



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE

**SERUMSKI ADIPONEKTIN I
INSULINSKA REZISTENCIJA U
FEBRILNOJ NEUTROPENIJI KOD
BOLESNIKA SA AKUTNOM
NELIMFOBLASTNOM LEUKEMIJOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Doc. dr Ivana Urošević

Kandidat: dr Ivanka Perčić

Novi Sad, 2015. godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	dr Ivanka Perčić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Doc. dr Ivana Urošević, docent Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Serumski adiponektin i insulinska rezistencija u febrilnoj neutropeniji kod bolesnika sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2015.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 7/ stranica 124/ tabela 31/slika 2/ shema 1/ grafikona 13/ referenci 206/ priloga -)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Hematologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Akutna mijeloidna leukemija; Adiponektin; Insulinska rezistencija; Febrilna neutropenija; Gojaznost; Prognoza
UDK	616.155.392-08-06
Čuva se: ČU	U Biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Febrilna neutropenija, kao prvi znak infekcije, je česta komplikacija u fazi postterapijske aplazije kostne srži u obolelih od akutne nelimfoblastne leukemije. Klinička slika febrilne neutropenije može biti suptilna, a progresija u stanje septičnog šoka znatno brža nego kod imunokompetentnih bolesnika. Rana predikcija rizika od komplikacija febrilne neutropenije i uvođenje empirijske antibiotske terapije može da poboljša prognozu bolesnika. Insulinska rezistencija, dislipidemija i inflamacija masnog tkiva se javljaju u sklopu sistemske inflamacije. Njihova uloga i značaj kao potencijalnih faktora predikcije toka i ishoda febrilne neutropenije nisu ispitani.</p> <p>Ciljevi istraživanja: Ustanoviti promene pokazatelja stepena insulinske senzitivnosti, ukupnog holesterola, triglicerida, HDL - holesterola, LDL - holesterola, apolipoproteina A-I, lipoproteina (a) i adiponektina pre i u fazi febrilne neutropenije kod bolesnika sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom. Uporediti vrednosti pokazatelja stepena insulinske senzitivnosti, ukupnog holesterola, triglicerida, HDL - holesterola, LDL - holesterola, apolipoproteina A-I, lipoproteina (a) i adiponektina bolesnika sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom pre početka febrilne neutropenije i kontrolne grupe gojaznih. Uporediti vrednosti pokazatelja stepena insulinske senzitivnosti, ukupnog holesterola, triglicerida, HDL - holesterola, LDL - holesterola, apolipoproteina A-I, lipoproteina (a) i adiponektina bolesnika sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom u fazi febrilne neutropenije i kontrolne grupe gojaznih. Utvrditi da li su pokazatelj stepena insulinske senzitivnosti, ukupni serumski holesterol, trigliceridi, HDL - holesterol, LDL - holesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein (a) i adiponektin bolesnika sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom u fazi febrilne neutropenije u korelaciji sa vrednostima parametara inflamacije, njenim tokom i ishodom.</p> <p>Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno u Klinici za hematologiju i Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma. Obuhvatilo je 60 ispitanika, od kojih je 30 ispitanika obolelo od akutne nelimfoblastne leukemije, a 30 ispitanika je činilo</p>

kontrolnu grupu gojaznih. Nakon uključivanja u istraživanje, ispitanicima su urađeni predviđeni pregledi i laboratorijske analize u cilju procene insulinske senzitivnosti, metaboličkog statusa i serumskog adiponektina. Navedena merenja su urađena pre hemioterapije i u febrilnoj neutropeniji. Zdravstveno stanje ispitanika je praćeno do kraja prve hospitalizacije. Statistička obrada je izvršena uz pomoć statističkog paketa Statistica. Podaci su predstavljeni tabelarno i grafički, a statistička značajnost je određivana na nivou $p < 0.05$.

Rezultati: U febrilnoj neutropeniji bolesnika sa akutnom leukemijom je došlo do razvoja insulinske rezistencije ($t = - 2.43$, $p = 0.021$), dislipidemije sa značajnim sniženjem ukupnog holesterola ($t = 3.59$, $p = 0.0012$), LDL – holesterola ($t = 3.56$, $p = 0.0013$) i apoA – I ($t = 2.27$, $p = 0.03$). Oboleli od akutne nelimfoblastne leukemije u febrilnoj neutropeniji su razvili metaboličke promene viđene kod gojaznih osoba sa insulinskom rezistencijom. Nastanak i progresija insulinske rezistencije je bila u pozitivnoj korelaciji sa fibrinogenom kao pokazateljem težine inflamacije ($r = 0.59$, $p < 0.05$) dok je apoA - I negativno korelirao sa CRP ($r = - 0.37$, $p < 0.05$). Ispitanici sa nižom insulinemijom i vrednostima HDL - holesterola pre hemoterapije su imali značajno bolji tok febrilne neutropenije ($t = -2.38$, $p = 0.024$ vs. $t = - 2.87$, $p = 0.007$). Ispitanici sa većim indeksom telesne mase (BMI) i obimom struka imali su povoljniji ishod febrilne neutropenije ($r = - 0.47$, $p < 0.05$ vs. $r = - 0.40$, $p < 0.05$). Drugi pokazatelji insulinske senzitivnosti, metaboličkog statusa i adiponektin nisu značajno uticali na tok i ishod febrilne neutropenije. Normalna telesna masa pre hemioterapije, a u febrilnoj neutropeniji temperatura u trajanju dužem od 7 dana, niže vrednosti MASCC indeksa rizika, više vrednosti CRP, više vrednosti adiponektina, niže vrednosti Lp(a) i komplikovan tok febrilne neutropenije su bili prediktori lošije prognoze febrilne neutropenije.

Zaključak: Pored klasičnih hematoloških parametara potrebno je uzeti u obzir antropometrijske karakteristike, redistribuciju masne mase, disfunkcionalnost masne mase, insulinsku rezistenciju i metaboličke parametre u cilju praćenja i predviđanja mogućih komplikacija i komorbiditeta.

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	13.07.2012.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

University of Novi Sad
Faculty
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. Thesis
Author: AU	Ivanka Perčić, MD, teaching assistant
Mentor: MN	Assistant Prof. Ivana Urošević, MD, PhD
Title: TI	Serum Adiponectin and Insulin Resistance during Febrile Neutropenia in Patients with Acute Nonlymphoblastic Leukemia
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	Chapters 7/pages 124/tables 31/figures 13/schemes 1/pictures 2/reference 206/annex-
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Hematology
Subject, Key words SKW	Leukemia, Myeloid, Acute; Adiponectin; Insulin Resistance; Febrile Neutropenia; Obesity; Prognosis
UC	616.155.392-08-06
Holding data: HD	Library of Faculty of Medicine Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	None
<p>Abstract: AB</p> <p>Introduction: Febrile neutropenia is a common complication in posttreatment aplasia in patients with acute nonlymphoblastic leukemia. Its clinical manifestation can be subtle. However, it can progress to septic shock more quickly than in immunocompetent patients. Early prediction of complications and recognition of risk factors can improve outcome. Systemic inflammation is characterized by insulin resistance, dyslipidemia and adipocyte dysfunction. However, their importance in predicting complications and outcome of febrile neutropenia is not entirely known.</p> <p>Aims: To determine changes in HOMA-IR, total cholesterol, triglycerides, HDL - cholesterol, LDL - cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein (a) and adiponectin in patients before chemotherapy and during febrile neutropenia. To compare HOMA-IR, total cholesterol, triglycerides, HDL - cholesterol, LDL - cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein (a) and adiponectin in patients before chemotherapy and the obese. To compare HOMA-IR, total cholesterol, triglycerides, HDL - cholesterol, LDL - cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein (a) and adiponectin in patients during febrile neutropenia and the obese. To determine whether HOMA-IR, total cholesterol, triglycerides, HDL - cholesterol, LDL - cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein (a) and adiponectin in febrile neutropenia are in correlation with the severity of the infection, appearance of complications and outcome.</p> <p>Materials and methods: The study was conducted at the Clinic for hematology and Clinic for endocrinology, diabetes, and metabolic disorders. 60 patients who fulfilled the inclusion criteria were included in the study. 30 patients had acute leukemia, and 30 were obese. Clinical and laboratory examination to assess insulin sensitivity, metabolic disorders and adiponectin was done before chemotherapy and during febrile neutropenia. Patients were followed up until the end of the first hospitalization. Data were analyzed with Statistica software and presented in tables and graphs. Statistical significance was set at $p < 0.05$.</p> <p>Results: During febrile neutropenia, patients with acute leukemia developed insulin</p>	

resistance ($t = - 2.43$, $p = 0.021$), alongside significant decline of total cholesterol ($t = 3.59$, $p = 0.0012$), LDL – cholesterol ($t = 3.56$, $p = 0.0013$) and apoA – I ($t = 2.27$, $p = 0.03$). In acute inflammation, metabolic changes in patients with acute leukemia resembled those in the obese with insulin resistance. HOMA-IR values were in positive correlation with fibrinogen ($r = 0.59$, $p < 0.05$) whereas apoA-I was in negative correlation to CRP ($r = - 0.37$, $p < 0.05$). Patients with higher body mass index and waist circumference had better course and outcome of febrile neutropenia ($r = - 0.47$, $p < 0.05$ vs. $r = - 0.40$, $p < 0.05$). Patients with lower insulin levels and HDL - cholesterol prior to chemotherapy had a significantly better course of febrile neutropenia ($t = -2.38$, $p = 0.024$ vs. $t = - 2.87$, $p = 0.007$). Other parameters of insulin sensitivity, metabolic status, and adiponectin did not influence the course and outcome of inflammation significantly. Normal body weight, duration of febrile neutropenia for longer than 7 days, lower MASCC risk index, higher CRP and adiponectin, low Lp(a) in febrile neutropenia and a complicated course of febrile neutropenia were predictors of a worse outcome.

Conclusion: Besides known hematological risk factors for complications in febrile neutropenia, anthropometric characteristics, fat mass distribution and dysfunction, insulin resistance and metabolic parameters are useful predictors of the course and outcome of febrile neutropenia.

Accepted on Scientific Board on: AS	13 th July 2012.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

Najveću zahvalnost dugujem svom mentoru, Doc. dr Ivani Urošević na bezgraničnoj veri, podršci i podstreku tokom celog procesa izrade disertacije.

Posebno zahvaljujem Prof. dr Editi Stokić na pomoći prilikom osmišljavanja dela teze i veoma korisnim sugestijama prilikom interpretacije rezultata.

Zahvaljujem se svim članovima kolektiva Klinike za hematologiju i Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma na podršci i pomoći prilikom izvođenja teze.

Hvala Tijani, mojoj dragoj prijateljici i kolegici čije su mi iskreno mišljenje i podrška tokom izrade disertacije veoma mnogo značili.

Ogromno hvala mojoj porodici na ljubavi, snazi, razumevanju i podršci koju su mi pružili.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Febrilna neutropenija i faktori rizika za razvoj komplikacija febrilne neutropenije	1
1.1.1. Febrilna neutropenija – definicija	2
1.1.2. Patogeneza febrilne neutropenije	2
1.1.3. Dijagnostika i lečenje febrilne neutropenije	2
1.1.4. Faktori rizika za razvoj komplikacija i lošeg ishoda febrilne neutropenije.....	3
1.1.5. Prognostički model zasnovan na kliničkim pokazateljima – MASCC.....	6
1.1.6. Laboratorijski markeri komplikacija i ishoda febrilne neutropenije.....	7
1.2. Šta se dešava u organizmu u akutnoj inflamaciji?.....	9
1.2.1. Normalan metabolizam glukoze.....	9
1.2.1.1. Transport glukoze kroz ćelijsku membranu.....	10
1.2.2. Normalan metabolizam lipoproteina	12
1.2.2.1. Transport lipida u organizmu.....	13
1.2.3. Akutna inflamacija.....	14
1.2.3.1. Prepoznavanje signala i aktivacija imunološkog sistema.....	14
1.2.3.2. Poremećaj metabolizma glukoze u akutnoj inflamaciji.....	18
1.2.3.3. Poremećaj metabolizma lipida.....	21
1.2.3.3.1. Uticaj insulinske rezistencije na poremećaj metabolizma lipida	21
1.2.3.3.2. Uticaj endotoksina i drugih komponenti mikroorganizama na poremećaj metabolizma lipida.....	21
1.3. Masno tkivo kao endokrini organ.....	23
1.3.1. Adiponektin.....	24
1.3.1.1. Struktura adiponektina.....	24

1. 3.1.2. Uloga adiponektina i adiponektinski receptori.....	26
1. 3.1.3. Adiponektin i gojaznost.....	28
1. 3.1.4. Adiponektin i druga hronična oboljenja.....	29
1. 3.1.5. Adiponektin i hematološki maligniteti.....	30
1.3.2. Masno tkivo i akutna inflamacija.....	32
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE.....	33
2.1. Ciljevi istraživanja.....	33
2.2. Hipoteze istraživanja.....	33
3. ISPITANICI I METODE.....	35
3.1. Ispitivana i kontrolna grupa.....	35
3.2. Metode ispitivanja.....	37
3.3. Statistička obrada podataka.....	39
4. REZULTATI ISPITIVANJA.....	41
4.1. Deskriptivna statistika.....	42
4.1.1. Demografski podaci ispitivane i kontrolne grupe.....	42
4.1.2. Karakteristike osnovne bolesti ispitivane grupe.....	43
4.1.2.1. Dijagnoza osnovne bolesti.....	43
4.1.2.2. Broj leukocita na početku terapije.....	43
4.1.2.3. Procenat blasta.....	44
4.1.2.4. Standardna citogenetska analiza aspirata kostne srži.....	44
4.1.2.5. Trajanje febrilne neutropenije.....	45
4.2. Antropometrijska merenja.....	45
4.2. 1. Telesna masa.....	45
4.2.2. Indeks telesne mase (BMI).....	46
4.2.3. Obim struka.....	47
4.3. MASCC indeks rizika.....	48

4.4. Procena insulinske senzitivnosti.....	49
4.5. Pokazatelji metaboličkog statusa.....	52
4.6. Adiponektin.....	55
4.7. Uticaj pokazatelja na težinu, tok i ishod inflamacije.....	57
4.7.1. Uticaj pokazatelja na težinu inflamacije.....	57
4.7.2. Uticaj pokazatelja na tok inflamacije	64
4.7.2.1. Antropometrijski pokazatelji.....	66
4.7.2.2. Pokazatelji insulinske senzitivnosti.....	66
4.7.2.3. Pokazatelji metaboličkog statusa.....	67
4.7.2.4. Parametri inflamacije.....	69
4.7.2.5. Adiponektin.....	71
4.7.3. Uticaj pokazatelja na ishod u ispitanika.....	71
4.7.3.1. Antropometrijski pokazatelji.....	71
4.7.3.2. Pokazatelji insulinske senzitivnosti.....	73
4.7.3.3. Pokazatelji metaboličkog statusa.....	74
4.7.3.4. Parametri inflamacije.....	75
4.7.3.5. Adiponektin.....	75
4.7.4. Predikcija ishoda ispitanika.....	76
5. DISKUSIJA.....	78
5.1. Karakteristike neuključenih obolelih od akutne leukemije.....	79
5.2. Demografski podaci o ispitanicima.....	80
5.2.1. Starost ispitanika.....	80
5.2.2. Pol ispitanika.....	80
5.3. Karakteristike osnovne bolesti.....	80
5.3.1. Dijagnoza osnovne bolesti.....	80
5.3.2. Standardna citogenetska analiza – kariogram.....	81
5.4. Antropometrijski parametri	81
5.4.1. Indeks telesne uhranjenosti.....	81
5.5. Procena insulinske senzitivnosti.....	86
5.5.1. Glikemija.....	86

5.5.2. Insulinemija i insulinska rezistencija.....	87
5.6. Procena metaboličkog statusa.....	91
5.6.1. Ukupni holesterol.....	91
5.6.2. HDL - holesterol.....	93
5.6.3. LDL - holesterol.....	94
5.6.4. Apolipoprotein A-I.....	95
5.6.5. Lipoprotein (a).....	96
5.6.6. Trigliceridi.....	98
5.7. Adiponektin.....	99
5.8. Febrilna neutropenija vs gojazni ili akutna vs hronična inflamacija.....	101
5.9. Predikcija ishoda ispitanika.....	102
5.10. Nedostaci istraživanja.....	103
6. ZAKLJUČCI.....	104
7. LITERATURA.....	106

LISTA SKRAĆENICA

- SIRS (*Systemic inflammatory response syndrome, eng.*) – sindrom sistemskog inflamatornog odgovora
- FN - febrilna neutropenija
- NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*
- ESMO – *European Society for Medical Oncology*
- MASCC - *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*
- HOBP - hronična opstruktivna bolest pluća
- ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*
- CRP - C-reaktivni protein
- PCT - prokalcitonin
- IL – interleukin
- hsPCT - visoko senzitivni prokalcitonin
- CoNS - koagulaza negativni *Staphylococcus spp.*
- IRS (*Insulin receptor substrate, eng.*) – supstrat insulinskog receptora
- Shc - *SH2-containing collagen-related protein*
- MAP kinaza - *Mitogen-activated protein kinaze*
- PI – 3K - fosfatidilinozitol-3-kinaza
- SGLT (*Sodium - glucose linked transporter, eng.*) - natrijum zavisni glukozni transporter
- GLUT (*Facilitated glucosae transporter, eng.*) facilitativni, natrijum nezavisni glukozni transporter
- HDL (*High - density lipoprotein, eng.*) – lipoprotein velike gustine
- LDL (*Low - density lipoprotein, eng.*) - lipoprotein male gustine
- VLDL (*Very – low - density lipoprotein, eng.*) – lipoprotein veoma male gustine
- IDL (*Intermediate - density lipoprotein, eng.*) – lipoprotein intermedijerne gustine
- Apo – apolipoprotein
- Lp – lipoprotein
- LPL - lipoproteinska lipaza

- HTGL - hepatička trigliceridna lipaza
- LCAT (*Lecithin cholesterol acyltransferase*, eng.) – lecitin holesterol acil transferaza
- CETP (*Cholesteryl ester transfer protein*, eng.) - holesterol estar transfer protein
- PTP (*Phospholipid transfer protein*, eng.) - Fosfolipid transfer protein
- DNK - dezoksiribonukleinska kiselina
- PAMP (*Pathogen associated molecular patterns*, eng.) - patogen asocirani molekularni obrasci
- PRR (*Pattern recognition receptors*, eng.) - receptor za prepoznavanje obrasca
- DAMP - *Danger-associated molecular patterns*
- TLR - toll like receptori
- CLR - receptori slični C-tipu lektina
- RLR - receptori slični RIG-1
- NLR - NOD-like receptori
- NK ćelija - *Natural killer*, eng.
- G+ - Gram pozitivne bakterije
- G- - Gram negativne bakterije
- LRR (*Leucine rich repeat*, eng.) - leucinom bogati region
- TIR – *Toll/IL-1 receptor*
- MyD88 – *Myeloid differentiation primary response 88*
- TIRAP – *transcription factor NFκB*
- TRIF – *TIR – domain - containing adapter - inducing interferon - β*
- TRAM – *TRIF - related adaptor molecule*
- IRAK – *Interleukin - 1 receptor - associated kinase 4*
- TRAF – 6 - faktora 6 udruženog sa receptorom faktora tumorske nekroze
- TNF - faktor tumorske nekroze
- NFκB - nuklearni faktor kapa B
- ASC - *Apoptosis-associated spec protein*, eng.
- CRH - kortikotropin rilizing hormon
- ACTH - adrenokortikotropni hormon
- LPS – lipopolisaharid

- NICE-SUGAR - *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation–Survival Using Glucose Algorithm Regulation*
- CD14 – *Cluster of differentiation*, eng.
- LBP (*Lipopolysaccharide binding protein*, eng.) lipopolisaharid vezujući protein
- SAA - serumskog amiloida A
- apM1 - *Adiponectin most abundant gene transcript 1*, eng.
- Acrp-30 - *Adipocyte complement-related protein of 30kDa*, eng.
- GBP28 - *Gelatin binding protein of 28kDa*, eng.
- BMI (*Body mass index*, eng.) - indeks telesne mase
- adipoR1 - adiponektinski receptor 1
- adipoR2 – adiponektinski receptor 2
- AMP – adenzin monofosfat
- PPAR α (*Peroxisome proliferator - activated receptor*, eng.) - receptor aktivisan proliferacijom peroksizoma alfa
- HLL - hronična limfocitna leukemija
- HOMA – IR (*Homeostatic model assessmen*, eng.) – pokazatelj stepena insulinske rezistencije
- MGG - May-Grunwald-Giemsa
- PAS - *Periodic acid-Schiff*, eng.
- SBB - *Sudan-black-B*, eng.
- \bar{x} – prosečna vrednost
- SD - standardna devijacija
- Min - najmanja vrednost
- Max - najveća vrednost
- FAB – *French – American – British*, eng.
- OS – obim struka
- ŠUK – šećer u krvi (glikemija)
- IDF - *International Diabetes Federation*, eng.
- NCEP - *National Cholesterol Education Program*, eng.
- RNK – ribonukleinska kiselina

1. UVOD

1.1. Febrilna neutropenija i faktori rizika za razvoj komplikacija febrilne neutropenije

Akutna nelimfoblastna leukemija je maligno hematološko oboljenje čiji mortalitet nakon pet godina dostiže i do 75%^{1,2}. Lečenje osnovne bolesti intenzivnom hemioterapijom, a kod pojedinih bolesnika i transplantacijom matične ćelije hematopoeze, ima toksičan efekat na kostnu srž i mukozne membrane, što čini ove bolesnike izrazito podložnim infekcijama^{1,3}. Stoga, infekcije su učestala komplikacija u fazi postterapijske aplazije kostne srži, a obično su i težeg toka i imaju veći mortalitet^{3,4}. One poskupljuju lečenje bolesnika i mogu da smanje efikasnost terapije osnovne bolesti usled njenog odlaganja do sanacije infekcije^{3,5}.

