora rizika za ishemijski moždani udar neovisna o zadebljanju kompleksa intima-medija karotidnih arterija. Ti su rezultati opovrgnuli prethodne dokaze o mogućoj povezanosti. Navedene studije su ukazale na povišene vrijednosti CRP-a u ishemijskom moždanom udaru i pokazale da je povećana razina hsCRP je dobar prediktor prvog ili čak ponovnog cerebrovaskularnog događaja.

CRP također služi kao prognostički čimbenik ishoda u ranoj fazi moždanog udara. Doista, veliko kliničko istraživanje pokazalo je da povišene razine hsCRP koreliraju sa svim podtipovima moždanog udara osim lakunarnog, te da je neovisan prognostički čimbenik lošeg ishoda 3 mjeseca nakon moždanog udara [87]. Hipoteza da visoke koncentracije CRP u akutnoj fazi moždanog udara mogu korelirati s opsegom i težinom cerebralne ozljede je testirana u laboratorijskim i kliničkim uvjetima, a rezultati pokazuju da su koncentracije CRP povezane s veličinom infarkta tkiva i moždanog edema [88].

Međutim, nisu sve studije potvrdile prethodno navedene rezultate o neovisnom prediktivnom čimbeniku. U Framinghamskoj studiji Rosta i sur. [89], tijekom desetogodišnjeg praćenja, muškarci s višim vrijednostima CRP-a imali su dva puta veći rizik za razvoj moždanog udara u odnosu na one s nižim CRP-om dok je u žena rizik bio tri puta veći. Nakon prilagodbe za čimbenike zabune, u muškaraca taj rizik više nije bio povećan. Studijom je dokazana bolja

povezanost CRP-a i ishemijskog moždanog udara u žena nego u muškaraca. Honolulu studija [90] (eng. *The Honolulu Heart Study*) je najdulja i najopsežnija studija o povezanosti CRP-a i moždanog udara. Ukazuje da bi povezanost CRP-a i moždanog udara mogla biti značajnija u sredovječnih muškaraca s niskim KV rizikom u odnosu na one s visokim rizikom. Procijenjeni izgledi tromboembolijskog moždanog udara statistički značajno rastu porastom CRP-a kod sredovječnih muškaraca ( $\leq 55$  godina) bez arterijske hipertenzije, dijabetesa i nepušača. Povezanost tromboembolijskog moždanog udara i CRP-a kod muškaraca starijih od 55 godina s arterijskom hipertenzijom ili dijabetesom i pušača nije statistički značajna. Studija je pokazala da je CRP neovisni prediktor rizika za razvoj akutnih ishemijskih događaja samo među pojedincima mlađim od 55 godina. Dakle, CRP ima manju prediktivnu vrijednost kod starijih pacijenata, kao i kod skupine pacijenata s više komorbiditeta, dok se najveća povezanost s moždanim udarom vidi kod zdravih osoba. NOMAS studija [91] (eng. *Northern Manhattan Study*) nije potvrdila da hsCRP-a može biti prediktor prve epizode moždanog udara. Postoji još određeni broj studija koje također nisu potvrdile ulogu hsCRP-a prediktora moždanog udara u starijih pacijenata. Povezanost između CRP-a i ishemijskog moždanog udara vjerojatno je slabija u određenim starijim populacijama i onima s više rizičnih čimbenika, te može ovisiti i o stupnju do kojeg su i drugi čimbenici rizika uključeni u analizu, o dobi i apsolutnom riziku za razvoj moždanog udara u populaciji [92]. Zaključno, uloga C-reaktivnog proteina u ishemijskom moždanom udaru još uvijek nije u potpunosti razjašnjena.

## 6.4 CRP I PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST

Određeni broj istraživanja potvrđuje sumnju da je upala ključni patofiziološki mehanizam u razvoju i progresiji PAD. Stoga se nastoji povezati veliki broj proteina akutne faze, posebice CRP-a i periferne arterijske bolesti [93]. Pozitivna statistička korelacija između razina feritina, upalnih citokina, CRP-a i smrtnosti upućuje da oksidativni stres može biti povezan s upalnim odgovorom u PAD [94]. Dokazano je da koncentracije CRP-a mogu predvidjeti kasniji razvoj PAD kod muškaraca [95]. Povišene koncentracije CRP-a povezane su s niskim vrijednostima pedobrahijalnog indeksa (eng. ABI- ankle-brachial index). U pacijenata s PAD, CRP progresivno raste kako AB-indeks pada. Na temelju ovih rezultata pretpostavljeno je da CRP može biti nezavisni rizični čimbenik za razvoj PAD te da pacijenti s višim koncentracijama CRP-a imaju dva puta veći rizik za razvoj PAD [93].

CRP može biti i prediktor ishoda bolesti, odnosno progresije i kardiovaskularne smrtnosti. Pacijenti s intermitentnim klaudikacijama i povišenim koncentracijama hsCRP-a imaju pet puta veći rizik smrtnog ishoda nego oni s nižim koncentracijama tog upalnog biomarkera [96]. Povišene koncentracije upalnih markera u pacijenata s PAD povezane su i s progresijom funkcionalnog poremećaja i komplikacijama poput amputacije, infarkta miokarda, moždanog udara [97]. CRP u pacijenata s PAD može biti nezavisni prediktor neželjenih kardiovaskularnih ishoda i povećanog rizika za sekundarne intervencije ili amputaciju udova [98]. Velika prospektivna studija, koja je uključila 18540 pacijenata (eng. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)—Norfolk cohort*) potvrdila je da postoji značajna povezanost povišenih koncentracija CRP-a i rizika komplikacija PAD, te da je CRP nezavisni čimbenik rizika [99]. Korištenje CRP-a u pacijenata s PAD može pružiti dodatne informacije za bolju stratifikaciju kardiovaskularnog rizika [100].

Razmotrena je i uloga CRP-a prediktora uspješnosti arterijske revaskularizacije kod pacijenata s PAD. Postoji mogućnost da su niske vrijednosti cirkulirajućeg CRP-a dovoljne da bi pretpostavili uspješnost perkutane angioplastike u pacijenata s PAD i dijabetesom [93]. Angioplastika i implantacija potpornice u perifernim krvnim žilama potiče upalni odgovor dilatiranog segmenta krvne žile koji je mjerljiv postintervencijskim vrijednostima parametara akutne faze, poput CRP-a. Razina upale je povezana s težinom ozljede krvne žile tijekom zahvata [101]. Endovaskularni zahvati na velikim elastičnim arterijama poput unutarnje karotidne i ilijačne arterije povezani su s nižom stopom recidiva, dok se nakon PTA femoropoplitealnog segmenta češće se javljaju restenoze [102,103]. Čini se da ta razlika u restenozi može biti posljedica razlike u opsegu upale nakon endovaskularnog zahvata, te da jači upalni odgovor u femoropoplitealnom segmentu dovodi i do češćih restenoza. Stoga se postavlja pitanje mogu li parametri upale biti pokazatelji moguće restenoze. Povišene vrijednosti upalnih parametara nakon periferne, koronarne i karotidne angioplastike bili su povezani s većim rizikom za razvoj restenoze [104]. Više vrijednosti CRP-a neposredno prije perkutane angioplastike mogle bi upućivati na viši stupanj upalne aktivnosti i veći rizik restenoze. Međutim, primjena CRP-a pokazatelja restenoze nije opravdana jer njegova uloga nije u potpunosti razjašnjena te je potrebno više istraživanja kojim bi se definirale rizične vrijednosti [101].

## 7. ZAKLJUČAK

Dosadašnje spoznaje ukazuju na proaterogenu i proupalnu ulogu C-reaktivnog proteina u svim fazama kardiovaskularne bolesti, od početnih, asimptomatskih aterosklerotskih plakova do kliničkih manifestacija i neželjenih kardiovaskularnih događaja.

Brojne studije ukazuju na pozitivnu povezanost povišenih vrijednosti CRP-a i neželjenih kardiovaskularnih događaja. Povišene vrijednosti su pronađene kod pacijenata s koronarnom bolesti srca, ishemijskim moždanim udarom i perifernom arterijskom bolesti. Hs-CRP može biti koristan nezavisni marker za procjenu vjerojatnosti recidiva, uključujući i smrt, infarkt miokarda ili restenozu nakon PCI (eng. *percutaneous coronary intervention*) u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću ili akutnim koronarnim sindromom. Uloga CRP-a u moždanom udaru nije u potpunosti razjašnjena, dok u slučaju periferne arterijske bolesti CRP može biti nezavisni prediktor razvoja i ishoda bolesti.