Infektivni i neinfektivni agensi u organizmu dovode do oštećenja tkiva što pokreće proces inflamacije. On se karakteriše sekrecijom brojnih proinflamatornih i antiinflamatornih medijatora, a cilj mu je eliminacija uzročnika^{6,7}. Inflamacija se klinički ispoljava znacima sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS – *Systemic inflammatory response syndrome*, eng.) čiji je stepen ispoljenosti obično srazmeran težini infekcije (Tabela 1.)^{6,7}.

Tabela 1. Znaci sistemskog inflamatornog odgovora – SIRS kriterijumi⁸

SINDROM SISTEMSKOG INFLAMATORNOG ODGOVORA (SIRS)

Prisutna 2 ili više od navedenih:

- Telesna temperatura > 38 °C ili < 36 °C
 - Srčana frekvencija > 90/min
 - Respiratorna frekvencija > 20/min ili PaCO₂ < 40 mmHg
 - Lkci > 12.0 x 10⁹/L ili < 4.0 x 10⁹/L ili > 10 % nesegmentiranih neutrofila
-

Imunološki odgovor neutropeničnih bolesnika je oslabljen pa se čak i teške infekcije mogu manifestovati minimalnim izmenama opšteg stanja i vitalnih parametara. Kada se, putem standardne mikrobiološke obrade uzoraka tkiva, uzročnik i ishodište infekcije ne mogu

identifikovati, febrilnost može da bude jedini znak infekcije kod ovih bolesnika⁹. Takvo stanje se naziva febrilnom neutropenijom (FN).

1.1.1. Febrilna neutropenija - definicija

Postoji više definicija febrilne neutropenije. Prema vodiču NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*, eng.), FN je definisana kao pojava povišene telesne temperature iznad 38.3 °C ili iznad 38 °C duže od 1h kada je apsolutni broj neutrofilnih granulocita manji od $0.5 \times 10^9/L$ ili je manji od $1 \times 10^9/L$, a očekuje se da će unutar 48 h pasti ispod $0.5 \times 10^9/L$ ¹⁰.

1.1.2. Patogeneza febrilne neutropenije

Prekid kontinuiteta mukoznih barijera zbog toksičnog efekta hemioterapije i imunološki defekti prouzrokovani osnovnom bolešću i terapijom imaju najznačajniju ulogu u nastanku FN¹¹. Navedeni faktori stvaraju povoljne uslove za translokaciju mikroorganizama koji kolonizuju oštećene sluznice¹². Najveći broj epizoda FN nastaje kao posledica prodora u krvotok mikroorganizama koji čine endogenu floru usne šupljine i gastrointestinalnog trakta¹³. Istraživači su dokazali vezu između stepena težine oralnog mukozitisa i učestalosti febrilnih epizoda, dokumentovanih infekcija, dužine hospitalizacije i cene lečenja bolesnika kojima je urađena transplantacija matične ćelije hematopoeze¹⁴. Rizik od nastanka FN je srazmeran dužini trajanja i dubini neutropenije koji s druge strane zavise od doze, vrste i kombinacije hemioterapeutika kojima se izaziva mijelosupresija. Među bolesnike sa najvećim rizikom od FN spadaju oboleli od akutne nelimfoblastne leukemije koji se standardno leče kombinacijom citozin arabinozida i antraciklina, što ih uvodi u duboku aplaziju koja u proseku traje 10 - 14 dana¹².

1.1.3. Dijagnostika i lečenje febrilne neutropenije

Febrilna neutropenija predstavlja urgentno stanje¹⁵. Rano prepoznavanje infekcije u neutropeničnih bolesnika je od vitalnog značaja, jer klinička slika može biti suptilna, a progresija u stanje septičnog šoka znatno brža nego kod imunokompetentnih⁵. Prema preporukama Evropskog udruženja za medicinsku onkologiju (ESMO – *European Society for Medical*

Oncology, eng.), bolesnik zahteva ozbiljan pristup koji mora da obuhvati detaljnu anamnezu i klinički pregled, mikrobiološku obradu i uvođenje empirijske antibiotske terapije ⁵. Anamneza treba da obuhvati podatke o datumu i vrsti poslednje hemioterapije, upotrebi profilaktičkih antibiotika i kortikosteroida, hirurškim intervencijama i prethodnim pozitivnim mikrobiološkim kulturama, posebno ukoliko su izolovani multirezistentni mikroorganizmi ⁵. U sklopu kliničkog pregleda je potrebno aktivno tragati za infekcijom posebno ubodnih mesta perifernih i centralnih venskih katetera, gornjih i donjih respiratornih puteva i perianalne regije ⁹. Po uzimanju kultura, neophodno je promptno uvođenje antibiotske terapije u skladu sa pretpostavljenim uzročnikom i mestom infekcije, a imajući na umu epidemiološku mapu ustanove u kojoj se bolesnik leči. Uz antibiotsku terapiju, nezaobilazne su i resuscitacione mere poput parenteralne hidracije i oksigenoterapije.

Febrilna neutropenija može da ima različit klinički tok i ishod. Većina bolesnika odlično odreaguje na primenjenu terapiju što rezultuje sanacijom infekcije. Međutim, deo bolesnika, procenjuje se oko 15 %, razvija komplikacije FN, u prvom redu sepsu. Pojavom komplikacija raste i mortalitet. On iznosi od 11 % do 42 %, veći je kod obolelih sa dokazanom bakterijemijom i visokorizičnih pacijenata prema MASCC indeksu rizika (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*, eng.) ^{3,5,15,16}. Iz tog razloga, veoma je značajno rano prepoznati visokorizične bolesnike putem identifikacije faktora rizika za nastanak komplikacija i lošeg ishoda febrilne neutropenije.

1.1.4. Faktori rizika za razvoj komplikacija i lošeg ishoda febrilne neutropenije

Kao što je napomenuto, bolesnici sa FN su heterogena grupa u pogledu rizika za razvoj komplikacija FN, a rana predikcija rizika od bakterijemije i rano uvođenje empirijske antibiotske terapije poboljšava prognozu bolesnika sa FN ^{15,17}. Faktori rizika za razvoj komplikacija FN prema NCCN su predstavljene u Tabeli 2.

Mesto sticanja infekcije je faktor rizika za nastanak komplikacija usled rizika od intrahospitalnih infekcija multirezistentnim mikroorganizmima, kao i zbog sklonosti hospitalizovanih bolesnika dubljim citopenijama i dužem trajanju neutropenije ¹⁸.

Tabela 2. Inicijalna procena rizika kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom prema NCCN preporukama ¹⁰

<p style="text-align: center;">NIZAK RIZIK (nijedan od faktora visokog rizika nije prisutan)</p>	<p style="text-align: center;">VISOK RIZIK (bilo koji navedeni faktor prisutan)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Vanbolnički pacijent • Nema udruženih akutnih komorbiditeta koji zahtevaju hospitalizaciju ili praćenje • Očekivano kratko trajanje teške neutropenije* • Dobar performans status (ECOG 0 - 1) • Bez jetrene insuficijencije • Bez bubrežne insuficijencije <p style="text-align: center;">Ili</p> <ul style="list-style-type: none"> • MASCC indeks rizika > 21 	<ul style="list-style-type: none"> • Bolnički pacijent • Značajni komorbiditeti ili klinički nestabilan bolesnik • Očekivana prolongirana teška neutropenija⁺ • Insuficijencija jetre (petostruki porast transaminaza) • Bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina < 30 mL/min) • Nekontrolisana / progresivna osnovna bolest • Pneumonija ili druga kompleksna infekcija na prijemu • Terapija alemtuzumabom • Mukozitis gradus 3 - 4 <p style="text-align: center;">Ili</p> <ul style="list-style-type: none"> • MASCC indeks rizika < 21

* $\leq 0.1 \times 10^9/L$ kraće od 7 dana

⁺ $\leq 0.1 \times 10^9/L$ i ≥ 7 dana

Pridružene bolesti mogu da povećaju mortalitet kod bolesnika sa FN. U jednoj studiji, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) i hronična srčana slabost su bili nezavisni prediktori komplikacija kod bolesnika sa niskim rizikom¹⁹. U istraživanju Gunalpa i saradnika koje je obuhvatilo 200 obolelih od maligne bolesti u fazi FN, procenjena glomerulska filtracija manja od 90 mL/min/1.73m² je bila nezavisni prediktor razvoja teških komplikacija febrilne neutropenije kod ispitanika¹⁵.

Broj komorbiditeta takođe povećava mortalitet, a najviše ukoliko je prisutna bolest pluća, bubrega ili cerebrovaskularno oboljenje¹⁷.

Dužina trajanja i stepen neutropenije su ključni faktori rizika za nastanak i loš ishod infekcije²⁰. Najverovatniji mehanizam je defekt fagocitoze usled neutropenije izazvane terapijom, koji uz oštećenje mukoznih membrana, čini ove bolesnike izuzetno podložnim infekcijama¹¹.

Performans status kao merilo fiziološke starosti bolesnika značajan je parametar koji se mora uzeti u obzir pri odabiru vrste i intenziteta hemioterapije, a služi i kao prediktor komplikacija FN¹⁷. Više autora navodi da je ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*, eng.) performans status ≥ 2 prediktor ozbiljnih komplikacija^{19,21}.

Vrsta maligniteta i stanje osnovne bolesti značajno utiču na rizik od razvoja komplikacija FN. U pogledu dijagnoze osnovne bolesti, najveći rizik imaju bolesnici sa hematološkim malignitetima, posebno oboleli od akutne leukemije nakon indukcione hemioterapije, odnosno bolesnici tokom transplantacije matične ćelije hematopoeze^{9,17}. Od solidnih maligniteta, najveći rizik za nastanak komplikacija su imali bolesnici sa malignitetom pluća i dojke¹⁹.

Osim gore navedenih faktora rizika, španska studija koja je obuhvatila preko 800 epizoda febrilne neutropenije kod bolesnika niskog rizika po MASCC indeksu kao značajan faktor za razvoj komplikacija FN je izdvojila **starost bolesnika** ≥ 65 godina¹⁹.

Prethodno je istaknuto da je infekciju imunokompromitovanih teže rano identifikovati jer na samom početku klinički simptomi i znaci mogu biti suptilni. Ako posmatramo znake sistemskog inflamatornog odgovora, svi bolesnici sa FN imaju već po definiciji dva pozitivna SIRS kriterijuma; leukopeniju i febrilnost. Po tome, svi bolesnici sa FN imaju pozitivan sistemski inflamatorni odgovor. Međutim, u ovoj populaciji leukopenija je obično posledica

hemioterapije, dok febrilnost može biti uslovljena drugim činiocima koji nisu vezani za infekciju (efekat hemioterapije ili prethodno date transfuzije). Stoga su Regazzoni i saradnici proučavali značaj SIRS kriterijuma kao parametra težine bolesti i procene mortaliteta. Ustanovili su da u grupi bolesnika koji su imali ova dva pozitivna SIRS kriterijuma nije bilo smrtnih slučajeva, dok je smrtnost kod bolesnika sa tri pozitivna SIRS kriterijuma bila 11.1 %. Mortalitet od 43.4 % su imali bolesnici kada su sva četiri SIRS kriterijuma bila pozitivna. Takođe, što je više SIRS kriterijuma bilo pozitivno na početku FN, progresija u septični šok je bila češća što je podudarno sa rezultatima dobijenim za bolesnike bez imunološkog deficita²².

Na osnovu identifikovanih faktora rizika za razvoj komplikacija i loš ishod FN, sačinjeni su prognostički modeli od kojih se najviše koristi MASCC prognostički skor.

1.1.5. Prognostički model zasnovan na kliničkim pokazateljima – MASCC

Multinacionalna, multicentrična studija koju je sprovedla *Study Section on Infection of MASCC* na više od 1100 bolesnika sa malignom bolešću u prvoj epizodi febrilne neutropenije je imala za cilj da na osnovu kliničkih pokazatelja, koji se na početku FN mogu lako proceniti, razvije međunarodno prihvaćen scoring sistem za prepoznavanje pacijenata koji imaju mali rizik od razvoja komplikacija FN¹⁶. Problem do tada postojećih kriterijuma je bila neujednačenost među različitim istraživanjima, kao i nepraktičnost u svakodnevnoj praksi jer su neki obuhvatali podatke o stanju osnovne bolesti i odgovoru na terapiju što ponekad nije dostupno^{16,19}.

U istraživanju MASCC grupe, ispitivani su brojni potencijalni činioci, a sedam se izdvojilo kao značajni faktor rizika. Na osnovu njih je sačinjen indeks rizika koji je predstavljen u Tabeli 3.

Maksimalan broj bodova u MASCC indeksu rizika je 26, dok se bolesnici čiji je zbir veći od 21 smatraju nisko rizičnim. Ipak, zapaženo je da i niskorizični bolesnici po MASCC indeksu rizika u određenom procentu razvijaju komplikacije febrilne neutropenije. Stoga je grupa autora iz Španije u svojoj studiji na koja je obuhvatila preko 800 bolesnika obolelih od solidnih maligniteta, niskog rizika po MASCC skor, ispitivala faktore rizika za razvoj komplikacija u ovom uzorku. Potencijalni faktori rizika su bili podeljeni u tri grupe – karakteristike bolesnika i komorbiditeti, laboratorijski parametri i karakteristike febrilne neutropenije. Analizom navedenih

pokazatelja, kao faktori rizika su se izdvojili: ECOG \geq 2, HOBP, hronična srčana slabost, stomatitis gradus \geq 2, monocitopenija i stres hiperglikemija ¹⁹.

Tabela 3. Faktori rizika za MASCC indeksa rizika ¹⁶

The Multinational Association for Supportive Care in Cancer indeks rizika (MASCC)

Faktori rizika	Broj bodova
Klinički simptomi bolesti:	
• bez / blago izraženi	5
• umereno izraženi	3
• jako izraženi	0
Bez hipotenzije (sistolni pritisak > 90 mmHg)	5
Bez HOBP	4
Solidni tumor ili bez gljivične infekcije	4
Bez dehidracije koja zahteva parenteralnu nadoknadu tečnosti	3
Vanbolnički početak febrilnosti	3
Starost < 60 godina	2

1.1.6. Laboratorijski markeri komplikacija i ishoda febrilne neutropenije

U prethodnom tekstu je već spomenuta izmenjena klinička reakcija na infekciju i značaj SIRS kriterijuma u neutropeničnih bolesnika. Febrilnost i u ovoj grupi bolesnika može da bude multikauzalna. Međutim, ona se inicijalno mora tretirati kao da je posledica infekcije, jer nelečena infekcija kod neutropeničnih bolesnika ubrzo završava smrtnim ishodom ²³. Infektivna etiologija febrilnosti, tj. inflamacije se najpreciznije može utvrditi mikrobiološkim analizama. Kako brzina dobijanja rezultata mikrobioloških ispitivanja obično ne zadovoljava potrebe dijagnostike i lečenja ovog urgentnog stanja, važna je identifikacija markera koji će omogućiti rano prepoznavanje infekcije, imati značaj u predikciji komplikacija FN i identifikaciji bolesnika

kojima je potrebna intenzivnija terapija i praćenje²⁴. Markeri koji su najviše istraživani su C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin (PCT).

C-reaktivni protein je reaktant akutne faze koji se sintetise u jetri pod uticajem proinflamatornih citokina, u najvećoj meri interleukin (IL) - 6. Njegova uloga u inflamaciji je prepoznavanje stranih antigena i oštećenih ćelija domaćina čiju fagocitozu pospešuje aktivacijom komplementa klasičnim putem²⁵. Vrednost CRP je srazmerna jačini inflamacije. S toga, uzrok povišene vrednosti CRP nije samo infekcija, već i inflamatorni procesi neinfektivne etiologije, kao što je infarkt miokarda, maligniteti sa velikom tumorskom masom i spontanom lizom tumora i drugi^{26,27}.

Prokalcitonin je prekursor hormona kalcitonina koji se normalno sintetise u C ćelijama štitaste žlezde, dok se tokom bakterijske i gljivične infekcije sintetise u jetri i mononuklearima pod dejstvom cirkulišućeg endotoksina i citokina²⁸⁻³⁰. Koncentracije PCT koreliraju sa jačinom infekcije, te je u odnosu na vrednost PCT moguće pretpostaviti da li se radi o lokalnoj infekciji ili sistemske bakterijske infekciji³⁰.

Na ovu temu prediktivne vrednosti CRP i PCT je na uzorku neutropeničnih bolesnika rađeno više studija, ali su se rezultati razlikovali. U jednoj prospektivnoj studiji, CRP je bio manje specifičan u odnosu na PCT, ali je bio visoko senzitivnan u proceni težine epizode febrilne neutropenije³¹. Još jedna prospektivna studija, koja je obuhvatila 111 bolesnika sa dijagnozom maligne bolesti, CRP iznad 8 mg/dL i temperaturom nepoznate etiologije, je pokazala da je PCT bio koristan marker u razlikovanju infektivne od neinfektivne etiologije febrilnosti²⁷. Vrednosti CRP su bile povišene kod svih bolesnika i nije bilo statistički značajne razlike između grupe sa dokazanom infekcijom i bez nje²⁷. U studiji Massara i saradnika nije dokazano da je CRP prediktor komplikacija FN. Naime, postojala je statistički značajna razlika u vrednosti CRP među bolesnicima sa FN i/ili lokalizovanom infekcijom i bolesnicima sa sepsom/bakterijemijom, ali nije mogla da se odredi „cut off“ vrednost CRP koja se mogla smatrati pokazateljem sepse³².

S druge strane, ima istraživača čiji rezultati govore u prilog CRP odnosno onih u čijem istraživanju nijedan od ova dva biomarkera nije imao ranu prediktivnu vrednost za razvoj bakteremije²⁸.

Eventualna smanjena senzitivnost PCT je pokušana da se objasni hipotezom da vrsta testa koji se najčešće koristi u praksi nije dovoljno senzitivna za neutropenične bolesnike s obzirom da

se PCT delimično produkuje od strane mononukleara. Studija u kojoj je određivan visoko senzitivni PCT (hsPCT) je zaključila da je hsPCT korisniji u ranoj detekciji teške infekcije, dok CRP bolje korelira sa stepenom težine infekcije³³. Nijedan ni drugi biomarker, nisu bili korisni u slučaju infekcije koagulaza negativnim *Staphylococcus* spp. (CoNS)³³. U studiji Perssona i saradnika CRP i PCT su imali visoku negativnu prediktivnu vrednost u odnosu na razvoj komplikacija kod bolesnika sa bakterijemijom izazvanom CoNS²⁸.

Pretpostavlja se da je, kao i kod neneutropeničnih bolesnik, trend kretanja vrednosti ovih markera važniji nego sama incijalna vrednosti. Rađena je studija na preko 150 septičnih obolelih od maligniteta, koji su u bili podeljeni u dve grupe u odnosu na prisustvo neutropenije²³. Biomarker koji je praćen je bio CRP i zapaženo je da je porast CRP statistički značajno veći kod neutropeničnih u odnosu na neneutropenične, ali da im je trend kretanja bio isti i da je nakon tri dana od započinjanja adekvatne antibiotske terapije CRP počeo da pada²³.

U poslednjoj deceniji, u stručnoj literaturi ponovo se posvećuje pažnja „starom konceptu“ hiperglikemije i insulinske rezistencije u akutnim stanjima³⁴. Ova istraživanja su uključila i bolesnike sa febrilnom neutropenijom, te će u narednom odeljku biti reči o normalnom metabolizmu, a potom o metaboličkim promenama koje se dešavaju u sklopu reakcije organizma na akutnu inflamaciju i njihovom značaju u predikciji komplikacija i ishoda febrilne neutropenije.

1.2. Šta se dešava u organizmu u akutnoj inflamaciji?

1.2.1. Normalan metabolizam glukoze

Glukoza je značajan energetska izvor. Organizam glukozu dobija iz egzogenih izvora, tj. iz ugljenih hidrata hrane, odnosno endogeno u procesima glikogenolize u mišićima i jetri, i glikoneogeneze koja se odvija u jetri i bubrezima³⁵. Homeostazu glukoze regulišu brojni faktori, među kojima su najznačajniji hormoni, autonomni nervni sistem i hepatski autoregulacioni mehanizam³⁵.

Insulin je peptidni hormon. Ispoljava anaboličko dejstvo time što podstiče preuzimanje glukoze u ćelije masnog i mišićnog tkiva, podstiče sintezu glikogena, a inhibira glikogenolizu^{36,37}. Takođe, inhibitornim dejstvom na aktivnost hormon - senzitivne lipaze smanjuje

oslobođanje slobodnih masnih kiselina u krvotok, a dovodi i do njihovog povećanog klirensa^{36,38}. S obzirom da slobodne masne kiseline stimulišu glikoneogenezu i inhibiraju ulazak glukoze u ćelije, smanjenjem njihovog nivoa u krvi, insulin i indirektno snižava glikemiju³⁷.

Insulin svoje dejstvo ostvaruje putem receptora koji se nalaze na površini ćelija jetre, bubrega, mišićnog i masnog tkiva³⁵. Vezivanjem insulina za insulinski receptor dolazi do aktivacije tirozin kinaze što dovodi do autofosforilacije receptora³⁹. Aktivisana tirozin kinaza fosforiliše supstrate insulinskog receptora u koje spadaju IRS (*Insulin receptor substrate*, eng.) 1-4 i Shc (*SH2 - containing collagen - related proteins*, eng.)³⁹. Fosforilisani IRS vezuju se sa fosfatidilinozitol – 3 - kinazom (PI-3K) čija aktivacija rezultuje sintezom glikogena i translokacijom glukoznih transportera GLUT 4 (*Facilitated glucosae transporter*, eng.) na membranu ćelija insulin zavisnih tkiva što omogućuje transport glukoze pasivnom difuzijom, dok Shc stupa u interakciju sa drugim transdukcionim molekulima što dovodi do fosforilacije enzima MAP (*Mitogen - activated protein*, eng.) kinaze koja je odgovorna za mitogene efekte insulina⁴⁰.

Glukagon je produkt alfa ćelija pankreasa i deluje u jetri, gde stimulacijom hepatičke glikogenolize i glikoneogeneze dovodi do porasta glikemije³⁶.

Dejstvo **hormona rasta i kortizola** se ispoljava nakon nekoliko sati i suprotno je efektima insulina. Kortizol dovodi i do smanjenja insulinske sekrecije.

Kateholamini se sekretuju u stanjima aktivacije simpatičkog nervnog sistema, kao što su stres i hipoglikemija. Njihovo dejstvo se ispoljava putem beta 2 receptora, što u jetri direktno stimuliše glikogenolizu³⁶. Indirektno, povećanjem nivoa slobodnih masnih kiselina u krvi dovode do stimulacije glikoneogeneze³⁸. U skeletnim mišićima smanjuju preuzimanje glukoze i podstiču glikogenolizu što dovodi do porasta laktata, a u adipocitima stimulacijom hormonsenzitivne lipaze podstiču oslobođanje slobodnih masnih kiselina³⁶. Slobodne masne kiseline i laktat su prekursori za glikoneogenezu³⁶.

1.2.1.1. Transport glukoze kroz ćelijsku membranu

Pošto je glukoza hidrofилni molekul, za transport kroz ćelijsku membranu su joj neophodni proteinski transporteri.

Postoje dve grupe transportnih proteina – natrijum zavisni transportni sistem (SGLT – *Sodium - glucose linked transporter*, eng.) i facilitativni, natrijum nezavisni glukozni transporteri GLUT ⁴¹.

SGLT vrše aktivni transport glukoze u vidu kotransporta sa jonima natrijuma ⁴². Lokalizovani su na apikalnoj strani ćelija crevnog epitela i na ćelijama proksimalnog tubula bubrega i njihova uloga je da omoguće apsorpciju glukoze iz lumena creva odnosno reapsorpciju glukoze iz primarne mokraće suprotno koncentracionom gradijentu ⁴³. SGLT 1 eksprimiraju ćelije tankog creva, srca i bubrega i ima visok afinitet, a mali kapacitet za transport glukoze ⁴¹. SGLT 2 je ubikvitaran sa najvećom ekspresijom na ćelijama proksimalnih tubula bubrega ⁴².

Facilitativni glukozni transporteri transportuju glukozu kroz ćelijsku membranu mehanizmom difuzije. Oni obuhvataju 14 familija koje se mogu klasifikovati u tri klase ⁴³. Međusobno se razlikuju po funkcionalnim karakteristikama i tkivnoj ekspresiji (Tabela 4.) ⁴². Prva klasa obuhvata GLUT 1 do 4 i GLUT 14 ^{42,43}.

Tabela 4. Klase GLUT receptora i njihova ekspresija u tkivima ⁴²

EKSPRESIJA		
KLASA I	GLUT 1	Eritrociti, hematoencefalna barijera
	GLUT 4	Adipociti, mišići
	GLUT 3	Neuroni, testisi
	GLUT 14	Testisi
	GLUT 2	Jetra, ćelije pankreasa, bubrezi, tanko crevo
KLASA II	GLUT 5	Testisi, creva, mišići
	GLUT 7	Creva, testisi, prostata
	GLUT 9	Jetra, bubrezi
	GLUT 11	Pankreas, bubrezi, placenta, mišići
KLASA III	GLUT 6	Mozak, slezina, leukociti
	GLUT 8	Testisi, neuroni, adipociti
	GLUT 10	Jetra, pankreas
	GLUT 12	Srce, prostata, ćelije karcinoma dojke
	HMIT	Mozak

GLUT 1 koji se može naći u mnogim tkivima, a najviše u endotelnim ćelijama krvnih sudova koje čine hematoencefalnu barijeru, i u eritrocitima. Ima visok afinitet prema glukozu i preko njega se odvija bazalni transport glukoze koji nije zavisian od insulina^{41,44}. GLUT 2 poseduju beta ćelije pankreasa, jetra, enterociti i ćelije bubrega⁴². Ovaj transporter reguliše glukozom stimulisanu sekreciju insulina, bidirekcionu transport glukoze kroz membranu hepatocita, transport glukoze kroz seroznu membranu crevnog epitela i nefrona⁴⁵. GLUT 4 je transporter u insulinom posredovanom transportu glukoze u ćelijama skeletnih mišića, srca i masnog tkiva⁴³.

1.2.2. Normalan metabolizam lipoproteina

Holesterol i trigliceridi, glavna lipidska jedinjenja u organizmu su hidrofobni molekuli zbog čega se u plazmi transportuju u vidu molekularnih kompleksa koji se zovu lipoproteini. U sastavu središnjeg dela lipoproteina se nalaze hidrofobni molekuli poput triglicerida i esterifikovanog holesterola, dok omotač sačinjavaju hidrofilni - slobodni tj. neesterifikovani holesterol i fosfolipidi. Proteinski deo lipoproteina čine apoproteini tj. apolipoproteini čija je funkcija regulacija transporta i metabolizma lipoproteina.

Klasifikacija lipoproteina se zasniva na gustini molekula te se lipoproteini dele na hilomikrone, HDL (*High - density lipoprotein*, eng.) i njegove potklase, LDL (*Low - density lipoprotein*, eng.), VLDL (*Very - low - density lipoprotein*, eng.) i IDL (*Intermediate - density lipoprotein*, eng.). Gustina lipoproteina zavisi od količine proteina tj. apolipoproteina (apo) u njima.

ApoB100 je glavni apolipoprotein VLDL, IDL i LDL čestica. Postranskripcionom modifikacijom njegove iRNK nastaje apoB48 u čijem sastavu se nalazi 48 % dužine molekula apoB100⁴⁶. ApoB100 i apoB48 su jedini apolipoproteini koji se ne izmenjuju među česticama lipoproteina⁴⁷. ApoB100 ima ulogu liganda za LDL receptor, dok je apoB48 neophodan za sintezu i sekreciju hilomikrona⁴⁶.

ApoC se stvaraju u jetri u ulaze u sastav svih lipoproteina. ApoCII je aktivator lipoproteinske lipaze C, dok je apoCIII inhibitor lipoproteinske lipaze⁴⁸.

ApoE se osim u jetri, sintetise i u makrofazima, neuronima i glija ćelijama, masnom tkivu, glatkomišićnim ćelijama i u trombocitima i ulazi u sastav hilomikrona, IDL, VLDL i HDL⁴⁹. Apolipoprotein E regulise transport ovih čestica u hepatocite vezivanjem za LDL receptor⁴⁶.

Apolipoproteini A se nalaze uglavnom na površini HDL čestica. ApoAI i II se sintetisu u tankom crevu i jetri, dok se ApoIV stvara crevima⁴⁶. ApoAI čini oko 70 % proteina u HDL čestici, apoAII oko 15 do 20 %, a po funkciji je aktivator lecitin holesterol acil transferaze, koja je esterifikuje slobodni holesterol⁵⁰.

Apolipoprotein (a) je glikoprotein koji je homolog plazminogena, a sintetisu ga hepatociti. Nakon sekrecije u plazmu, na luminalnoj površini endotela dolazi do vezivanja sa apoB100 čime nastaje čestica lipoproteina (Lp) (a)⁵¹. Vrednosti Lp(a) tokom života su obično konstantne, a mogu se prolazno menjati u periodima akutne i hronične inflamacije⁵⁰.

U metabolizam lipoproteina su uključeni enzimi. Lipoproteinska lipaza (LPL) je enzim koji je vezan za luminalnu površinu endotela kapilara putem proteoglikana heparan - sulfata⁵². LPL hidrolizuje trigliceride iz hilomikrona i VLDL čestica na neesterifikovane masne kiseline i 2-monoacilglicerol⁵². Hepatička trigliceridna lipaza (HTGL) se sintetise u jetri. Vršihidrolizu triglicerida čime dovodi do degradacije VLDL čestica⁵³. Lecitin holesterol acil transferaza (LCAT – *Lecithin cholesterol acyltransferase*, eng.) je enzim koji se sintetise u jetri, a u manjoj količini se eksprimira u testisima i astrocitima⁵⁴. Aktivira je apoA - I što dovodi do esterifikacije slobodnog holesterola koji se potom sa HDL čestice prenosi na VLDL i LDL⁴⁶.

Holesterol ester transfer protein (CETP – *Cholesteryl ester transfer protein*, eng.) se sintetise u jetri i posreduje u transferu estara holesterola sa HDL na VLDL, IDL i LDL čestice⁵⁵. Fosfolipid transfer protein (PTP – *Phospholipid transfer protein*, eng.) doprinosi stvaranju zrelih HDL čestica obezbeđujući fosfolipide⁴⁶.

1.2.2.1. Transport lipida u organizmu

Holesterol i trigliceridi iz hrane nakon dejstva gastrointestinalnih enzima i žučnih kiselina, ulaze u sastav hilomikrona. Trigliceridi čine čak 80 – 90 % sastava hilomikrona. Njihov površni omotač se sastoji iz fosfolipida, slobodnog holesterola, apoB48, apoAI, apoAII i apoAIV. Limfotokom dospevaju u krvotok gde se na hilomikrone sa HDL čestica prebacuje apoC. ApoCII aktivira LPS na površini endotela kapilara u masnom i mišićnom tkivu, dovodi do

hidrolize triglicerida, a potom se apoC vraćaju u HDL česticu. Čestica hilomikrona se smanjuje i ovakav ostatak tj. „remnant“ hilomikrona se vezivanjem apoE za LDL receptor na hepatocitima preuzima od strane jetre ⁵⁶.

U endogenom transportu lipidi se transportuju iz jetre do perifernog tkiva i obrnuto. Trigliceridi sintetisani iz slobodnih masnih kiselina i holesterol zajedno sa apoB100 i fosfolipidima sekretuju se iz hepatocita u vidu VLDL čestica. U krvotoku se dodaju apoCI, CII, CIII i E ⁴⁶. Trigliceridi se iz VLDL čestica hidrolizuju pod dejstvom LPS čime se VLDL čestica pretvara u IDL, a daljom hidrolizom nastaje LDL čestica ⁵⁶. LDL česticu, bogatu holesterolom, potom većinom preuzima jetra, dok jedan deo se transportuje do organa u kojima se odvija sinteza steroidnih hormona ⁵⁶. U plazmi se iz fosfolipida i apolipoproteina A formiraju HDL čestice. Početna HDL čestica je vrlo siromašna holesterolom i naziva se HDL3. One preuzimaju slobodni holesterol koji se esterifikuje pod uticajem lecitin:holesterol aciltransferaze koju aktivira apoA - I ⁴⁶. Porastom udela esterifikovanog holesterola nastaje HDL2 čestica. Dalje metabolizam ovih ćelija može da bude dvojak – preuzimaju se od strane jetre ili se estri holesterola prenose na apoB čestice ⁴⁶. Estri holesterola iz HDL2 čestica se izmenjuju trigliceridima iz hilomikrona ili VLDL tako nastaje HDL3.

1.2.3. Akutna inflamacija

1.2.3.1. Prepoznavanje signala i aktivacija imunološkog sistema

Urođeni imunološki sistem igra značajnu ulogu u akutnoj inflamaciji izazvanoj mikroorganizmima ili oštećenjem tkiva ⁵⁷. Suprotno ranijem shvatanju, Matzinger je 1994. godine izneo teoriju da se imunološki sistem ne bori protiv stranog već prepoznaje opasnost ⁵⁸. Ćelije patogena ekspiriraju sekvence dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) koje nisu prisutne u DNK čoveka. Oni se nazivaju patogen asociirani molekularni obrasci (PAMP – *Pathogen associated molecular patterns*, eng.). S obzirom da su PAMP strukture koje su vitalne za virulenciju i preživljavanje mikroorganizama, one tokom evolucije ne mogu biti mutirane kako bi patogen „zaobišao“ urođeni imunitet domaćina ⁵⁹. Domaćin ove molekule patogena prepoznaje putem receptora za prepoznavanje obrasca (PRR – *Pattern recognition receptors*, eng.) što dovodi do fagocitoze i destrukcije mikroorganizma aktivacijom lizozomalnih enzima i

stvaranjem kiseoničnih radikala ⁵⁹. S druge strane, dolazi do sinteze i oslobađanja citokina koji aktiviraju urođeni, a potom i adaptivni imuni sistem.

Istraživanja su pokazala, da osim molekula mikroorganizama, PRR mogu da prepoznaju i endogene molekule koji nastaju prilikom oštećenja ili ćelijske smrti (DAMP – *Danger - associated molecular patterns*, eng.) ⁶⁰. Identifikovane su četiri klase PRR:

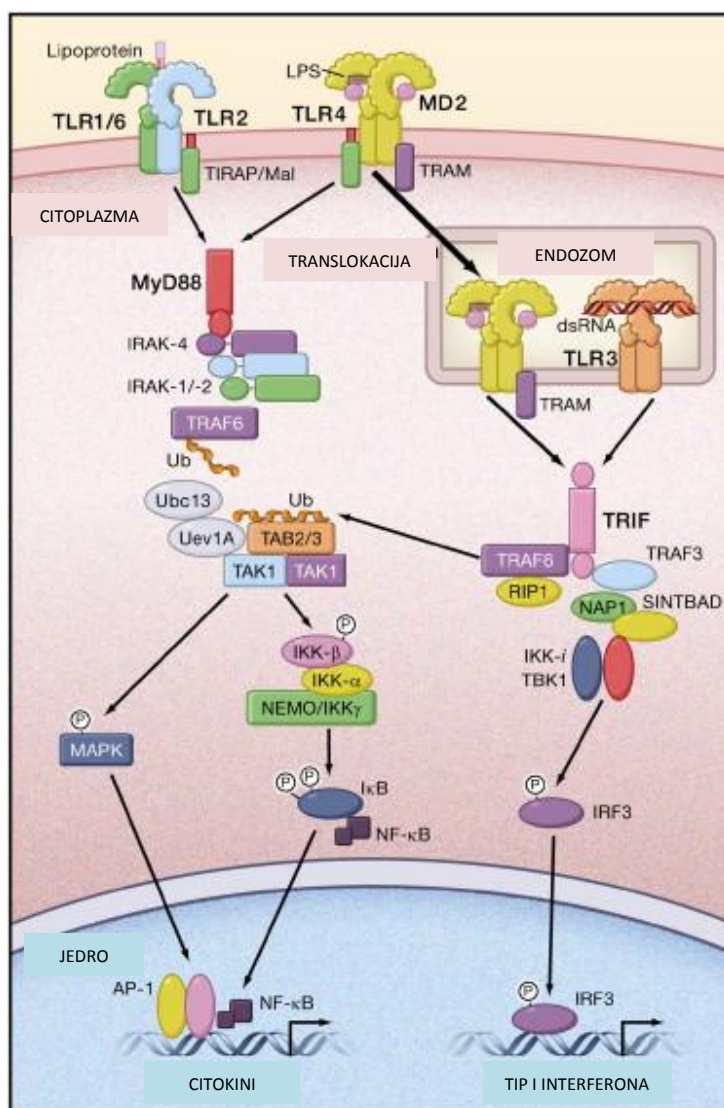
- toll like receptori (TLR) (Tabela 5)
- receptori slični C - tipu lektina (CLR)
- receptori slični RIG - 1 (RLR)
- NOD - like receptori (NLR) ⁶¹.

Tabela 5. Klase TLR i njihovi ligandi ⁶⁴

PRR	LOKALIZACIJA	LIGAND	POREKLO LIGANDA
TLR1	Ćelijska membrana	Triacil lipoprotein	Bakterije
TLR2	Ćelijska membrana	Lipoprotein	Bakterije, virusi, paraziti, sopstveni
TLR3	Endolizozom	DsRNK	Virusi
TLR4	Ćelijska membrana	LPS	Bakterije, virusi, sopstveni
TLR5	Ćelijska membrana	Flagelin	Bakterije
TLR6	Ćelijska membrana	Diacil lipoprotein	Bakterije, virusi
TLR7 (humani TLR8)	Endolizozom	SsRNK	Virusi, bakterije, sopstveni
TLR9	Endolizozom	CpG-DNK	Virusi, bakterije, protozoe, sopstveni
TLR10	Endolizozom	Nepoznato	Nepoznato
TLR11	Ćelijska membrana	Proteinima slični molekuli	Protozoe

Eksprimiraju ih brojne ćelije imunološkog sistema poput dendritičnih ćelija, makrofaga, mastocita, neutrofila, NK (*Natural killer*, eng.) ćelija, ali i neimunološke ćelije kao fibroblasti, keratinociti i epitelne ćelije⁶². Do sada je utvrđeno postojanje najmanje 11 klasa TLR, od kojih je većina eksprimirana na površini ćelije, a neke se nalaze u sklopu endozoma⁶³. TLR2 prepoznaje lipopeptide / lipoproteine raznih patogena, peptidoglikan i lipoteihoičnu kiselinu Gram pozitivnih (G+) bakterija, lipoarabinoman mikobakterija, glikozilfosfatidilinozitolne veze *Trypanosoma cruzi*, zimosan gljivica i glikolipide *Treponema maltophilum*⁶³. TLR4 je ligand za lipopolisaharid Gram negativnih (G-) bakterija⁶⁴.

Slika 1. Mehanizam aktivacije TLR signalnog sistema (preuzeto i prevedeno uz dozvolu izdavača⁶⁴)



Svi molekuli TLR se sastoje iz C - terminalnog leucinom bogatog regiona (LRR – *Leucine rich repeat*, eng.), centralnog transmembranskog domena i N - terminalnog citoplazmatskog TIR (*Toll / IL - 1 receptor*, eng.) signalnog domena ⁶².

Vezivanje liganda za TLR dovodi do aktivacije intracelularnih adaptora kao što su MyD88 (*Myeloid differentiation primary response 88*, eng.), TIRAP (*Transcripton factor NFκB*, eng.), TRIF (*TIR – domain - containing adapter - inducing interferon - β*, eng.) i TRAM (*TRIF - related adaptor molecule*, eng.), potom IRAK (*Interleukin - 1 receptor - associated kinase 4*, eng.) familije proteina i faktora 6 udruženog sa receptorom faktora tumorske nekroze (TNF) (TRAF - 6) što rezultuje aktivacijom MAP kinaza i transkripcijom nuklearnog faktora kapa B (NFκB). NFκB je ključan za sintezu citokina kao što su TNF - α i IL - 6 ^{62, 65}.

Za razliku od navedenih citokina, sinteza IL - 1β se odvija u dve faze ⁶⁴. Prva faza je ekspresija proIL - 1β koja je regulisana putem TLR signalnog sistema, dok u drugoj fazi, pod dejstvom kaspaze - 1, dolazi do proteolize proIL - 1β u IL - 1β ⁶¹. Aktivacija proteoličkog enzima kaspaze - 1 je nezavisna od TLR signalnog puta. Ona nastaje kao posledica vezivanja PAMP ili DAMP za NLR u citosolu što dovodi do formiranja inflamazoma, multiproteinskog kompleksa koji se sastoji iz NLR, ASC (*Apoptosis - associated spec protein*, eng.) i kaspaze - 1 ^{66,67}.

Stoga, krajnji rezultat prepoznavanja PAMP i DAMP od strane PRR je povećanje transkripcije gena, čiji su produkti citokini, hemokini i drugi proteini, u prvom redu TNF - α, IL - 6 i IL - 1 ⁶⁴. Kaspaza - 1 reguliše i proces piroptoze, oblika programirane ćelijske smrti ⁶⁷. Piroptozom oslobođeni citokini povećavaju permeabilnost kapilara, regulišu migraciju inflamatornih na mesto upale, indukuju produkciju reaktanata akutne faze, ukratko izazivaju sistemski inflamatorni odgovor ⁶⁸.

Inflamatorni medijatori poput IL - 6, IL - 1 i TNF - α dovode do aktivacije hipotalamo – hipofizo - adrenalne osovine, što putem sekrecije kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH) i vazopresina iz hipotalamusa, dovodi do povećanog lučenja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i posledičnog porasta sekrecije kortizola i aldosterona (Shema 1) ⁶⁹. Povećana sekrecija kortizola kod teško obolelih izaziva poremećaj metabolizma, koji se manifestuje insulinskom rezistencijom, hiperglikemijom, porastom nivoa slobodnih masnih kiselina i aminokiselina ⁴⁴. Osim kortizola, povećano je lučenje i drugih hormona stresa poput hormona rasta, glukagona i

kateholamina koji ispoljavaju antagonističko dejstvo u odnosu na insulin i tako doprinose nastanku insulinske rezistencije ⁷⁰.

1.2.3.2. Poremećaj metabolizma glukoze u akutnoj inflamaciji

Akutna inflamacija i sepsa su udružene sa insulinskom rezistencijom, a neki autori tu pojavu nazivaju dijabetes stresa, odnosno povrede ⁷¹. U akutnoj fazi bolesti, povećano je preuzimanje glukoze koje nije posredovano insulinom, a posledica je citokinima indukovane ushodne regulacije GLUT1 receptora ^{70,72}. Smanjena je sposobnost nishodne regulacije GLUT1 što dovodi do neograničenog ulaska glukoze u ćeliju i još veće ekspresije GLUT1.