Današnje smjernice za procjenu kardiovaskularnog rizika ne preporučuju rutinsko mjerenje hsCRP-a. Odluka o određivanju vrijednosti cirkulirajućeg hsCRP-a se prepušta liječnicima. Mjerenje bi moglo biti korisno u skupini pacijenata u kojih je, korištenjem tradicionalnih čimbenika rizika, desetogodišnji kardiovaskularni rizik procijenjen u rasponu 10-20%. Vrijednosti hsCRP-a dodane tradicionalnim čimbenicima mogu pridonijeti boljoj stratifikaciji kardiovaskularnog rizika te na takav način pomoći u donošenju odluke o terapiji. To bi moglo rezultirati uvođenjem najbolje terapije i u konačnici boljim rezultatima liječenja pacijenata.

Iako je općenito prihvaćeno da je upala ključan patofiziološki mehanizam kardiovaskularnih bolesti, uloga CRP-a još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Mnoga pitanja se još treba odgovoriti prije nego hsCRP prihvatimo kao standard za procjenu kardiovaskularnog rizika i uključimo u svakodnevnu kliničku praksu. Zaključno potrebna su daljnja istraživanja koja bi potvrdila točnu uzročnu povezanost povišenih vrijednosti C-reaktivnog proteina i povećanog kardiovaskularnog rizika.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem se mentoru doc.dr.sc. Mislavu Vrsaloviću na iskazanom povjerenju, velikoj pomoći, korisnim savjetima i prenesenom znanju tijekom izrade diplomskog rada. Također zahvaljujem i drugim članovima povjerenstva prof.dr.sc. Jasenki Markeljević i prof.dr.sc. Zdravku Babiću.

Zahvaljujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj potpori, strpljenju i ljubavi. Posebno hvala mojim roditeljima, braći i dečku koji su mi bili veliki oslonac i poticaj da ustrajem na svom putu koji je zahvaljujući njima bio puno lakši.

## 9. LITERATURA

1. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C7-12.
2. Trkanjec Z. Ateroskleroza i upala. *Acta clin Croat*. 2002;41(Suppl 3):18-20.
3. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135-43.
4. Kovač Z. Upala. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. *Patofiziologija*. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 541-73.
5. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. *Patofiziologija*. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Slika 16-1., Shematski prikaz općih patogenetskih čimbenika koji određuju patofiziološke učinke i ishod upale; str. 543.
6. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. *Patofiziologija*. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Tablica 16-1., Etiološki čimbenici upale; str. 545-6.
7. Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2009;3(1):73-80.
8. Tiong AY, Brieger D. Inflammation and coronary artery disease. *Am Heart J*. 2005 Jul;150(1):11-8.
9. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011 Nov 7;17(11):1410-22. doi: 10.1038/nm.2538
10. Reiner Ž. Ateroskleroza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 568-573.
11. Karner I. Patofiziologija ateroskleroze. *Acta clin Croat*. 2002;41(Suppl 3):16-8.
12. Libby P. Atherosclerosis. U: Creager M, Beckman JA, Loscalzo J, ur. *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, 2. izd. Philadelphia: Elsevier; 2013. Str. 111-25.
13. NIH, National Heart, Lung, and Blood Institute [Internet]. National Institutes of Health, 2014 - Risk Assessment Tool for Estimating Your 10-year Risk of Having a Heart Attack; [ažurirano studenti 2014.; pristupljeno 05.04.2016.]. Dostupno na: <http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/>.
14. Karakas M, Koenig W. CRP in cardiovascular disease. *Herz*. 2009 Dec;34(8):607-13. doi: 10.1007/s00059-009-3305-7