Shema 1. Faktori koji utiču na nastanak akutne hiperglikemije ⁷²

AKUTNI ODGOVOR NA STRES	
ENDOGENI FAKTORI	EGZOGENI FAKTORI
POVEĆANA SEKRECIJA KONTRAINSULARNIH HORMONA Glukagon, adrenalin, noradrenalin, kortizol, hormon rasta	LEKOVI <ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoidi • Kateholamini
POVEĆANA SEKRECIJA CITOKINA ↑ oksidativnog metabolizma ↓ neoksidativnog metabolizma	ISHRANA Enteralna i totalna parenteralna nutricija
POVEĆANA INSULINSKA REZISTENCIJA Adipokini?	DRUGO Dijaliza/CVVH supstrati, imobilizacija



HIPERGLIKEMIJA

Intracelularna hiperglikemija indukuje oksidativni stres, potencira aktivaciju brojnih intracelularnih puteva između ostalih i NF κ B čiji je produkt TNF - α ⁷². Takođe, u ranim fazama infekcije, nivo insulina može biti normalan ili čak snižen što se smatra posledicom povećanog klirensa insulina ⁴⁴. Pod uticajem kontrainsularnih hormona, povećana je produkcija glukoze u jetri potenciranjem procesa glikogenolize, a potom i glikoneogeneze ⁷¹.

U kasnijem toku bolesti, povišene vrednosti insulina nisu u stanju da održavaju euglikemijsko stanje zbog oštećenog prenosa signala insulina i smanjene ekspresije GLUT4 receptora ⁷². Naime u sepsi, insulin receptorom posredovana tirozin fosforilacija IRS je redukovana, a stimulisana je serin fosforilacija IRS - 1 čime se on pretvara u inhibitora aktivnosti tirozin kinaze insulinskog receptora. Ovaj poremećaj je najverovatnije prouzrokovan TNF - α , a s druge strane akutna hiperglikemije i sama dovodi do povećanog stvaranja TNF - α ⁷⁰.

Kateholamini inhibiraju vezivanje insulina, aktivnost tirozin kinaze i translokaciju GLUT4 receptora direktno ili na postreceptorskom nivou ⁷⁰. Glukokortikosteroidi inhibiraju insulinom posredovan ulazak glukoze u ćeliju nishodnom regulacijom signalnih proteina, dok hormon rasta ispoljava isti efekat smanjenjem insulinskih receptora i inhibicijom tirozin kinaze ⁷¹. Suma ovih promena je nastanak periferne i hepatičke insulinske rezistencije, što rezultuje pojavom hiperglikemije.

Hiperglikemija u kritično obolelih ima brojne neželjene efekte, poput poremećaja elektrolitskog i acido - baznog statusa, povećane vaskularne permeabilnosti, ali i brojnih negativnih efekata na imunitet (Tabela 6) ⁷³.

Efekti na imunitet se ispoljavaju na više nivoa. Sledeća saznanja su rezultat in vitro istraživanja, studija na obolelima od šećerne bolesti i manjem broju kritično obolelih.

Infekcija ili trauma dovode do složenih poremećaja u organizmu koji se klinički manifestuju sistemskim inflamatornim odgovorom. Vazoaktivne i hemotoksične supstance koje se sekretuju u akutnoj fazi inflamacije dovode do lokalne vazodilatacije i povećane permeabilnosti krvnih sudova. Hiperglikemija izaziva aktivaciju vaskularnih endotelnih ćelija što se manifestuje povećanom ekspresijom athezivnih molekula, što zajedno sa njihovom povećanom ekspresijom na površini granulocita, dovodi do pojačane athezije, kotrljanja i transmigracije leukocita na mesto infekcije ⁴⁴. Akutna hiperglikemija prouzrokuje povećanu sekreciju proinflamatornih citokina, u prvom redu TNF - α koji i sam izaziva i održava

hiperglikemiju kako je ranije objašnjeno ⁷², a izaziva i inhibiciju aktivnosti lipoproteinske lipaze i pojačava aktivnost hormon-senzitivne lipaze. Hiperglikemija, insulinska rezistencija i povišene vrednosti slobodnih masnih kiselina imaju nepovoljan uticaj i na funkciju granulocita tokom infekcije inhibicijom hemotaksije, fagocitoze i stvaranja slobodnih radikala ⁴⁴.

Tabela 6. Neželjeni efekti akutne hiperglikemije u teško obolelih ⁷²

NEŽELJENI EFEKTI HIPERGLIKEMIJE
Abnormalnosti protoka krvi
Povećana vaskularna permeabilnost
Elektrolitski disbalans
Preraspodela tečnosti
Poremećaji acidobaznog statusa
Ekspresija proinflamatornih gena
Disfunkcija imunološkog sistema
Poremećena aktivnost komplemента
Inhibicija opsonizacije
Katabolički procesi

Hiperglikemija dovodi do aktivacije i pojačane ahezije putem aktivacije izoformi PI - 3K ⁷³. Transmigracija monocita iz krvotoka u tkiva je takođe potencirana hiperglikemijom i ovaj efekat je srazmeran visini glikemije. Nadalje, povećana je sinteza i sekrecija IL - 6 iz makrofaga ushodnom regulacijom protein kinaze C i aktivacijom puta NFκB ⁷⁴.

Efekat hiperglikemije na aktivnost sistema komplemента je negativan i manifestuje se inhibicijom aktivacije, inhibicijom komplemენტom posredovane opsonizacije i sekrecije anafilatoksina ⁷⁵.

1.2.3.3. Poremećaj metabolizma lipida

Citokini koji se sekretuju u sklopu sistemskog inflamatornog odgovora izazvanog bakterijskom sepsom dovode do sistemskih metaboličkih promena i promena sastava proteina plazme što se naziva odgovorom akutne faze. U sklopu njega, dolazi do povećane sinteze proteina koji spadaju u reaktante akutne faze ⁷⁶. Tokom infekcije i inflamacije dolazi do značajnih poremećaja metabolizma lipida kao i njihovog sastava. Etiologija poremećaja je multifaktorijalna, pa ćemo se posvetiti u narednom delu objašnjenju najznačajnijih uzroka – inflamacijom indukovanoj insulinskoj rezistenciji i efektu endotoksina i drugih sastojaka mikroorganizama.

1.2.3.3.1. Uticaj insulinske rezistencije na poremećaj metabolizma lipida

Hiperglikemija i insulinska rezistencija u teških bolesnika se razvija brzo, unutar nekoliko sati od početka bolesti te se naziva akutna insulinska rezistencija. Ona je prisutna u sva tri insulin zavisna tkiva – mišićima, jetri i masnom tkivu. Smatra se da je posledica poremećenog „signalinga“ insulina koji se manifestuje smanjenim transportom glukoze u ćelije usled smanjene translokacije GLUT4 transportera kao i smanjene sinteze glikogena ⁷⁷. Studija je pokazala da je poremećaj dominantno na nivou inhibicije fosforilacije IRS i njihove interakcije sa PI - 3K ⁷⁸. Saglasno mehanizmu insulinske rezistencije u dijabetesu i gojaznosti, smatra se da i u akutno nastaloj insulinskoj rezistenciji ulogu imaju povišeni nivoi slobodnih masnih kiselina u serumu i intracelularno koji inhibiraju PI - 3K signalni put i ometaju preuzimanje i metabolizam glukoze ⁷⁹. Porast nivoa slobodnih masnih kiselina je posledica povećane sekrecije glukokortikoida u akutnoj fazi inflamacije. S druge strane, proinflamatorni citokini, u prvom redu TNF - α , ispoljavaju inhibitorni efekat na PI - 3K put inhibicijom tirozin fosforilacije IRS čime je onemogućena njihova interakcija ⁸⁰.

1.2.3.3.2. Uticaj endotoksina i drugih komponenti mikroorganizama na poremećaj metabolizma lipida

Lipopolisaharid (LPS) je sastavni deo spoljašnje membrane G - bakterija i aktivira celularni imunološki odgovor aktivacijom monocita i endotelnih ćelija. LPS i lipoteihoična kiselina su PAMP. Imaju sposobnost da stupaju u interakciju sa proteinima plazme poput

solubilnog CD14 (*Cluster of differentiation*, eng.) i lipopolisaharid vezujućeg proteina (LBP – *Lipopolysaccharide binding protein*, eng.), kao i sa membranskim proteinima poput CD14, MD - 2 i TLR ⁸¹. Aktivacija celularnog imuniteta je ključna za odbranu od bakterijskih infekcija. Naime, u akutnoj fazi infekcije pod dejstvom IL - 1 i IL - 6 dolazi do povećane sinteze LBP ^{82,83}. On je reaktant akutne faze, sintetiše se u jetri i ćelijama crevnog epitela ^{82,83}. LBP pripada istoj familiji lipid-transfer proteina kao i holesterol - estar transfer protein i fosfolipid transfer protein ⁸³. Samim tim i LBP ima funkciju transfer protein za LPS i lipoteihočnu kiselinu koje ekstrahuje iz membrana G + bakterija ⁸⁴. LBP se vezuje za različite hemotipove LPS. S obzirom da se lipid A smatra odgovornim za biološku aktivnost LPS, on se naziva endotoksičnim principom LPS ⁸³. U maloj serumskoj koncentraciji koja je prisutna po prodoru mikroorganizama u organizam, LBP se vezuje za LPS i njegov transfer do CD14 na površini ćelija monocito-makrofagne loze ^{85,86}, ali može da se veže i za solubilni CD14 koji se nalazi u plazmi i tada aktivira CD14 negativne ćelije kao što su endotelne i epitelne ćelije ⁸².

Vezivanje LPS na CD14, a potom interakcija sa MD - 2, dovodi do aktivacije TLR4, sledstveno NFκB i sinteze i oslobađanja kaskade citokina, među kojima su najznačajniji TNF - α i IL - 6 ^{82,85,86}. Ovi medijatori deluju na ciljane ćelije različitih organa i dovode do multiorganske insuficijencije ⁸³.

U višim serumskim koncentracijama koje su posledica njegove povećane sinteze tokom endotoksemije, LBP ima značajnu ulogu u neutralizaciji LPS i lipoteihočne kiseline ⁸³. LBP tada transportuje LPS do lipoproteina plazme koji služe kao čistači tj. „scavengeri“ ovim molekulima ⁷⁶. To dovodi do smanjenja interakcije i aktivacije ćelija urođenog imuniteta i samim tim smanjene sekrecije citokina ^{81,84}. ApoA i apoB čestice mogu da vezuju LPS. Ranije se smatralo da HDL - holesterol ima najveću sposobnost vezivanja bakterijskih lipopolisaharida, te da je produkcija inflamatornih citokina najveća kada je snižena vrednost HDL - holesterola ^{85,87,88}. Ovo mišljenje je bilo zasnovano na istraživanjima rađenim na laboratorijskim životinjama, većinom glodarima i zečevima. Međutim, kasnija istraživanja su dokazala da ipak najveći deo LPS stupa u interakciju sa apoB česticama poput VLDL, hilomikrona i LDL. Ova razlika između ljudi i životinja se može objasniti relativno visokim nivoom HDL - holesterola kod glodara u odnosu na ljudsku populaciju ⁸². Istraživanja su pokazala da hilomokroni povećavaju uklanjanje LPS iz plazme time što putem LDL receptora i LDL receptor udruženih proteina na hepatocitima

dovode do brze internalizacije LPS vezanog za hilomikrone u hepatocite⁸⁴. Time se izbegava kontakt sa makrofagima jetre i smanjuje aktivacija imunološkog sistema⁸⁴.

Na ovaj način, poremećaj metabolizma masti tokom akutne inflamacije kao posledica endotoksina, rezultuje smanjenjem ukupnog holesterola, HDL - holesterola, LDL - holesterola i fosfolipida⁸⁵. Podaci o vrednostim triglicerida su promenjivi. U in vitro i in vivo uslovima je na animalnom modelu G - sepse dokazano da serumski lipoproteini mogu da smanje oslobađanje citokina i stopu mortaliteta⁸⁷. Kod kritično obolelih, septičnih i bolesnika sa infekcijama su dokazane snižene vrednosti serumskih lipoproteina, kao i da dodavanje lipoproteina u slučajevima endotoksemije na humanom modelu može da smanji oslobađanje inflamatornih citokina⁸⁷. Drugim mogućim mehanizmima sniženja nivoa lipoproteina se smatraju endotoksinom i citokinima posredovana inhibicija sinteze i stimulacija razgradnje lipoproteinskih čestica^{87,88}.

Utvrđeno je i da tokom sepse dolazi do izmene sastava čestice HDL - holesterola tako što se udeo holesterola i apolipoproteina A1 smanjuju a raste udeo serumskog amiloida A (SAA). Međutim, značaj ovako izmenjene čestice HDL - holesterola nije poznat⁸⁷.

1.3. Masno tkivo kao endokrini organ

Dugo je važio stav da masno tkivo ima ulogu pasivnog rezervoara energije. Međutim, 1987. godine je ustanovljeno da se u njemu odvija metabolizam steroidnih hormona, a potom je 1994. godine identifikovan leptin što je dovelo do formiranja koncepta masnog tkiva kao endokrinog organa⁸⁹. Dalja istraživanja su omogućila saznanja o građi masnog tkiva i njegovim biološki aktivnim produktima koji svojim lokalnim (autokrinim i parakrinim) i sistemskim dejstvom imaju ulogu u regulaciji homeostaze energije, apetita i sitosti, reprodukcije i insulinske senzitivnosti, i utiču na neuroendokrinu, endotelnu, imunološku, hematološku, angiogenetsku i vaskularnu funkciju organizma⁹⁰.

Masno tkivo se deli na belo i smeđe masno tkivo. Najveći deo masnog tkiva čoveka pripada belom masnom tkivu, a znatno manji deo čini smeđe masno tkivo, čija je glavna uloga u termoregulaciji putem adaptivne termogeneze.

Belo masno tkivo, o kojem će nadalje biti reči je građeno iz adipocita koji čine oko 50 % ćelijskog sastava⁸⁹. Ostalih 50 % čine stromalne vaskularne ćelije u koje spadaju preadipociti,

fibroblasti, endotelne ćelije, leukociti, glatkomišićne ćelije i CD14 + CD31 + makrofagi. Makrofagi, u fiziološkim uslovima, čine oko 10 % stromovaskularne frakcije⁹¹. Ćelije masnog tkiva nastaju diferencijacijom iz pluripotentne mezenhimalne matične ćelije⁹⁰. Većinu biološki aktivnih produkata masnog tkiva, odnosno adipokina ili adipocitokina sekretuju adipociti, ali su i neadipocitne ćelije sekretorno aktivne. Bez obzira na raznolikost celularnog sastava masnog tkiva, ono se ponaša kao jedinstvena endokrina žlezda čije su dve osnovne funkcije sekrecija proteina koji ispoljavaju dejstvo na udaljena tkiva i metabolizam steroidnih hormona.

1.3.1. Adiponektin

Adiponektin je adipokin koji se sintetiše i sekretuje iz zrelih adipocita. Otkiven je 1995. i 1996. godine različitim metodama od strane četiri nezavisne grupe istraživača te ima alternativne nazive poput apM1 (*Adiponectin most abundant gene transcript 1*, eng.), Acrp - 30 (*Adipocyte complement - related protein of 30 kDa*, eng.), adipoQ i GBP28 (*Gelatin binding protein of 28 kDa*, eng.)^{89,92}.

1.3.1.1. Struktura adiponektina

Gen koji kodira ovaj polipeptid od 244 aminokiseline se nalazi na hromozomu 3q27⁹³. Prema svojoj strukturi, adiponektin je srodan porodici komplementa 1q i sadrži sekvence homologne kolagenu tipa VIII i X⁹⁴. Upadljiva je i strukturna sličnost sa TNF - α , međutim do sada nema dokaza da adiponektin može da aktivira receptore TNF⁹⁵.

Monomera adiponektina sadrži karboksi terminalni globularni domen i amino - terminalni kolageni domen⁹⁴. Adiponektin se u serumu nalazi u najvećoj količini u odnosu na ostale adipokine u vidu trimera, heksamera i visokomolekulske izoforme adiponektina⁹⁰. Između različitih multimera adiponektina interkonverzija ne postoji ili je ona minimalna, a udeo različitih izoformi pokazuje polni dimorfizam – kod žena dominira visokomolekulski oblik, dok su muškarci skloni većem prisustvu trimera i heksamera⁹⁵. Koncentracija adiponektina u serumu je pod uticajem različitih faktora kao što su pol, starost, hormonski status, uhranjenost, prisustvo komorbiditeta i uzimanje lekova. Testosteron suprimira stvaranje adiponektina. Vrednost adiponektinemije inverzno korelira sa indeksom telesne mase (BMI - *Body mass index*, eng.) i visceralnom gojaznošću. Prolaktin, hormon rasta i glukokortikoidi negativno koreliraju sa

adiponektinom ⁹⁶. Mnogi lekovi utiču na koncentraciju adiponektina – fibrati, statini, omega 3 masne kiseline, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, blokatori angiotenzinskog receptora i tiazolidindioni povećavaju nivo adiponektina ⁹⁷.

1.3.1.2. Uloga adiponektina i adiponektinski receptori

Adiponektin ispoljava plejotropna dejstva na brojne organe i tkiva u zavisnosti od predominirajuće izoforme ⁹⁸. On ima insulin senzitivirajuće, antiinflamatorno, kardioprotektivno i antiaterogeno dejstvo ⁹⁹. Najznačajniji uticaj na metabolizam ima u regulaciji metabolizma glukoze i lipida stimulacijom oksidacije masnih kiselina, inhibicijom otpuštanja glukoze iz jetre i poboljšanjem insulinske senzitivnosti u jetri i skeletnim mišićima. Adiponektin povećava insulinom indukovanu fosforilaciju insulinskog receptora i povećava fosforilaciju IRS - 1 ¹⁰⁰.

Svoje dejstvo adiponektin ispoljava vezivanjem za receptore. Identifikovana su tri tipa adiponektinskih receptora: adipoR1, adipoR2 i T - katherin ⁹⁹. AdipoR1 i R2 su ubikvitarni, ali se adipoR1 nalazi u najvećem broju u skeletnim mišićima, utiče na aktivnost adenozin - monofosfat (AMP) kinaze i suprimira ekspresiju glikoneogenetskih i lipogenetskih gena ⁹⁹. AdipoR2 se u najvećoj meri nalazi u jetri i vezan je za aktivaciju receptora aktivisanih proliferacijom peroksizoma alfa (PPAR α – *Peroxisome proliferator - activated receptor*, eng.) čime indukuje preuzimanje glukoze, oksidaciju masnih kiselina, a smanjuje inflamaciju i oksidativni stres ⁹⁹.

Ulogu u inflamaciji, adiponektin ostvaruje putem sve tri vrste svojih receptora. Mogući mehanizmi su: direktna aktivacija inflamatornih ćelija, delovanje putem NF κ B i interakcija sa TNF - α ⁹⁹. NF κ B jedan je od ključnih faktora u aktivaciji imunološkog odgovora, sintezi i sekreciji citokina nakon vezivanja PAMP za TLR. Dejstvo adiponektina na NF κ B je složeno, a prema rezultatima istraživanja, može da bude inhibitorno i stimulatивно ⁹⁹. Različiti molekularni oblici adiponektina ispoljavaju različit efekat. Trimere imaju inhibitorni efekat na NF κ B, dok heksamere i visokomolekularni oblici adiponektina aktiviraju ovaj signalni put ¹⁰¹. Adiponektin ispoljava imunomodulatorno dejstvo i redukuje sekreciju TNF - α u gojaznih miševa, a dokazana je povećana sekrecija IL - 10 iz LPS - om aktiviranih makrofaga ¹⁰².

Adiponektin ima ulogu hematopoezi i regulaciji imunološkog odgovora, jer deluje inhibitorno na rast mijelomonocitnih progenitora i inhibira funkciju zrelih makrofaga ¹⁰³. U

eksperimentalnoj studiji Yokote i saradnika, inhibitorni efekat je barem delimično bio posledica indukcije apoptoze ¹⁰³.

1.3.1.3. Adiponektin i gojaznost

U poslednje dve decenije učestalost gojaznosti u svetu je dostigla epidemijske razmere, a poznato je i da gojaznost indukuje metaboličke poremećaje poput dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije i nealkoholne masne degeneracije jetre ¹⁰². Gojaznost i insulinska rezistencija se karakterišu sniženim vrednostima adiponektina.

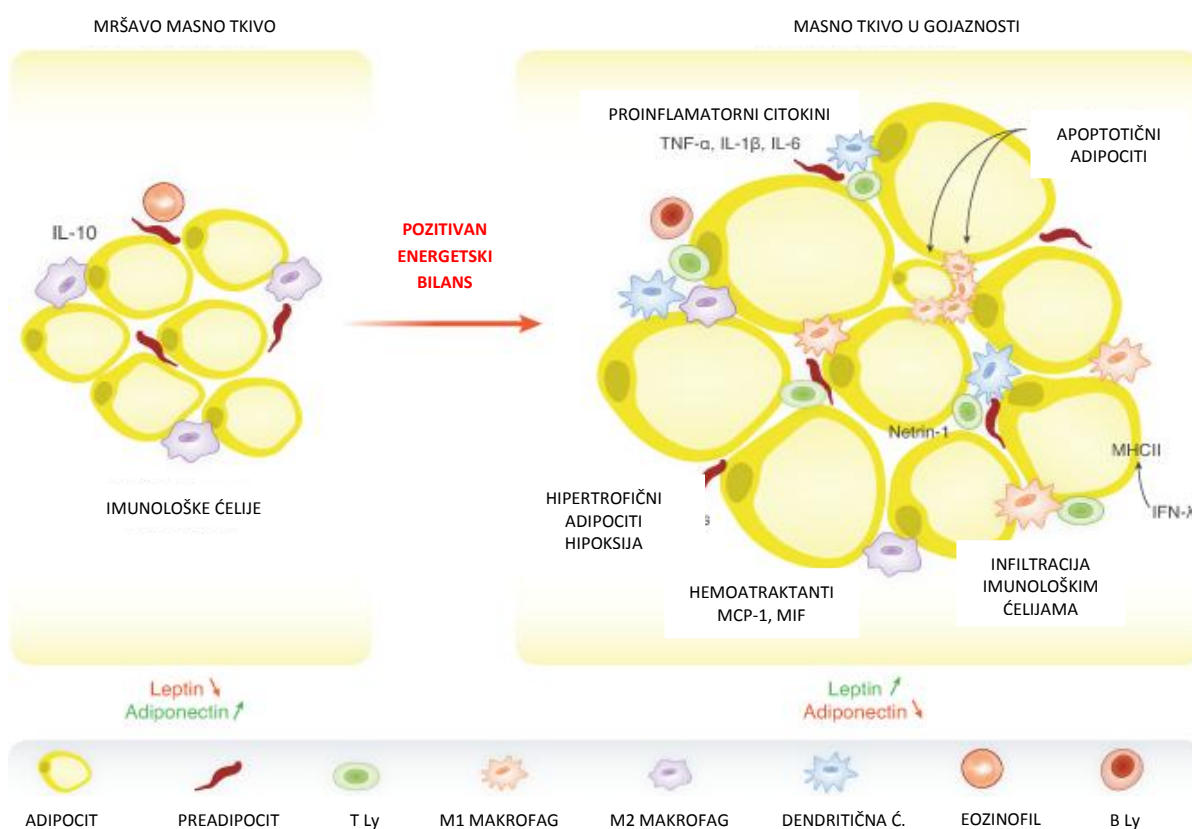
S obzirom da je adiponektin gotovo isključivo produkt adipocita, a da je u gojaznosti prisutna ekspanzija belog masnog tkiva, ovaj paradoks je objašnjen adipocitnom disfunkcijom. U osnovi adipocitne disfunkcije se nalazi hronična inflamacija masnog tkiva koja čini sponu između gojaznosti, insulinske rezistencije i metaboličkih poremećaja ¹⁰⁴. Ova povezanost je inicijalno prepoznata otkrićem da belo masno tkivo glodara u gojaznosti eksprimira proinflamatorne citokine kao što je TNF - α ¹⁰⁵. Pro - i antiinflamatorne citokine i citokinima slične molekule tj. adipokine sekretuju ćelije adipocitne i neadipocitne frakcije masnog tkiva, većinom makrofagi. Izdvajaju se dva glavna fenotipa na osnovu sekretornog profila i površinskih markera – M1 ili klasični fenotip čija aktivacija dovodi do stvaranja proinflamatornih citokina, slobodnih kiseoničnih radikala i insulinske rezistencije i M2 ili alternativni fenotip čijom aktivacijom nastaju antiinflamatorni citokini i dolazi do remodelacije tkiva ¹⁰⁶. U zdravom masnom tkivu preovladava M2 fenotip.

U gojaznosti, populacija makrofaga je heterogena, veliki deo čine makrofagi regrutovani iz periferne krvi M1 fenotipa i smatraju se glavnim izvorom proinflamatornih citokina ¹⁰⁷. Inflamacija u gojaznosti je indukovana ishranom bogatom mastima. Visoke koncentracije zasićenih slobodnih masnih kiselina u svojstvu DAMP molekula aktiviraju makrofage na više načina. Jedan je putem TLR4, za koji se vezuje i LPS kod endotoksemija izazvanih G - bakterijama, a čija je posledica stimulacija NF κ B i produkcija citokina ovog signalnog puta – TNF - α i IL - 6 ¹⁰⁷.

S druge strane, zasićene masne kiseline u masnom tkivu dovode do smanjene aktivacije AMP - kinaze, koji je centralni regulator biosinteze energije i metabolizma lipida. To dovodi do defektne autofagije mitohondrija i njihove disfunkcije što rezultuje povećanim oksidativnim

stresom i oslobađanjem mitohondrijalne DNK¹⁰⁸. Slobodni radikali uzrokuju stres endoplazmatskog retikuluma što takođe dovodi do stimulacije produkcije citokina NFκB signalnog puta¹⁰⁹. Oslobođena mitohondrijalna DNK, kao i slobodni radikali se ponašaju i kao DAMP i aktiviraju makrofage TLR nezavisnim putem, odnosno vezivanjem za NLRP3 inflamazome, multimerne citoplazmatske proteine čiji je krajnji rezultat aktivacija enzima kaspaze - 1 i stvaranja IL - 1β i IL - 18. IL - 1β u insulin zavisnim tkivima indukuje insulinu rezistenciju inhibicijom insulinskog „signalinga“ fosforilacijom „kapling“ proteina supstrata insulinskog receptora¹⁰⁸. U pankreasu, aktivacija inflamazoma i produkcija IL - 1β uzrokuje disfunkciju beta ćelija i njihovu smrt¹⁰⁸.

Slika 2. Inflamacija masnog tkiva u gojaznosti (preuzeto uz dozvolu izdavača¹⁰⁶)



Makrofagi M1 fenotipa regrutovani iz periferne krvi dalje smanjuju insulinu senzitivnost adipocita uzrokujući njihovu hipertrofiju kao i aktivaciju T limfocita sa redukcijom

T - helper limfocita ¹⁰⁶. Hipertrofija adipocita je posledica inhibicije lizosomalnih enzima i PPAR - α slobodnim masnim kiselinama što rezultuje nakupljanjem masti u adipocitima ¹⁰⁶.

Efekat infiltracije masnog tkiva makrofagima i sekrecije dominantno proinflamatornih citokina je adipocitna disfunkcija, koja se ogleda izmenjenim profilom sekrecije adipokina, najznačajnije, smanjenom sekrecijom adiponektina. Hipoadiponektinemija tako doprinosi insulinskoj rezistenciji u jetri i skeletnim mišićima i prediktor je pojave dijabetesa tipa 2 ¹¹⁰.

Pod uticajem povišene sekrecije proinflamatornih citokina, gojazne osobe u poređenju sa zdravim, normalno uhranjenim osobama, imaju povišene vrednosti reaktanata akutne faze kao što su CRP i fibrinogen ^{104,111}.

Aterogena dislipidemija je često prisutna u sklopu metaboličkih promena koje se javljaju u gojaznih osoba. Ona se karakteriše povišenim vrednostima triglicerida, LDL - holesterola i apolipoproteina B, uz snižene vrednosti HDL - holesterola ¹¹¹. Čestice LDL - holesterola često su male i guste i imaju veći aterogeni potencijal.

1.3.1.4. Adiponektin i druga hronična oboljenja

Za razliku do gojaznosti, neka druga hronična oboljenja, kao što je hronična bubrežna insuficijencija, hronična opstruktivna bolest pluća i dijabetes tipa 1 udružena su sa povišenim nivoima serumskog adiponektina ¹⁰⁷. Smatra se da je povećana produkcija adiponektina u ovim stanjima adaptivni mehanizam u pokušaju kompenzacije poremećenog „signalinga“ insulina ⁹⁵.

Povišene vrednosti adiponektina karakterišu i stanja gladovanja, što predstavlja istu relaciju kao i sniženje serumskog adiponektina u gojaznosti. Međutim, mehanizam nije u potpunosti rasvetljen s obzirom da porast serumskog adiponektina u ovim stanjima u nije uvek bio praćen njegovom povećanom ekspresijom i sekrecijom u belom masnom tkivu ¹¹².

Zbog toga se težište u daljim istraživanjima prebacilo na masno tkivo kostne srži. Naime, ustanovljeno je da u gladovanju dolazi do ekspanzije masnog tkiva kostne srži koja inače čini oko 70 % od ukupne kostne srži, te da je ekspanzija masnog tkiva kostne srži praćena povećanjem ekspresije, sekrecije i serumske koncentracije adiponektina ¹¹². Ovi podaci prikupljeni su kako istraživanjima na laboratorijskim miševima, tako i na humanom uzorku.

Povećanje masnog tkiva kostne srži je zapaženo i kod obolelih od malignih bolesti tokom hemioterapije i radioterapije što je takođe rezultovalo porastom serumskog adiponektina ¹¹².

Naime, kostna srž sadrži dve vrste matičnih ćelija – pluripotentnu mezenhimalnu matičnu ćeliju i pluripotentnu matičnu ćeliju hematopoeze. Stanja koja indukuju stres u organizmu, kao što su starenje, hemioterapija i radioterapija dovode do poremećaja homeostaze ćelijskih populacija. Intenzivna i dugotrajna hemioterapija dovodi do poremećaja diferencijacije hematopoezne i mezenhimalne matične ćelije ¹¹³. Nakon kratkotrajnog i niskodoznog lečenja, poremećaj mikrookoline kostne srži je tranzitoran i obično se završava uspostavljenjem homeostaze i ćelijskog sastava kostne srži. Međutim, ponavljanim i visokodoznim lečenjem, kostna srž se iscrpljuje, kao i njena sposobnost da se vrati u pređašnje stanje. Takve promene u kostnoj srži su obično udružene sa gubitkom koštane mase i umnožavanjem masnog tkiva kostne srži zbog opredeljenja mezenhimalne matične ćelije da se diferencira u pravcu adipocitne loze ¹¹³. Adipociti imaju negativan efekat na hematopoezu svojim uticajem na ćelijski ciklus i broj hematopoetskih progenitora ¹¹³.

Osim u gojaznosti, dijabetesu tipa 2 i kardiovaskularnim bolestima, snižene vrednosti adiponektina su zabeležene kod malignih bolesti. Pokazana je veza hipoadiponektinemije sa malignitetima udruženim sa gojaznošću, kao što su karcinom endometrijuma, karcinom dojke nakon menopauze, karcinom kolona i bubrega, leukemija i drugi hematološki maligniteti ⁹⁷. Između ostalih, hipoadiponektinemija je u nekim istraživanjima predstavljena kao potencijalni biomarker hematoloških maligniteta kao što su leukemije, multipli mijelom, limfom i B – hronična limfocitna leukemija (HLL) ⁹⁵.

1.3.1.5. Adiponektin i hematološki maligniteti

Prethodno je napomenuto da adiponektin ima ulogu u hematopoezi i regulaciji imunološkog sistema, prevashodno delujući inhibitorno na rast mijelomonocitnih progenitora ¹⁰³. Dejstvo na limfoidne ćelije nije tako jasno dokazano.

U istraživanju Arefa i saradnika čiji su uzorak sačinjavali oboleli od akutne leukemije, limfoblastne i nelimfoblastne, serumski adiponektin je bio značajno snižen u odnosu na zdrave kontrole. Takođe, autori su pokazali postojanje pozitivne korelacije vrednosti adiponektina sa citogenetskim nalazom, dok je adiponektin negativno korelirao sa procentom blasta i vrednosti laktat dehidrogenaze ispitanika ¹¹⁴.

Snižene vrednosti serumskog adiponektina su utvrđene i kod obolelih od hronične limfocitne leukemije kao i mijeloproliferativnih bolesti u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. Korelacija adiponektina sa stadijumom leukemije nije dokazana ¹¹⁵. Međutim, druga studija koja je obuhvatila novodijagnostikovane bolesnike sa non Hodgkin limfomom i hroničnom limfocitnom leukemijom je utvrdila više vrednosti serumskog adiponektina u grupi ispitanika obolelih od limfoma u odnosu na obolele od hronične limfocitne leukemije i kontrolnu grupu zdravih ¹¹⁶.

Akutna limfoblastna leukemija dečjeg doba se takođe karakteriše sniženim vrednostima adiponektina na početku bolesti i pokazuje porast do kraja terapije održavanja. Vrednosti su ipak, ostale niže kod obolelih u odnosu na kontrolnu grupu ¹¹⁷.

Snižena koncentracija adiponektina je zabeležena i kod obolelih od multiplog mijeloma, a značajno je i da su oboleli od monoklonske gamapatije neodređenog značaja koji su progredirali u mijelom imali niži adiponektin u odnosu na one koji nisu ¹¹⁸.

Rezultati navedenih ispitivanja uglavnom ukazuju na snižene vrednosti adiponektina u obolelih od hematoloških maligniteta u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih osoba. Mehanizam kancerogeneze adiponektina nije poznat, ali se smatra da deluje na dva moguća načina - direktnom stimulacijom signalnih puteva malignih ćelija i dejstvom na insulinsku senzitivnost ciljnih tkiva sa delovanjem na tumorsku angiogenezu ⁹⁷.

1.3.2. Masno tkivo i akutna inflamacija

Gojaznost se karakteriše niskim stepenom hronične inflamacije koja je prouzrokovana ishranom bogatom mastima. Zasićene masne kiseline u svojstvu DAMP molekula iniciraju inflamatorni odgovor aktivacijom PRR odnosno vezivanjem za TLR4, isti PRR koji prepoznaje i LPS, tj. endotoksin G - bakterija. U sklopu inflamatornog procesa u gojaznosti, dolazi do infiltracije masnog tkiva makrofagima, kao i do promene fenotipa rezidualnih makrofaga, što rezultuje adipocitnom disfunkcijom i indukcijom insulinske rezistencije. Adipocitna disfunkcija u gojaznosti se karakteriše izmenjenim sekretornim profilom adipocita i neadipocitnih ćelija masnog tkiva što doprinosi insulinskoj rezistenciji i pratećim metaboličkim poremećajima.

Ranije je objašnjeno da se akutna inflamacija, posebno stepena koji se susreće u sepsi i kod kritično obolelih karakteriše insulinskom rezistencijom. Studije na dobrovoljcima su takođe

pokazale da tokom eksperimentalne endotoksemije dolazi do indukcije insulinske rezistencije, ali i povećane ekspresije i sekrecije proinflammatoryh citokina u masnom tkivu ukazujući time na aktivno učešće masnog tkiva u akutnom inflamatornom procesu¹¹⁹. Ova sličnost gojaznosti i teške, akutne bolesti podstakla je proučavanje moguće uloge masnog tkiva, kao hormonski aktivnog organa, u akutnoj inflamaciji.

Eksperimentalna endotoksemija kod zdravih dobrovoljaca, osim već pokazane indukcije sinteze proinflammatoryh citokina, TNF - α i IL - 6, nije dovela do značajnijih promena serumskog adiponektina¹²⁰. U ovom istraživanju, vrednosti adiponektina merene nakon aplikacije fabričkog pripravka endotoksina se nisu značajnije izmenile, dok je nakon davanja fiziološkog rastvora došlo do značajnog pada serumskog adiponektina. S obzirom da merenje adiponektina nije rađeno pre davanja endotoksina, zaključak istraživača je bio da su inicijalne vrednosti bile blago povišene u odnosu na one nakon infuzije kao reakcija na endotoksin. Ovaj inicijalni porast adiponektina objašnjava se kao adaptivni mehanizam radi poništavanja metaboličkih efekata visokih vrednosti TNF - α ¹²⁰.

Akutna inflamacija izazvana vakcinacijom i kardiovaskularnim hirurškim zahvatom na otvorenom srcu nije dovela do značajnih promena serumskog adiponektina. Nakon hirurške intervencije vrednost adiponektina je bila nešto niža, ali nije bilo statistički značajne razlike¹²¹.

Istraživanja koja su se bavila obolelima od teške sepse i septičnog šoka u jedinicama intenzivne nege ukazala su na izmenjen sekretorni profil adipokina^{122,123}. Nivo adiponektina je bio u negativnoj korelaciji sa telesnom masom, a ispitanici sa nižim vrednostima adiponektina su imali lošiji ishod bolesti¹²³. Poređenjem septičnih bolesnika sa morbidno gojaznima utvrđene su slične promene adiponektina, tj. značajno niže vrednosti adiponektina u obe grupe u odnosu na zdrave ispitanike¹²².

Obzirom da je hipoadiponektinemija povezana sa insulinskom rezistencijom, a insulinska rezistencija karakteriše sepsu, pretpostavljeno je da ispitanici sa nižim vrednostima adiponektina imaju veće potrebe za insulinskom terapijom u cilju regulacije glikemije u teškoj sepsi. Ova negativna korelacija nije dokazana. Naprotiv, serumski adiponektin je pozitivno korelirao sa potrebom za insulinskom terapijom¹²⁴.

Akutna inflamacija dovodi do brojnih promena koje velikim delom nastaju kao posledica aktivacije signalnog puta NF κ B i produkcije inflamatornih citokina. Citokinima indukovana insulinska rezistencija i metabolički poremećaji najbolje su dokumentovani u sepsi, kao jednom od najčešćih uzroka akutne sistemske inflamacije. U novije vreme, težište proučavanja inflamacije nije više na inflamatornim ćelijama, već na ulozi i značaju metaboličkih aktivnih organa poput masnog tkiva. Dokazano je aktivno učešće masnog tkiva u akutnim i hroničnim inflamatornim procesima u organizmu, a svakako najbolje izučena je njegova uloga u hroničnoj inflamaciji gojaznosti.

Ova doktorska disertacija se bavi insulinskom senzitivnošću, promenama metaboličkog statusa i serumskog adiponektina u akutnoj inflamaciji tipa febrilne neutropenije kod obolelih od akutne nelimfoblastne leukemije. Kontrolna grupa gojaznih omogućuje poređenje navedenih promena u akutnoj i hroničnoj inflamaciji. S obzirom na mali broj do sada objavljenih podataka, zanimljivo je videti da li neki od navedenih parametara, osim već dobro dokumentovanih karakteristika same akutne leukemije i febrilne neutropenije, može imati značaj u predviđanju njenog toka i ishoda.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi istraživanja:

1. Ustanoviti promene HOMA – IR, ukupnog serumskog holesterola, triglicerida, HDL - holesterola, LDL - holesterola, apolipoproteina A - I, lipoproteina (a) i adiponektina pre i u fazi febrilne neutropenije kod bolesnika sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom.
2. Uporediti vrednosti HOMA - IR, ukupnog serumskog holesterola, triglicerida, HDL - holesterola, LDL - holesterola, apolipoproteina A - I, lipoproteina (a) i adiponektina bolesnika sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom pre početka febrilne neutropenije i kontrolne grupe gojaznih.
3. Uporediti vrednosti HOMA - IR, ukupnog serumskog holesterola, triglicerida, HDL - holesterola, LDL - holesterola, apolipoproteina A - I, lipoproteina (a) i adiponektina bolesnika sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom u fazi febrilne neutropenije i kontrolne grupe gojaznih.
4. Utvrditi da li postoji korelacija HOMA - IR, ukupnog serumskog holesterola, triglicerida, HDL - holesterola, LDL - holesterola, apolipoproteina A - I, lipoproteina (a) i adiponektina sa vrednostima parametara inflamacije (CRP i fibrinogen), i uticaj na tok i ishod kod bolesnika sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom u fazi febrilne neutropenije.

2.2. Hipoteze istraživanja:

1. Vrednosti ukupnog serumskog holesterola, HDL - holesterola, LDL - holesterola, apolipoproteina A - I se snižavaju, vrednosti HOMA - IR, triglicerida i lipoproteina (a) se povećavaju. Postoji snižena inicijalna vrednost serumskog adiponektina koja se dalje snižava u fazi febrilne neutropenije kod bolesnika sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom.

2. Vrednosti HOMA - IR, triglicerida, HDL - holesterola, apolipoproteina A - I, lipoproteina (a) i adiponektina bolesnika sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom u fazi febrilne neutropenije se menjaju identično kontrolnoj grupi gojaznih.

3. Vrednosti HOMA - IR, ukupnog serumskog holesterola, HDL - holesterola, LDL - holesterola, apolipoproteina A - I, triglicerida, lipoproteina (a) i adiponektina bolesnika sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom u fazi febrilne neutropenije negativno koreliraju sa vrednostima pokazatelja težine inflamacije, njenim tokom i ishodom.

3. ISPITANICI I METODE

Istraživanje je sprovedeno prospektivno od februara 2012. do kraja 2014. godine u Klinici za hematologiju i Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Vojvodine. Obuhvatilo je ukupno 60 ispitanika, od kojih je 30 ispitanika sa dijagnozom akutne nelimfoblastne leukemije činilo ispitivanu grupu, dok je 30 ispitanika sa dijagnozom gojaznosti hiperalimentacionog tipa činilo kontrolnu grupu.

Pre uključivanja u istraživanje, ispitanici koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje, su bili informisani o detaljima istraživanja, a svoj pristanak su potvrdili potpisivanjem obrasca informisanog pristanka.

Podaci o ispitanicima su prikupljeni na osnovu: anamneze, kliničkog pregleda, EKG - a i laboratorijskih analiza.

3.1. Ispitivana i kontrolna grupa

Ispitivanu grupu je činilo 30 ispitanika sa novodijagnostikovanom primarnom akutnom nelimfoblastnom leukemijom hospitalizovanih na Klinici za hematologiju Kliničkog centra Vojvodine koji su u fazi postterapijske aplazije kostne srži nakon indukcione terapije imali epizodu febrilne neutropenije.

Kriterijumi za uključivanje u ispitivanu grupu su bili:

- novodijagnostikovana primarna akutna nelimfoblastna leukemija koja do trenutka uključivanja u studiju nije lečena hemioterapijom.