15. Montecucco F, Mach F. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):341-9.
16. Young D, Camhi S, Wu T, Hagberg J, Stefanick M. Relationships among changes in C-reactive protein and cardiovascular disease risk factors with lifestyle interventions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Sep;23(9):857-63. doi: 10.1016/j.numecd.2012.05.003
17. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004 Jun 1;109(21 Suppl 1):II27-33.
18. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):868-74.
19. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 21;352(16):1685-95.
20. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001 May;107(10):1255-62.
21. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup> mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*. 1998 Aug 27;394(6696):894-7.
22. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, Moore KJ, Andersson L, Koehn S, et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J Biol Chem*. 2002 Dec 20;277(51):49982-8.
23. Kragel AH, Reddy SG, Wittes JT, Roberts WC. Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death. *Circulation*. 1989 Dec;80(6):1747-56.
24. Tiong AY, Brieger D. Inflammation and coronary artery disease. *Am Heart J*. 2005 Jul;150(1):11-8. Figure 1, Inflammatory cells and cytokines in the initiation and progression of atherosclerosis; str. 12.
25. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandez-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation*. 1995 Sep 15;92(6):1565-9.
26. Libby P. Molecular Mechanisms of the Acute Coronary Syndromes: The Roles of Inflammation and Immunity. U: Thérout P, ur. *Acute Coronary Syndromes: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. Str. 53-60

27. Tiong AY, Brieger D. Inflammation and coronary artery disease. *Am Heart J.* 2005 Jul;150(1):11-8. Figure 2, Inflammatory cells and cytokines in plaque disruption and thrombotic complications. Plaque inflammatory activity contributes to thinning and weakening of the fibrous cap; str. 13
28. World Health Organization. Media centre : Cardiovascular diseases (CVDs), Fact sheet n°317 [Internet]. World Health Organization; 2016 [ažurirano siječanj 2015.; pristupljeno 10.04.2016.]. Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
29. Javno zdravlje [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2014. Kralj V. Kardiovaskularne bolesti; 29.07.2014. [ažurirano 29.05.2015.; pristupljeno 10.04.2016.]. Dostupno na: <http://javno-zdravlje.hr/kardiovaskularne-bolesti-2/>
30. Štambuk K. Ishemijska bolest srca. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 573-600.
31. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999 Jan 14;340(2):115-26.
32. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Dec 1;54(23):2129-38. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
33. Wilson PW; CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: ability of inflammatory markers to predict disease in asymptomatic patients: a background paper. *Circulation.* 2004 Dec 21;110(25):e568-71.
34. Koenig W. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *Int J Cardiol.* 2005 Feb 15;98(2):199-206.
35. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure.* 1999 Feb 15;7(2):169-77.
36. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2003 Aug;169(2):203-14.
37. Larsen SB, Grove EL, Würtz M, Neergaard-Petersen S, Hvas AM, Kristensen SD. The influence of low-grade inflammation on platelets in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2015 Aug 31;114(3):519-29. doi: 10.1160/TH14-12-1007
38. Sarwar N, Thompson AJ, Di Angelantonio E. Markers of inflammation and risk of coronary heart disease. *Dis Markers.* 2009;26(5-6):217-25. doi: 10.3233/DMA-2009-0646

39. Ford ES, Liu S, Mannino DM, Giles WH, Smith SJ. C-reactive protein concentration and concentrations of blood vitamins, carotenoids, and selenium among United States adults. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Sep;57(9):1157-63.
40. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med.* 2004 Apr 1;350(14):1450-2.
41. Kovacs A, Green F, Hansson LO, Lundman P, Samnegård A, Boquist S, i sur. A novel common single nucleotide polymorphism in the promoter region of the C-reactive protein gene associated with the plasma concentration of C-reactive protein. *Atherosclerosis.* 2005 Jan;178(1):193-8.
42. Eklund C, Jahan F, Pessi T, Lehtimäki T, Hurme M. Interleukin 1B gene polymorphism is associated with baseline C-reactive protein levels in healthy individuals. *Eur Cytokine Netw.* 2003 Jul-Sep;14(3):168-71.
43. Walston JD, Fallin MD, Cushman M, Lange L, Psaty B, Jenny N, i sur. IL-6 gene variation is associated with IL-6 and C-reactive protein levels but not cardiovascular outcomes in the Cardiovascular Health Study. *Hum Genet.* 2007 Dec;122(5):485-94.
44. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, i sur. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem.* 2001 Mar;47(3):418-25.
45. Martin SS, Johnson AE, Blumenthal RS. Use of High-Sensitivity C-Reactive Protein for Risk Assessment. U: Ballantyne CM, ur. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* 2.izd. Philadelphia: Elsevier; 2015. Str. 135-45.
46. Ramos AM, Pellanda LC, Gus I, Portal VL. Inflammatory markers of cardiovascular disease in the elderly. *Arq Bras Cardiol.* 2009 Mar;92(3):221-8, 227-34.
47. Bisioendial RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2010 Sep;31(17):2087-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehq238. Figure 1, Molecular structure of C-reactive protein. C-reactive protein constitutes a pentameric molecule with a C1q-binding site located on the effector face, and on the opposite a 'recognition' face that binds calcium ions and phosphocholine; str. 2088.
48. Bisioendial RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2010 Sep;31(17):2087-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehq238
49. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, i sur. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med.* 2004 Dec 16;351(25):2599-610.