Kriterijumi za neuključivanje u ispitivanu grupu su bili:

- diabetes mellitus tip 1 i 2,
- gojaznost,
- promene telesne mase za više od 10 % u poslednjih šest meseci,

- upotreba lekova koji su mogli uticati na promenu metabolizma ugljenih hidrata i masti i nivoa adiponektina - oralni kontraceptivi, lekovi u terapiji dislipidemija, hronična terapija kortikosteroidima, hormonska supstituciona terapija, diuretici,
- pacijenti ženskog pola nakon menopauze.

Ispitanicima je dijagnoza akutne leukemije postavljena putem:

- anamneze,
- kliničkog pregleda,
- krvne slike,
- mikroskopskim pregledom razmaza periferne krvi obojenog po May – Grunwald - Giemsi (MGG),
- mikroskopskim pregledom aspirata kostne srži obojenog po MGG i citohemijskim bojenjima (PAS (*Periodic acid - Schiff*, eng.), alfa-naftil-acetat-esteraza i SBB (*Sudan – black - B*, eng.),
- citogenetske analize aspirata kostne srži.

Na osnovu anamneze i podataka iz raspoložive medicinske dokumentacije koja je obuhvatila istoriju bolesti i temperaturne liste prikupljeni su podaci o polu, uzrastu, ranijim bolestima i uzimanju lekova. Eliminirani su pacijenti koji nisu ispunjavali kriterijume za uključivanje ili su imali neki od kriterijuma za neuključivanje u istraživanje. Ispitanici su uključivani u istraživanje redom odnosno kako su hospitalizovani.

Gojaznim su smatrani pacijenti čiji je indeks telesne mase (BMI - *Body mass index*, eng.) bio iznad 30 kg/m².

Febrilnom neutropenijom se smatrao svaki porast telesne temperature iznad 38.3 °C odnosno porast telesne temperature iznad 38 °C u trajanju od 1h koji nije bio vezan za primenu lekova koji mogu izazvati porast telesne temperature, odnosno transfuziju krvnih produkata, a kod pacijenata čiji je apsolutni broj neutrofilnih granulocita ispod 0.5 x 10⁹/L odnosno 1 x 10⁹/L za koji se očekivalo da će unutar 48h pasti ispod 0.5 x 10⁹/L¹⁰.

Pokazatelj stepena insulinske senzitivnosti (HOMA - IR - *Homeostatic model assessment*, eng.) je izračunat prema formuli: glikemija x insulinemija / 22.5¹²⁵. Rezultat preko 2.6 se smatrao insulinskom rezistencijom¹²⁶.

Zdravstveno stanje ispitanika u ispitivanoj grupi je praćeno do kraja prve hospitalizacije i nakon toga je evidentiran ishod u smislu oporavka ili smrtnog ishoda.

Kontrolnu grupu je činilo 30 pacijenata sa hiperalimentacionim tipom gojaznosti čiji je BMI bio iznad 30 kg/m².

Kriterijumi za neuključivanje u kontrolnu grupu su bili:

- pacijenti sa ostalim tipovima gojaznosti,
- promene telesne mase za više od 10 % u poslednjih šest meseci,
- upotreba lekova koji mogu uticati na promenu metabolizma ugljenih hidrata i masti i nivoa adiponektina - oralni kontraceptivi, lekovi u terapiji dislipidemija, hronična terapija kortikosteroidima, hormonska supstituciona terapija, diuretici,
- pacijenti ženskog pola nakon menopauze.

3.2. Metode ispitivanja

Ispitivana grupa

Po uključivanju u ispitivanje, a pre sprovođenja planirane hemioterapije, kod svakog ispitanika urađeno je sledeće:

- anamneza i klinički pregled,
- antropometrijska merenja: merenje telesne mase u kilogramima uz pomoć vage, merenje telesne visine u metrima uz pomoć antropometra i merenje obima struka na sredini rastojanja rebarnog luka i kriste ilijake uz pomoć elastičnog metra,
- merenje arterijskog krvnog pritiska uz pomoć sfigmomanometra,
- procena insulinske senzitivnosti: određivanje glikemije i insulinemije našte, te izračunavanje HOMA - IR,
- procena parametara inflamacije: CRP i fibrinogen u serumu,

- procena metaboličkog statusa: ukupni holesterol, trigliceridi, HDL - holesterol, LDL - holesterol, apolipoprotein A - I, lipoprotein (a) u serumu i glikemija,
- adiponektin u serumu.

Po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, kod svakog ispitanika urađeno je sledeće:

- dopuna anamneze o novim tegobama i klinički pregled radi identifikacije ishodišta infekcije i izračunavanja MASCC skora,
- uzimanje uzoraka telesnih tečnosti za mikrobiološka ispitivanja (hemokulture, urinokultura, koprokultura, sputum, bris nosa i grla, odnosno brisevi sa mesta sumnjivih na infekciju) koji su slati u Institut za javno zdravlje Vojvodine,
- antropometrijska merenja: merenje telesne mase u kilogramima uz pomoć vage, merenje telesne visine u metrima uz pomoć antropometra i merenje obima struka na sredini rastojanja rebarnog luka i kriste ilijake uz pomoć elastičnog metra,
- merenje arterijskog krvnog pritiska uz pomoć sfigmomanometra,
- procena insulinske senzitivnosti: određivanje glikemije i insulinemije naše, te izračunavanje HOMA - IR,
- procena parametara inflamacije: CRP i fibrinogen u serumu,
- procena metaboličkog statusa: ukupni holesterol, trigliceridi, HDL - holesterol, LDL - holesterol, apolipoprotein A - I, lipoprotein (a) u serumu i glikemija,
- adiponektin u serumu.

Kontrolna grupa

Predviđena merenja i analize u okviru kontrolne grupe su obuhvatila:

- antropometrijska merenja: merenje telesne mase u kilogramima uz pomoć vage, merenje telesne visine u metrima uz pomoć antropometra i merenje obima struka na sredini rastojanja rebarnog luka i kriste ilijake uz pomoć elastičnog metra,
- merenje arterijskog krvnog pritiska uz pomoć sfigmomanometra,

- procena insulinske senzitivnosti: određivanje glikemije i insulinemije našte, te izračunavanje HOMA - IR,
- procena parametara inflamacije: CRP i fibrinogen u serumu,
- procena metaboličkog statusa: ukupni holesterol, trigliceridi, HDL - holesterol, LDL - holesterol, apoA - I, lipoprotein (a) u serumu i glikemija,
- adiponektin u serumu.

3.3. Statistička obrada podataka

Za potrebe istraživanja kreirana je baza podataka u koju su uneti relevantni podaci o:

- ispitivanoj grupi (starost, pol, dijagnozu osnovne bolesti, broj leukocita pre početka terapije, procenat blasta u kostnoj srži, kariogram, trajanje febrilne neutropenije, telesnu masu pre terapije i po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, telesnu visinu, BMI pre terapije i po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, obim struka pre terapije i po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, MASCC skor, glikemiju pre terapije i po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, insulinemiju pre terapije i po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, HOMA - IR pre terapije i po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, CRP pre terapije i po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, fibrinogen pre terapije i po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, serumski adiponektin pre terapije i po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, ukupni holesterol pre terapije i po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, HDL - holesterol pre terapije i po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, LDL - holesterol pre terapije i po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, trigliceridi pre terapije i po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, apoA - I pre terapije i po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, Lp(a) pre terapije i po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije, tip infekcije u febrilnoj neutropeniji i ishod na kraju prve hospitalizacije)
- kontrolnoj grupi (starost, pol, telesna masa, telesna visina, BMI, obim struka, glikemija, insulinemija, HOMA - IR, CRP, fibrinogen, adiponektin, ukupni holesterol, HDL - holesterol, LDL - holesterol, trigliceridi, apoA - I, Lp(a)).

Statistička analiza je urađena prema StatSoft, Inc. (2007). STATISTICA (data analysis software system), version 8.0. www.statsoft.com, a shodno preporukama¹²⁷⁻¹³⁰.

Podaci su predstavljeni kao prosečna vrednost (\bar{x}), standardna devijacija (SD), verovatnoća 95 odnosno 99 %, najmanja vrednost (Min), najveća vrednost (Max), medijana sa interkvartilnim rasponom, broj (n) i procenat (%) u zavisnosti od vrste podataka.

Promene varijabli u ispitivanoj grupi pre hemioterapije i u fazi febrilne neutropenije su procenjivane Studentovim t - testom za parove vrednosti.

Povezanost varijabli među ispitanicima pre hemioterapije i ispitanika kontrolne grupe je procenjivana Studentovim t - testom za nezavisne uzorke.

Povezanost varijabli među ispitanicima u febrilnoj neutropeniji i ispitanika kontrolne grupe je procenjivana Studentovim t - testom za nezavisne uzorke.

Uticaj pojedinih varijabli na težinu inflamacije je procenjivan Pearsonovim koeficijentom korelacije 40.

Uticaj pojedinih varijabli na tok febrilne neutropenije je procenjivan Studentovim t - testom.

Uticaj pojedinih varijabli na ishod je procenjivan Studentovim t - testom.

Procena prognostičke vrednosti ispitivanih varijabli u cilju predviđanja ishoda febrilne neutropenije je urađena metodom multiple logističke regresije.

Hipoteze su prihvaćene ili odbačene sa rizikom $p < 0.05$, odnosno sa verovatnoćom 95 %.

Podaci su prikazani tekstualno, tabelarno i grafikonima.

4. REZULTATI ISPITIVANJA

U posmatranom periodu od februara 2012. do kraja 2014. godine, u Klinici za hematologiju Kliničkog centra Vojvodine je hospitalizovano 111 obolelih sa dijagnozom primarne akutne nelimfoblastne leukemije. Uzimajući u obzir kriterijume za uključivanje i neuključivanje u ispitivanje, 30 obolelih je ispunjavalo kriterijume za uključivanje u ispitivanje, dok je 81 oboleli imao jedan ili više kriterijuma za neuključivanje u ispitivanje.

Tabela 7. Karakteristike obolelih od akutne leukemije koji nisu uključeni u ispitivanje

Komorbiditeti	Žene (n=59)	Muškarci (n=32)	Ukupno (n=81)
Gojaznost	12 (24.5%)	8 (25%)	20 (24.7%)
Diabetes mellitus tip 2	6 (12.2%)	8 (25%)	14 (17.3%)
Lekovi	23 (46.9%)	17 (53.1%)	40 (48.7%)
Exitus letalis pre FN	12 (24.5%)	7 (21.8%)	19 (23.4%)
Prethodna maligna bolest	3 (6.12%)	0 (0)	3 (3.7%)
Menopauza	33 (67.3%)	/	33
Više od jednog kriterijuma	13 (26.5%)	10 (31.2%)	23 (28.4%)

Prema podacima prikazanim u Tabeli 7., 28.4% bolesnika nije uključeno u ispitivanje na osnovu više od jednog kriterijuma (žene u 26.5% slučajeva, odnosno 31.2% muškaraca). Žene najčešće nisu uključene jer su bile u menopauzi (67.3% bolesnica), dok je kod muškaraca najčešća bila upotreba lekova koji su mogli uticati na promenu metabolizma ugljenih hidrata i masti i nivoa adiponektina. Posmatrajući neuključene muškarce i žene u celini, najčešći kriterijum za neuključivanje je bila upotreba lekova koji su mogli uticati na

promenu metabolizma ugljenih hidrata i masti i nivoa adiponektina sa 48.7%, a potom gojaznost sa 24.7%.

4.1. Deskriptivna statistika

4.1.1. Demografski podaci ispitivane i kontrolne grupe

Ispitivanje je obuhvatilo ukupno 60 ispitanika. 30 ispitanika je činilo ispitivanu grupu obolelih od akutne nelimfoblastne leukemije, dok je 30 ispitanika činilo kontrolnu grupu gojaznih.

Tabela 8. Polna i starosna struktura ispitanika

Grupa	Pol (n) m/ž	Starost			
		\bar{x}	SD	Min	Max
Ispitivana grupa (n=30)	11/19	43.06	14.27	23	78
Kontrolna grupa (n=30)	10/20	39.93	11.00	19	63
Statistička značajnost (p)	0.78	0.34			

Prema podacima iz Tabele 8, prosečna starost u ispitivanoj grupi je bila 43.06 ± 14.27 godina, dok je kontrolna grupa bila nešto mlađa, sa prosečnom starosti 39.93 ± 11 godina. Studentovim t - testom za nezavisne uzorke nije ustanovljena statistička značajna razlika u starosti između ispitivane i kontrolne grupe ($t = - 0.95$, $p = 0.34$). Vrednost medijane u ispitivanoj grupi je bila 40.5 godina, interkvartalni raspon 55. Medijana starosti kontrolne grupe je bila 38.5 godina, a interkvartalni raspon 44.

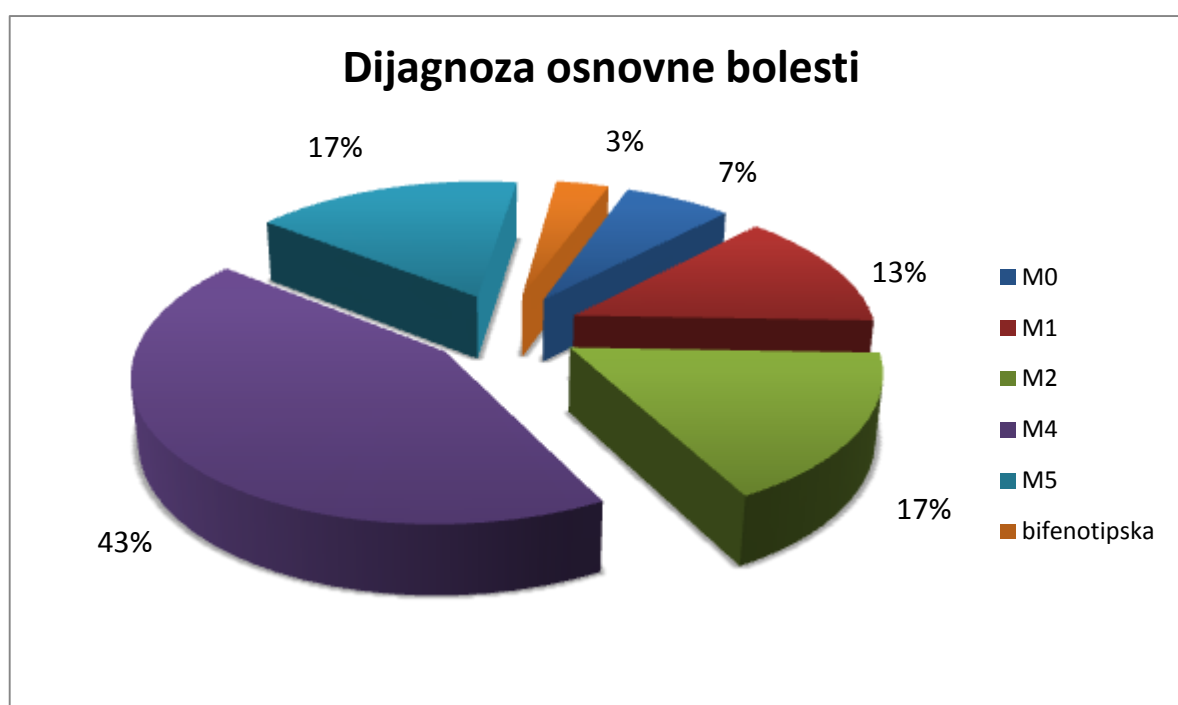
Prema polnoj strukturi, u istraživanju su predominirale osobe ženskog pola koje su činile ukupno 65 % svih ispitanika. Nije postojala statistički značajna razlika po polu između ispitivane i kontrolne grupe ($\chi^2 = 0.07$, $df = 1$, $p = 0.78$).

4.1.2. Karakteristike osnovne bolesti ispitivane grupe

4.1.2.1. Dijagnoza osnovne bolesti

Najviše, ukupno 13 bolesnika je imalo dijagnozu M4 tipa akutne mijeloblastne leukemije prema FAB klasifikaciji. Po pet ispitanika je imalo M2 i M5 tip, a četiri ispitanika je bilo sa dijagnozom M4 tipa akutne mijeloblastne leukemije po FAB klasifikaciji (Grafikon 1.).

Grafikon 1. Struktura ispitivane grupe prema dijagnozi osnovne bolesti.



Među ispitanicima nije bilo obolelih sa dijagnozom M3, M6 i M7 prema FAB klasifikaciji.

4.1.2.2. Broj leukocita na početku terapije

U cilju statističke obrade, ispitanici su prema broju leukocita na početku terapije bili podeljeni u tri grupe:

- 1. grupa - ispod $10 \times 10^9/L$,
- 2. grupa - od 10 do $50 \times 10^9/L$,

- 3. grupa - više od $50 \times 10^9/L$.

Grafikon 2. Broj leukocita kod ispitanika pre početka hemioterapije



Kao što je prikazano Grafikonom 2, od ukupnog broja ispitanika, manje od $10 \times 10^9/L$ je imalo 13 ispitanika, tj. 43.3 %. Od 10 do $50 \times 10^9/L$ leukocita je imalo 10 ispitanika (33.3 %), dok je najmanje, odnosno 7 ispitanika ili 23.3 % imalo broj leukocita iznad $50 \times 10^9/L$.

4.1.2.3. Procenat blasta

Procenat blasta u aspiratu kostne srži prilikom postavljanja dijagnoze osnovne bolesti se kretao od 20 do 95 %, sa srednjom vrednosti od 69 % blasta u kostnoj srži. Medijana je iznosila 77.5 %, a interkvartalni raspon 75.

4.1.2.4. Standardna citogenetska analiza aspirata kostne srži

Podaci nisu bili dostupni za tri ispitanika jer materijal tehnički nije zadovoljavao kriterijume za obradu. Kod ispitanika kod kojih je rezultat bio dostupan, većina je prema

kariogramu pripadala kategoriji intermedijernog rizika (24 ispitanika, odnosno 88.9 %) dok su tri ispitanika, odnosno 11.9 % imala visok rizik. Nije bilo ispitanika sa niskim rizikom prema nalazu kariograma.

4.1.2.5. Trajanje febrilne neutropenije

U cilju statističke obrade, bolesnici prema trajanju febrilne neutropenije bili podeljeni u dve grupe:

- 1. grupa – < 7 dana,
- 2. grupa - \geq 7 dana.

Kod većine ispitanika, 76.67 % odnosno 23 ispitanika febrilna neutropenija je trajala kraće od sedam dana, dok je kod 7 ispitanika (23.23 %) trajala 7 ili više dana.

4.2. Antropometrijska merenja

4.2.1. Telesna masa

Grupa bolesnika pre hemioterapije je u proseku imala 69 ± 14.73 kilograma, dok je kontrolna grupa gojaznih u proseku imala 124.54 ± 28.5 kilograma. Studentovim t - testom za nezavisne uzorke je ustanovljeno da je kontrolna grupa gojaznih bila statistička značajna teža u odnosu na grupu bolesnika pre hemioterapije ($t = - 9.48$, $p < 0.001$). Vrednost medijane u grupi bolesnika pre hemioterapije je bila 66.5 kilograma, interkvartilni raspon 62. Medijana telesne mase kontrolne grupe gojaznih je bila 123.15 kilograma, a interkvartilni raspon 101.5.

U grupi bolesnika sa febrilnoj neutropenijom je prosečna telesna masa iznosila 68.63 ± 14.45 kg. Studentovim t - testom za parove uzoraka nije ustanovljena statistički značajna razlika telesne mase u grupi bolesnika pre hemioterapije i u febrilnoj neutropeniji ($t = 1.4$, $p = 0.17$). Razlika telesne mase grupe bolesnika u febrilnoj neutropeniji i kontrolne grupe gojaznih je takođe bila statistički značajna ($t = 9.58$, $p < 0.001$).

4.2.2. Indeks telesne mase (BMI)

Indeks telesne mase u grupi bolesnika pre hemioterapije je iznosio $24.08 \pm 3.87 \text{ kg/m}^2$ i statistički je bio značajno manji u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($\bar{x} \pm \text{SD} = 41.62 \pm 9.17 \text{ kg/m}^2$) (Tabela 9.).

Tabela 9. Vrednosti BMI u grupi bolesnika pre hemioterapije i u kontrolnoj grupi gojaznih

Grupa	BMI (kg/m^2)			
	\bar{x}	SD	Min	Max
Grupa bolesnika pre hemioterapije (n=30)	24.08	3.87	16.58	29.62
Kontrolna grupa gojaznih (n=30)	41.62	9.17	30.4	63.7
Statistička značajnost (p)	0.000			

Medijana BMI u grupi bolesnika pre hemioterapije je bila 25.06 kg/m^2 , interkvartalni raspon 13.04 kg/m^2 .

Medijana BMI u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom je iznosila 24.95 kg/m^2 , a interkvartalni raspon 12.76 kg/m^2 .

Tabela 10. Vrednosti BMI u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom i kontrolnoj grupi gojaznih

Grupa	BMI (kg/m^2)			
	\bar{x}	SD	Min	Max
Grupa bolesnika sa FN (n=30)	23.94	3.75	16.86	29.63
Kontrolna grupa gojaznih (n=30)	41.62	9.17	30.4	63.7
Statistička značajnost (p)	0.000			

Prema podacima iz Tabele 10, poređenjem BMI grupe bolesnika sa febrilnom neutropenijom sa kontrolnom grupom gojaznih, Studentovim t - testom za nezavisne uzorke utvrđeno je da je kontrolna grupa gojaznih imala statistički značajno veće vrednosti BMI ($t = 9.76$, $p < 0.001$).

BMI u grupi bolesnika pre hemioterapije i u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom se nije statistički značajno razlikovao ($t = 1.39$, $p = 0.17$).

4.2.3. Obim struka

Srednja vrednost obima struka (OS) u grupi bolesnika pre hemioterapije je iznosila 79.25 cm, a medijana je bila nešto manja 78.75 cm (Tabela 11). Interkvartalni raspon je iznosio 48 cm.

U kontrolnoj grupi gojaznih medijana obim struka je iznosila 124 cm, a interkvartalni raspon 74.5 cm.

Tabela 11. Vrednosti obima struka u grupi bolesnika pre hemioterapije i kontrolne grupe gojaznih

Grupa	OS (cm)			
	\bar{x}	SD	Min	Max
Grupa bolesnika pre hemioterapije (n=30)	79.25	13.61	56	104
Kontrolna grupa gojaznih (n=30)	125.91	20.06	97.5	172
Statistička značajnost (p)	0.000			

Prema Studentovom t - testu za nezavisne uzorke, obim struka kontrolne grupe gojaznih je bio statistički značajno veći u odnosu na grupu bolesnika pre hemioterapije ($t = 10.54$, $p < 0.001$).

Vrednosti obima struka u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih su prikazane u Tabeli 12.

Prosečna vrednost obima struka u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom je takođe bila statistički značajno manja u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($t = 10.69$, $p < 0.001$).

Tabela 12. Vrednosti obima struka u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom i u kontrolnoj grupi gojaznih

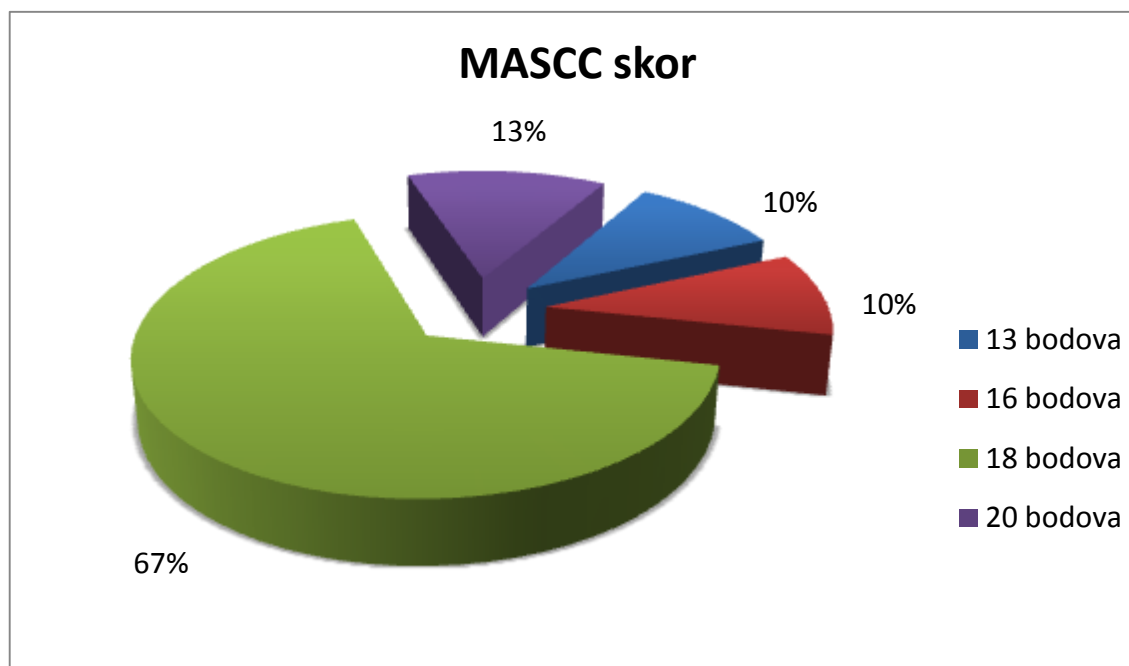
Grupa	OS (cm)			
	\bar{x}	SD	Min	Max
Grupa bolesnika sa FN (n=30)	79.05	13.18	55.5	104
Kontrolna grupa gojaznih (n=30)	125.91	20.06	97.5	172
Statistička značajnost (p)	0.000			

U fazi febrilne neutropenije, obim struka grupe bolesnika se smanjio u odnosu na period pre hemioterapije, ali razlika nije bila statistički značajna ($t = 0.87$, $p = 0.39$).

4.3. MASCC indeks rizika

U cilju procene rizika od razvoja komplikacija u febrilnoj neutropeniji, bolesnici sa febrilnom neutropenijom je izračunat MASCC skor.

Iz priloženog Grafikona 3, se vidi da nijedan bolesnik sa febrilnom neutropenijom nije bio niskorizičan za razvoj komplikacija febrilne neutropenije, a za većinu bolesnika (66.7 % odnosno 20 ispitanika) je MASCC indeks rizika iznosio 18.

Grafikon 3. Vrednosti MASCC indeksa rizika ispitanika

4.4. Procena insulinske senzitivnosti

Parametri insulinske senzitivnosti u grupi bolesnika pre hemioterapije i u kontrolnoj grupi gojaznih, kao i njihovo poređenje su prikazani u Tabeli 13.

Tabela 13. Vrednosti pokazatelja insulinske senzitivnosti u grupi bolesnika pre hemioterapije i u kontrolnoj grupi gojaznih

	Grupa bolesnika pre hemioterapije (n=30)				Kontrolna grupa gojaznih (n=30)				Statistička značajnost (p)
	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max	
Glikemija (mmol/L)	5.14	0.85	4.0	7.7	4.99	1.01	3.7	9.4	0.55
Insulin (mIU/L)	10.14	6.1	1.2	26.1	19.31	10.82	5.7	48.5	0.00015
HOMA – IR	2.33	1.64	0.41	7.22	4.31	2.6	1.21	11.23	0.0008

Tabela 13. prikazuje da nije postojala statistički značajna razlika glikemije našte u grupi bolesnika pre hemioterapije u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($t = -0.59$, $p = 0.55$). Međutim, kontrolna grupa gojaznih je imala statistički značajno više vrednosti insulinemije našte ($t = 4.04$, $p = 0.00015$). Prema srednjoj vrednosti HOMA - IR indeksa, u grupi bolesnika pre hemioterapije insulinska senzitivnost je bila očuvana ($\bar{x} = 2.33 \pm 1.64$), dok je ona bila prisutna u kontrolnoj grupi gojaznih ($\bar{x} = 4.31 \pm 2.6$). Studentovim t - testom za nezavisne uzorke je utvrđena statistički značajna razlika između grupe bolesnika pre hemioterapije u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($t = 3.53$, $p = 0.0008$).

Razvoj akutne inflamacije u vidu febrilne neutropenije u grupi bolesnika doveo je do promena vrednosti pokazatelja insulinske senzitivnosti koje su prikazane u Tabeli 14.

Tabela 14. Vrednosti pokazatelja insulinske senzitivnosti u grupi bolesnika pre hemioterapije i u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom

	Grupa bolesnika pre hemioterapije (n=30)				Grupa bolesnika sa FN (n=30)				Statistička značajnost (p)
	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max	
Glikemija (mmol/L)	5.14	0.85	4.0	7.7	5.96	0.85	4.4	9.9	0.0025
Insulin (mIU/L)	10.14	6.1	1.2	26.1	15.96	16.54	1.5	70.4	0.025
HOMA - IR	2.33	1.64	0.41	7.22	4.31	6.4	0.49	28.47	0.021

Prema podacima iz Tabele 15, u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom je došlo do porasta glikemije našte (5.96 ± 0.85 mmol/L) i nastala razlika u odnosu na grupu bolesnika pre hemioterapije je Studentovim t - testom za parne uzorke bila statistički značajna ($t = -3.21$, $p = 0.0025$). Slične promene, odnosno statistički značajan porast insulinemije našte je zabeležen po nastanku akutne inflamacije u vidu febrilne neutropenije ($t = -2.35$, $p = 0.025$). Prema prosečnoj vrednosti HOMA - IR, grupa bolesnika sa febrilnom neutropenijom je razvila insulinsku rezistenciju ($\bar{x} = 4.31$). Razlika u odnosu na vrednost HOMA - IR u grupi bolesnika pre hemioterapije je bila statistički značajna ($t = -2.43$, $p = 0.021$).

Tabela 15. Novonastale promene pokazatelja insulinske senzitivnosti u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih

	Grupa bolesnika sa FN (n=30)				Kontrolna grupa gojaznih (n=30)				Statistička značajnost (p)
	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max	
Glikemija (mmol/L)	5.96	0.85	4.4	9.9	4.99	1.01	3.7	9.4	0.002
Insulin (mIU/L)	15.96	16.54	1.5	70.4	19.31	10.82	5.7	48.5	0.35
HOMA – IR	4.31	6.4	0.49	28.47	4.31	2.6	1.21	11.23	0.70

Poređenjem grupe bolesnika sa febrilnom neutropenijom sa kontrolnom grupom gojaznih, Studentov t - test za nezavisne uzorke je pokazao da je glikemija našte u grupi bolesnika sa FN statistički značajno viša nego glikemija našte u kontrolnoj grupi gojaznih ($t = -3.21$, $p = 0.002$). Insulinemija je i dalje bila viša u kontrolnoj grupi gojaznih, ali statistički značajna razlika koja je postojala u odnosu na vrednosti u grupi bolesnika pre hemioterapije više nije postojala ($t = 0.92$, $p = 0.35$). HOMA - IR indeks ispitanika se izjednačio sa vrednosti u kontrolnoj grupi gojaznih što dovodi do zaključka da je akutna inflamacija dovela do promena insulinske senzitivnosti kakve su prisutne u gojaznih osoba.

S obzirom na nepostojanje konsenzusa autora po pitanju “cut off” vrednosti glikemije za hiperglikemiju u akutnim stanjima, hiperglikemijom smo u našem ispitivanju definisali kao vrednost glikemije našte ≥ 5.6 mmol/L. Posmatrali smo ranu hiperglikemiju, odnosno hiperglikemiju registrovanu pre početka hemioterapije i kasnu ili stres hiperglikemiju, tj. hiperglikemiju registrovanu u febrilnoj neutropeniji.

Prema ovim kriterijumima ranu hiperglikemiju je imalo 7 odnosno 23.3 % ispitanika. U febrilnoj neutropeniji, stres hiperglikemija je bila prisutna u 18 ispitanika, odnosno 60 %.

4.5. Pokazatelji metaboličkog statusa

Tabela 16. Pokazatelji metaboličkog statusa u grupi bolesnika pre hemioterapije i kontrolnoj grupi gojaznih

	Grupa bolesnika pre hemioterapije (n=30)				Kontrolna grupa gojaznih (n=30)				Statistička značajnost (p)
	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max	
Ukupni holesterol (mmol/L)	4.01	0.97	2.42	5.85	5.39	1.30	3.51	9.47	0.000018
HDL - holesterol (mmol/L)	0.85	0.27	0.21	1.4	1.06	0.24	0.56	1.7	0.0022
LDL - holesterol (mmol/L)	2.39	0.79	0.91	3.97	3.66	1.08	2.06	7.2	0.000003
Trigliceridi (mmol/L)	1.53	0.92	0.53	3.95	1.47	0.75	0.41	3.22	0.78
apoA - I (g/L)	0.97	0.22	0.24	1.31	1.17	0.17	0.71	1.6	0.0002
Lp(a) (g/L)	0.16	0.28	0.01	1.31	0.21	0.24	0.01	0.95	0.41
Glikemija (mmol/L)	5.14	0.85	4.0	7.7	4.99	1.01	3.7	9.4	0.55

Uvidom u podatke prikazane u Tabeli 16, prosečna vrednost ukupnog holesterola je bila statistički značajno viša u kontrolnoj grupi gojaznih u odnosu na grupu bolesnika pre hemioterapije ($t = 4.67$, $p = 0.000018$). Ispitanici u obe grupe su imali hipoHDL holesterolemiju, a prosečna vrednost HDL - holesterola je Studentovim t - testom za nezavisne uzorke bila statistički značajno niža u grupi bolesnika pre hemioterapije ($t = 3.19$, $p = 0.0022$). Statistički značajno niže vrednosti LDL - holesterola su bile prisutne u grupi bolesnika pre hemioterapije u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($t = 5.17$, $p = 0.000003$). Grupe su bile slične prema vrednostima triglicerida ($t = -0.28$, $p = 0.78$). Kao i HDL holesterol, apoA - I kao njegov glavni apoprotein, je bio statistički značajno niži u grupi bolesnika pre hemioterapije u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($t = 3.95$, $p = 0.0002$). Grupa bolesnika pre hemioterapije i kontrolna

grupa gojaznih se nisu statistički značajno razlikovale u odnosu na vrednost Lp(a) ($t = 0.83$, $p = 0.41$). Glikemija našte je opisana u odeljku 4.4.

Tabela 17. Promene vrednosti pokazatelja metaboličkog statusa u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom u odnosu na vrednosti u grupi bolesnika pre hemioterapije

	Grupa bolesnika pre hemioterapije (n=30)				Grupa bolesnika sa FN (n=30)				Statistička značajnost (p)
	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max	
Ukupni holesterol (mmol/L)	4.01	0.97	2.42	5.85	3.37	0.99	1.74	5.34	0.0012
HDL - holesterol (mmol/L)	0.85	0.27	0.21	1.4	0.83	0.26	0.41	1.48	0.71
LDL - holesterol (mmol/L)	2.39	0.79	0.91	3.97	1.86	0.85	0.36	3.5	0.0013
Trigliceridi (mmol/L)	1.53	0.92	0.53	3.95	1.26	1.14	0.53	5.9	0.31
apoA - I (g/L)	0.97	0.22	0.24	1.31	0.88	0.23	0.354	1.244	0.03
Lp(a) (g/L)	0.16	0.28	0.01	1.31	0.14	0.21	0.013	0.88	0.49
Glikemija (mmol/L)	5.14	0.85	4.0	7.7	5.96	0.85	4.4	9.9	0.0025

U grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom je došlo do statistički značajnog sniženja vrednosti ukupnog holesterola ($t = 3.59$, $p = 0.0012$) u odnosu na grupu bolesnika pre hemioterapije (Tabela 17). Sniženje ukupnog holesterola se dogodila dominantno na račun sniženja LDL - holesterola čija je prosečna vrednost statistički značajno niža u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom ($t = 3.56$, $p = 0.0013$). S druge strane, vrednost HDL - holesterola se takođe snizila u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom, ali ova razlika nije bila statistički značajna ($t = 0.38$, $p = 0.71$). ApoA - I, kao sastavni deo HDL čestice je bio niži u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom u odnosu na grupu bolesnika pre hemioterapije. Ova

razlika je Studentovim t - testom za parne uzorke bila statistički značajna ($t = 2.27$, $p = 0.03$). Vrednosti triglicerida se nisu statistički značajno razlikovale u grupi bolesnika pre hemioterapije i u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom ($t = 1.04$, $p = 0.31$). Vrednosti Lp(a) su bile nešto niže u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom, ali nije bilo statistički značajne razlike ($t = 0.69$, $p = 0.49$).

Tabela 18. Promene vrednosti pokazatelja metaboličkog statusa u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih

	Grupa bolesnika sa FN (n=30)				Kontrolna grupa gojaznih (n=30)				Statistička značajnost (p)
	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max	
Ukupni holesterol (mmol/L)	3.37	0.99	1.74	5.34	5.39	1.30	3.51	9.47	0.000
HDL – holesterol (mmol/L)	0.83	0.26	0.41	1.48	1.06	0.24	0.56	1.7	0.0006
LDL – holesterol (mmol/L)	1.86	0.85	0.36	3.5	3.66	1.08	2.06	7.2	0.000
Trigliceridi (mmol/L)	1.26	1.14	0.53	5.9	1.47	0.75	0.41	3.22	0.41
apoA - I (g/L)	0.88	0.23	0.354	1.244	1.17	0.17	0.71	1.6	0.000
Lp(a) (g/L)	0.14	0.21	0.013	0.88	0.21	0.24	0.01	0.95	0.21
Glikemija (mmol/L)	5.96	0.85	4.4	9.9	4.99	1.01	3.7	9.4	0.002

Ukupni holesterol, čija je vrednosti u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih bila statistički značajno niža u grupi bolesnika pre hemioterapije, se u febrilnoj neutropeniji snizio, te je poređenjem njegove vrednosti u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom sa kontrolnom grupom gojaznih, ova razlika statistički još značajnija ($t = 6.76$, $p < 0.001$). Statistički značajno niže vrednosti u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom u odnosu na kontrolnu grupu

gojaznih su evidentirane za obe posmatrane frakcije holesterola – HDL ($t = 3.63$, $p = 0.0006$) i LDL - holesterol ($t = 7.17$, $p < 0.001$). Međutim, statistička značajnost je veća za vrednosti LDL - holesterola. Statistički značajno niže vrednosti apoA - I su bile u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($t = 5.69$, $p < 0.001$) što je u skladu sa vrednostima HDL - holesterola u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom. Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima triglicerida, iako je njihova prosečna vrednost viša u kontrolnoj grupi gojaznih ($t = 0.83$, $p = 0.41$). Vrednost Lp(a) je bila niža u u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom, ali nije bilo statistički značajne razlike među grupama ($t = 1.28$, $p = 0.21$).

4.6. Adiponektin

Tabela 19. Vrednosti serumskog adiponektina u grupi bolesnika pre hemioterapije i u kontrolnoj grupi gojaznih

Grupa	Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$)			
	\bar{x}	SD	Min	Max
Grupa bolesnika pre hemioterapije (n=30)	25.57	37.86	3.47	199.11
Kontrolna grupa gojaznih (n=30)	1.23	0.27	0.84	1.89
Statistička značajnost (p)	0.00084			

Prosečna vrednost serumskog adiponektina u grupi bolesnika pre hemioterapije je iznosila $25.57 \pm 37.86 \mu\text{g/mL}$ što je bilo statistički značajno više nego u kontrolnoj grupi gojaznih ($t = 3.52$, $p = 0.00084$) (Tabela 19). Medijana vrednosti adiponektina u serumu u grupi bolesnika pre hemioterapije je iznosila $14.13 \mu\text{g/mL}$, a interkvartilni raspon $195.64 \mu\text{g/mL}$. U kontrolnoj grupi gojaznih, medijana je iznosila $1.23 \mu\text{g/mL}$, a interkvartilni raspon $1.05 \mu\text{g/mL}$.

Tabela 20. Vrednosti serumskog adiponektina u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom i u kontrolnoj grupi gojaznih

Grupa	Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$)			
	\bar{x}	SD	Min	Max
Grupa bolesnika sa FN (n=30)	25.29	27.38	5.24	111.06
Kontrolna grupa gojaznih (n=30)	1.23	0.27	0.84	1.89
Statistička značajnost (p)	0.000011			

U grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom je prosečna vrednost serumskog adiponektina statistički značajno viša u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($t = - 4.81$, $p = 0.000011$) (Tabela 20).

Tabela 21. Vrednosti serumskog adiponektina u ispitivanoj grupi pre hemioterapije i u febrilnoj neutropeniji

Grupa	Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$)			
	\bar{x}	SD	Min	Max
Grupa bolesnika pre hemioterapije (n=30)	25.57	37.86	3.47	199.11
Grupa bolesnika sa FN (n=30)	25.29	27.38	5.24	111.06
Statistička značajnost (p)	0.96			

U febrilnoj neutropeniji je došlo do blagog sniženja prosečne vrednosti serumskog adiponektina u odnosu na vrednost pre hemioterapije, ali ova razlika nije bila statistički značajna ($t = 0.051$, $p = 0.96$) (Tabela 21).

4.7. Uticaj pokazatelja na težinu, tok i ishod inflamacije

4.7.1. Uticaj pokazatelja na težinu inflamacije

Težinu inflamacije procenjivali smo putem vrednosti parametara inflamacije CRP-a i fibrinogena.

Tabela 22. Vrednosti inflamatornih markera u grupi bolesnika pre hemioterapije i njihovo poređenje sa kontrolnom grupom gojaznih

	Grupa bolesnika pre hemioterapije (n=30)				Kontrolna grupa gojaznih (n=30)				Statistička značajnost (p)
	\bar{x}	SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max	
CRP (mg/L)	34.77	44.1	0.2	190.2	8.09	7.22	0.1	23.2	0.001
Fibrinogen (g/L)	3.76	1.31	1.02	7.63	3.77	0.77	2.38	5.51	0.97

Podaci iz Tabele 22. pokazuju da je Studentovim t - testom nezavisnih uzoraka, CRP bio statistički značajno veći u grupi bolesnika pre hemioterapije u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($t = - 3.26$, $p = 0.001$). Nije bilo statistički značajne razlike u vrednosti fibrinogena u grupi bolesnika pre hemioterapije u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($t = 0.03$, $p = 0.97$).

Vrednosti inflamatornih markera u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom i njihovo poređenje sa kontrolnom grupom gojaznih je prikazano u Tabeli 23. Uvidom u odatke iz tabele, u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom je CRP bio statistički značajno viši u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($t = - 7.23$, $p < 0.001$). Vrednosti fibrinogena su takođe bile statistički značajno više u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($t = - 3.88$, $p = 0.0002$).