50. Ridker PM. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*. 2003 Sep 23;108(12):e81-5.
51. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007 Feb 14;297(6):611-9.
52. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008 Nov 25;118(22):2243-51, 4p following 2251. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814251.
53. Van Der Meer IM, De Maat MP, Hak AE, Kiliaan AJ, Del Sol AI, Van Der Kuip DA, i sur. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2002 Dec;33(12):2750-5.
54. Madjid M, Willerson JT. Inflammatory markers in coronary heart disease. *Br Med Bull*. 2011;100:23-38. doi: 10.1093/bmb/ldr043
55. Casas JP, Shah T, Cooper J, Hawe E, McMahon AD, Gaffney D, i sur. Insight into the nature of the CRP-coronary event association using Mendelian randomization. *Int J Epidemiol*. 2006 Aug;35(4):922-31.
56. Fredrikson GN, Hedblad B, Nilsson JA, Alm R, Berglund G, Nilsson J. Association between diet, lifestyle, metabolic cardiovascular risk factors, and plasma C-reactive protein levels. *Metabolism*. 2004 Nov;53(11):1436-42.
57. Young D, Camhi S, Wu T, Hagberg J, Stefanick M. Relationships among changes in C-reactive protein and cardiovascular disease risk factors with lifestyle interventions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Sep;23(9):857-63. doi: 10.1016/j.numecd.2012.05.003
58. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Vecchione G, Grandone E, Di Minno G. C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Jan;20(1):198-203.
59. 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 Nov 14;347(20):1557-65.
60. Tuomisto K, Jousilahti P, Sundvall J, Pajunen P, Salomaa V. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study. *Thromb Haemost*. 2006 Mar;95(3):511-8.

61. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003 Apr 9;289(14):1799-804.
62. Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol*. 2001 Feb 1;153(3):242-50.
63. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology*. 2002 Sep;13(5):561-8.
64. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med*. 2002 Jun 10;162(11):1286-92.
65. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, i sur. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):29-38.
66. Arnaud C, Burger F, Steffens S, Veillard NR, Nguyen TH, Trono D, i sur. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Jun;25(6):1231-6.
67. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, i sur.; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001 Jun 28;344(26):1959-65.
68. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, i sur.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646
69. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2002 Aug 6;106(6):679-84.
70. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, i sur.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S49-73. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
71. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996 Sep 15;144(6):537-47.
  72. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998 Aug 25;98(8):731-3.
  73. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R Sr, O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008 Nov;1(2):92-7. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.831198
  74. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J*. 2002 Nov;43(6):607-19.
  75. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, i sur. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004 Apr 1;350(14):1387-97.
  76. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*. 1997 Feb 15;349(9050):462-6.
  77. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, i sur. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2005 Jul 5;112(1):25-31.
  78. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, i sur. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jun;31(7):1460-5.
  79. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, i sur. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994 Aug 18;331(7):417-24.
  80. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, i sur. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999 Feb 23;99(7):855-60.

81. Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A, Zorn G, i sur. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J*. 2002 Sep;144(3):449-55.
82. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3;336(14):973-9.
83. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 1999 May;30(5):981-5.
84. Zhang YX, Cliff WJ, Schoefl GI, Higgins G. Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1999 Aug;145(2):375-9.
85. 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 Jul;63(7):522-6.
86. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, i sur. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2003 Jul 15;108(2):166-70.
87. Rajeshwar K, Kaul S, Al-Hazzani A, Babu MS, Balakrishna N, Sharma V, i sur. C-reactive protein and nitric oxide levels in ischemic stroke and its subtypes: correlation with clinical outcome. *Inflammation*. 2012 Jun;35(3):978-84. doi: 10.1007/s10753-011-9401-x
88. Di Napoli M, Papa F. Systemic inflammation, blood pressure, and stroke outcome. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006 Mar;8(3):187-94.
89. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, i sur. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*. 2001 Nov;32(11):2575-9.
90. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Sakkinen P, Popper JS, Yano K, i sur. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):2016-20.
91. Elkind MS, Luna JM, Moon YP, Liu KM, Spitalnik SL, Paik MC, i sur. High-sensitivity C-reactive protein predicts mortality but not stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2009 Oct 20;73(16):1300-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bd10bc.
92. Elkind MS. Inflammatory mechanisms of stroke. *Stroke*. 2010 Oct;41(10 Suppl):S3-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.594945.

93. Signorelli SS, Fiore V, Malaponte G. Inflammation and peripheral arterial disease: the value of circulating biomarkers (Review). *Int J Mol Med*. 2014 Apr;33(4):777-83. doi: 10.3892/ijmm.2014.1657.
94. Depalma RG, Hayes VW, Chow BK, Shamayeva G, May PE, Zacharski LR. Ferritin levels, inflammatory biomarkers, and mortality in peripheral arterial disease: a substudy of the Iron (Fe) and Atherosclerosis Study (FeAST) Trial. *J Vasc Surg*. 2010 Jun;51(6):1498-503. doi: 10.1016/j.jvs.2009.12.068
95. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem*. 1999 Dec;45(12):2136-41.
96. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, i sur. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):507-32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007
97. Krishna SM, Moxon JV, Golledge J. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. *Int J Mol Sci*. 2015 May 18;16(5):11294-322. doi: 10.3390/ijms160511294
98. Owens CD, Kim JM, Hevelone ND, Hamdan A, Raffetto JD, Creager MA, i sur. Novel adipokines, high molecular weight adiponectin and resistin, are associated with outcomes following lower extremity revascularization with autogenous vein. *J Vasc Surg*. 2010 May;51(5):1152-9. doi: 10.1016/j.jvs.2009.12.051
99. van Wijk DF, Boekholdt SM, Wareham NJ, Ahmadi-Abhari S, Kastelein JJ, Stroes ES, i sur. C-reactive protein, fatal and nonfatal coronary artery disease, stroke, and peripheral artery disease in the prospective EPIC-Norfolk cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Dec;33(12):2888-94. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301736
100. Thomas JC, Vohra RS, Beer S, Bhatti K, Ponnambalam S, Homer-Vanniasinkam S. Biomarkers in peripheral arterial disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2009 Jul;19(5):147-51. doi: 10.1016/j.tcm.2009.08.001
101. Schillinger M, Minar E. Restenosis after percutaneous angioplasty: the role of vascular inflammation. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(1):73-8.
102. Ahmadi R, Willfort A, Lang W, Schillinger M, Alt E, Gschwandtner ME, i sur. Carotid artery stenting: effect of learning curve and intermediate-term morphological outcome. *J Endovasc Ther*. 2001 Dec;8(6):539-46.

103. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg. 2000 Jan;31(1 Pt 2):S1-S296.
104. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Ahmadi R, Rumpold H, i sur. Inflammatory response to stent implantation: differences in femoropopliteal, iliac, and carotid arteries. Radiology. 2002 Aug;224(2):529-35.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Ivana Krnjus, rođena sam 03.06.1991. godine u Rijeci. Završila sam Gimnaziju i strukovnu školu Jurja Dobrile u Pazinu. 2010. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Demonstrator sam na Katedri za pedijatriju u akademskoj godini 2015./2016. Aktivno se služim engleskim jezikom i osnovno poznajem talijanski jezik.