Tabela 23. Vrednosti inflamatornih markera u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom i u kontrolnoj grupi gojaznih

	Grupa bolesnika sa FN (n=30)				Kontrolna grupa gojaznih (n=30)				Statistička značajnost (p)
		SD	Min	Max	\bar{x}	SD	Min	Max	
CRP (mg/L)	137.46	44.1	97.7	336.9	8.09	7.22	0.1	23.2	0.000
Fibrinogen (g/L)	5.46	2.25	2.46	10.81	3.77	0.77	2.38	5.51	0.0002

Poređenjem vrednosti CRP u ispitivanoj grupi pre hemioterapije u odnosu na vrednosti u febrilnoj neutropeniji, Studentovim t - testom za parne uzorke zabeležene su statistički značajno više vrednosti CRP u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom ($t = - 7.19$, $p < 0.001$). Fibrinogen je takođe bio statistički značajno viši u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom u odnosu na grupu bolesnika pre hemioterapije ($t = - 5.21$, $p = 0.000014$).

Odnos pojedinih parametara prema težini inflamacije je procenjen izračunavanjem Pearsonovog koeficijenta korelacije 40 (Tabela 24.).

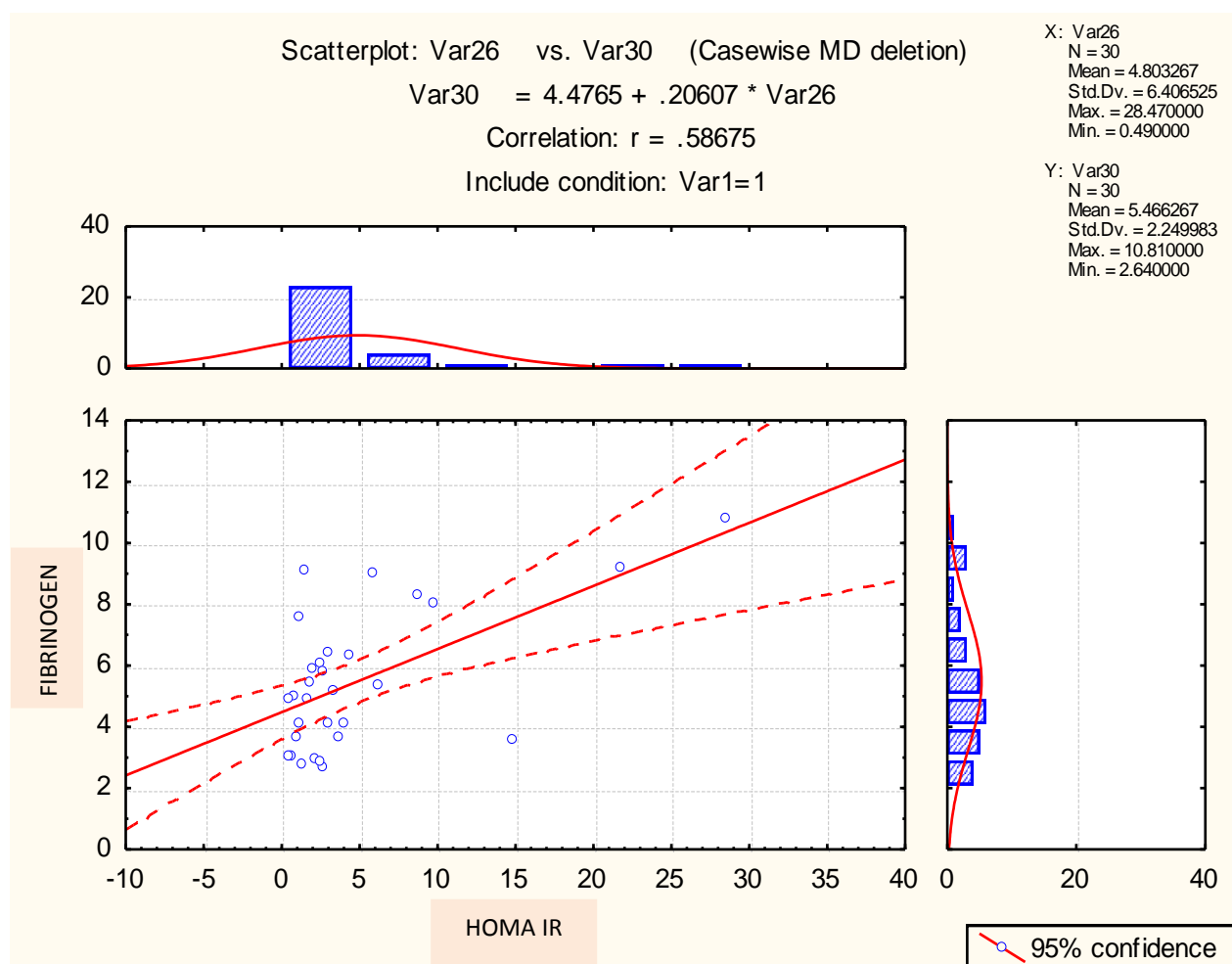
Tabela 24. Koeficijent korelacije između parametara insulinske senzitivnosti, metaboličkog statusa i adiponektina u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom i parametara inflamacije

Pokazatelji u febrilnoj neutropeniji	Pearsonova korelacija (r)	
	CRP (mg/L)	Fibrinogen (g/L)
HOMA – IR	0.12	0.59*
Ukupni holesterol (mmol/L)	-0.14	-0.31
HDL – holesterol (mmol/L)	-0.07	0.11
LDL – holesterol (mmol/L)	-0.05	-0.24
Trigliceridi (mmol/L)	-0.19	-0.22
apoA - I (g/L)	-0.37*	-0.25
Lp(a) (g/L)	-0.16	-0.17
Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$)	-0.07	-0.13

* Statistički značajna korelacija

Tabela 24. pokazuje da između je HOMA - IR indeksa u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom i vrednosti fibrinogena u febrilnoj neutropeniji postojala je statistički značajna pozitivna korelacija (Grafikon 4.).

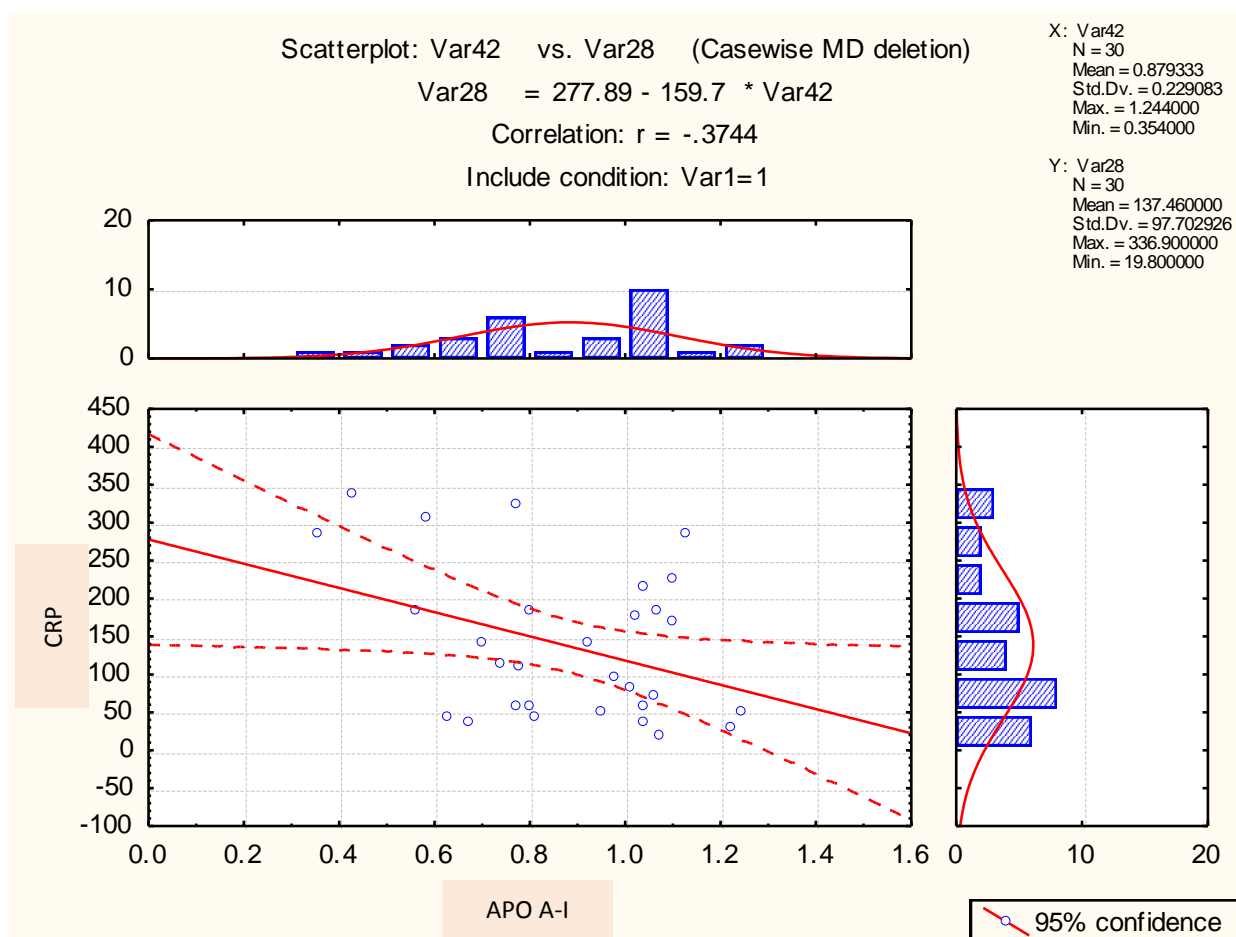
Grafikon 4. Korelacija vrednosti HOMA - IR i fibrinogena u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom



Odnosno, visokoj vrednosti HOMA - IR indeksa odgovarala je visoka vrednost fibrinogena.

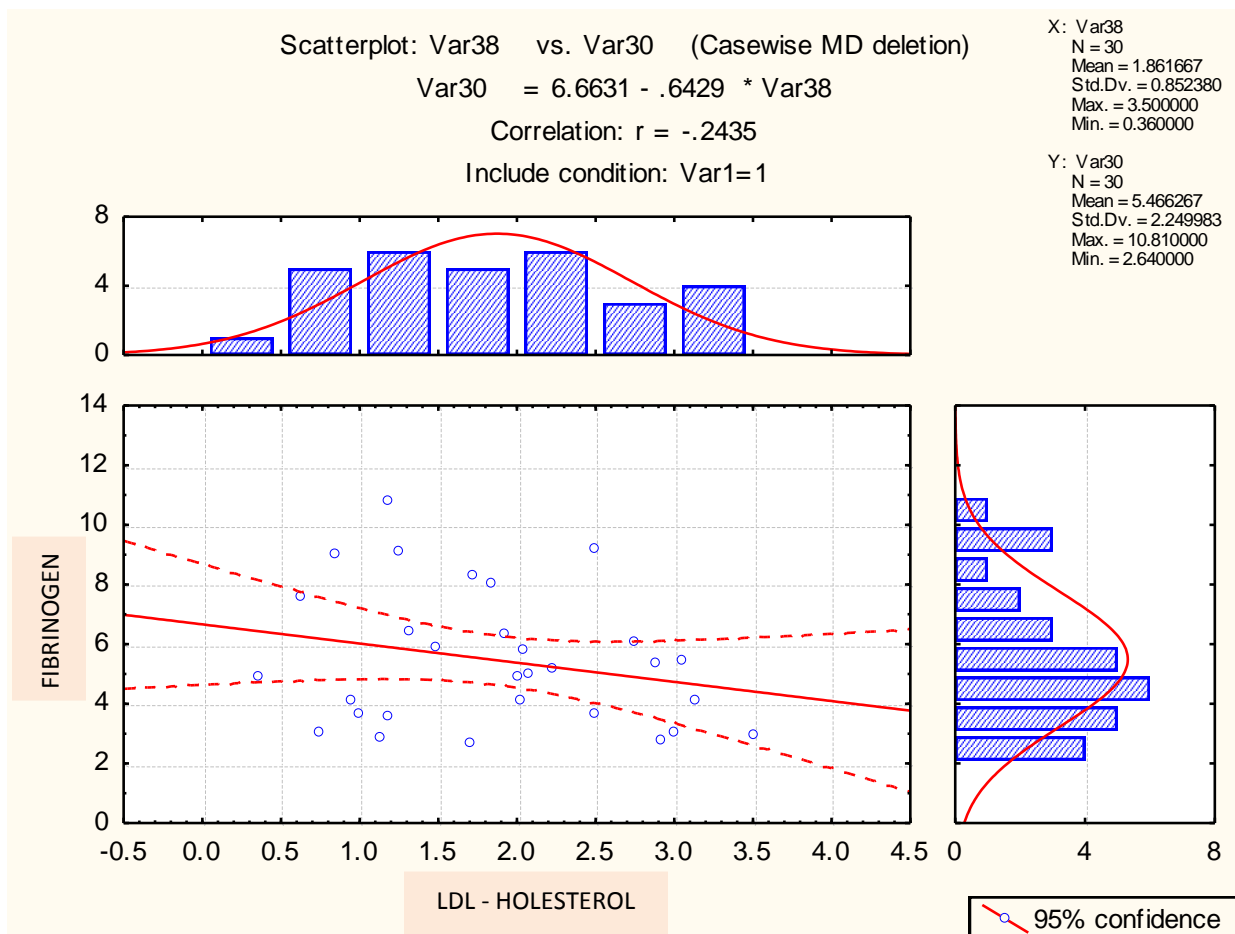
Takođe, statistički značajna, ali negativna korelacija je postojala između vrednosti apoA - I i CRP-a u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom. Znači, što je inflamacija bila jače izražena, apoA - I u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom je imao nižu vrednost (Grafikon 5).

Grafikon 5. Korelacija vrednosti apoA - I i CRP u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom



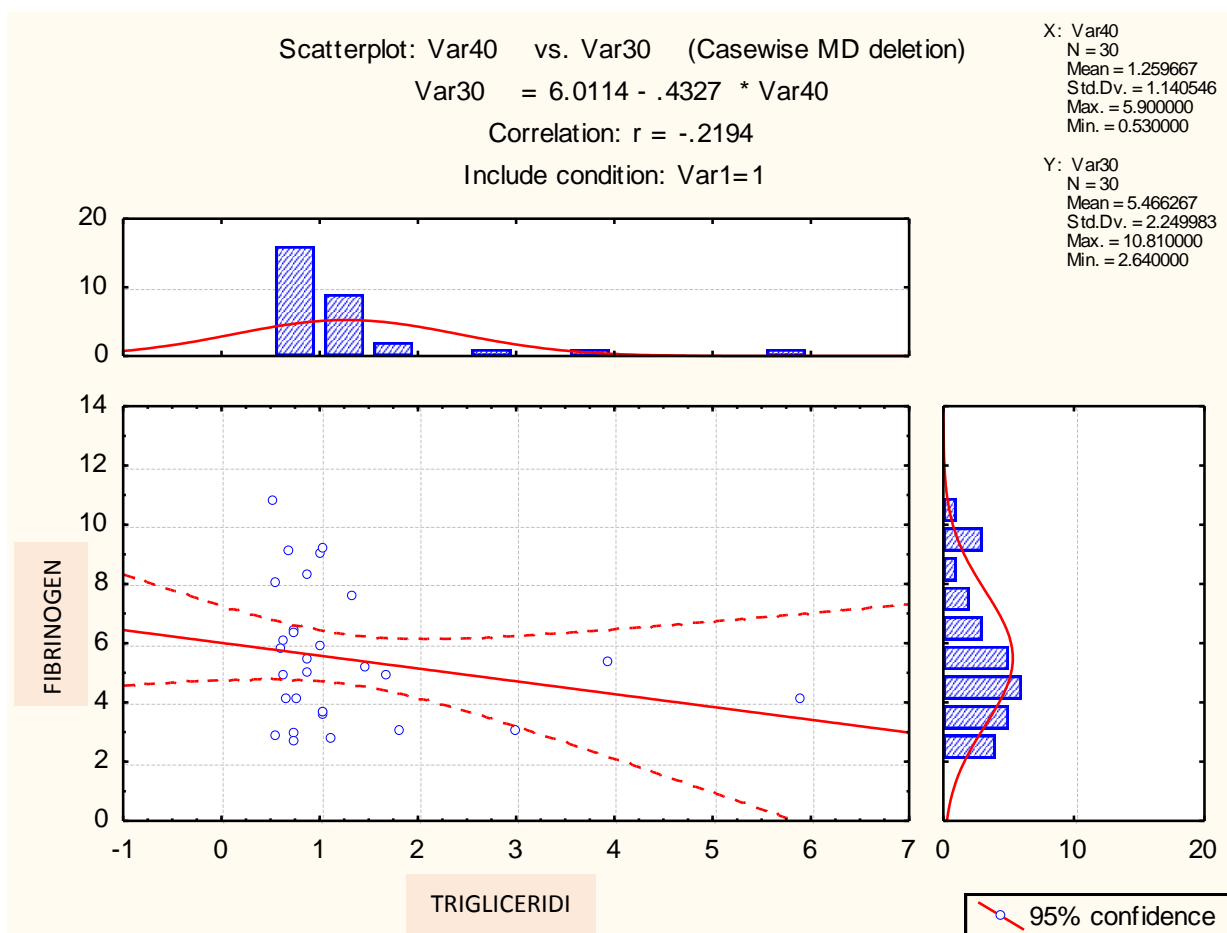
U ostalih pokazatelja prikaznih u Tabeli 24. (ukupni holesterol, HDL – holesterol, LDL – holesterol, trigliceridi, apoA – I, Lp(a) I adiponektin) nije bilo statistički značajne korelacije sa vrednostima parametara inflamacije. Ipak, parametri čiji je Pearsonov koeficijent korelacije 40 bio između 0.2 i 0.25 su bili na granici statističke značajnosti.

Grafikon 6. Korelacija vrednosti LDL holesterola i fibrinogena u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom



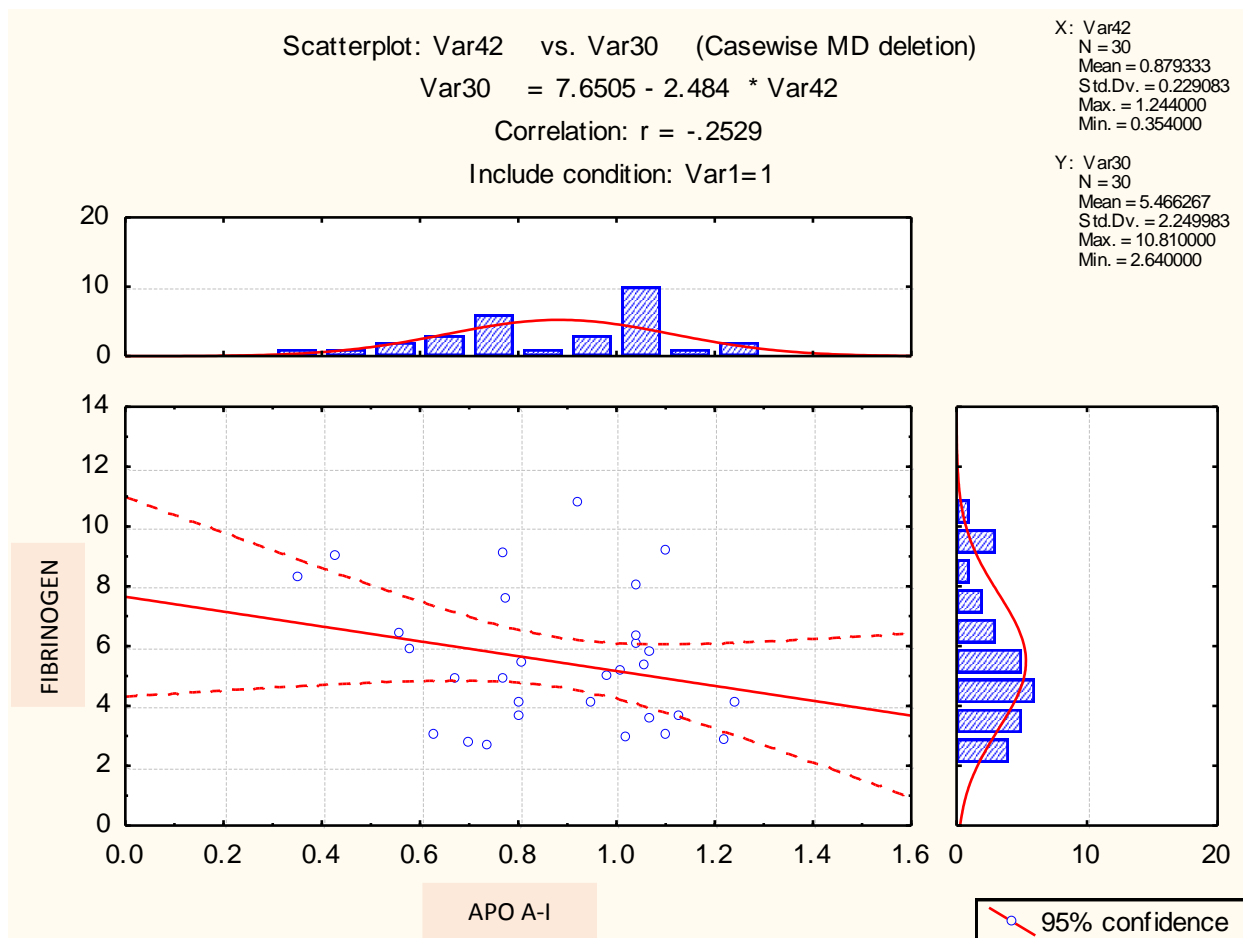
Uvidom u Tabelu 24. i Grafikon 6, a možemo reći da je između LDL - holesterola u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom i fibrinogena postojala negativna korelacija koja je bila na granici statističke značajnosti.

Grafikon 7. Korelacija vrednosti triglicerida i fibrinogena u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom



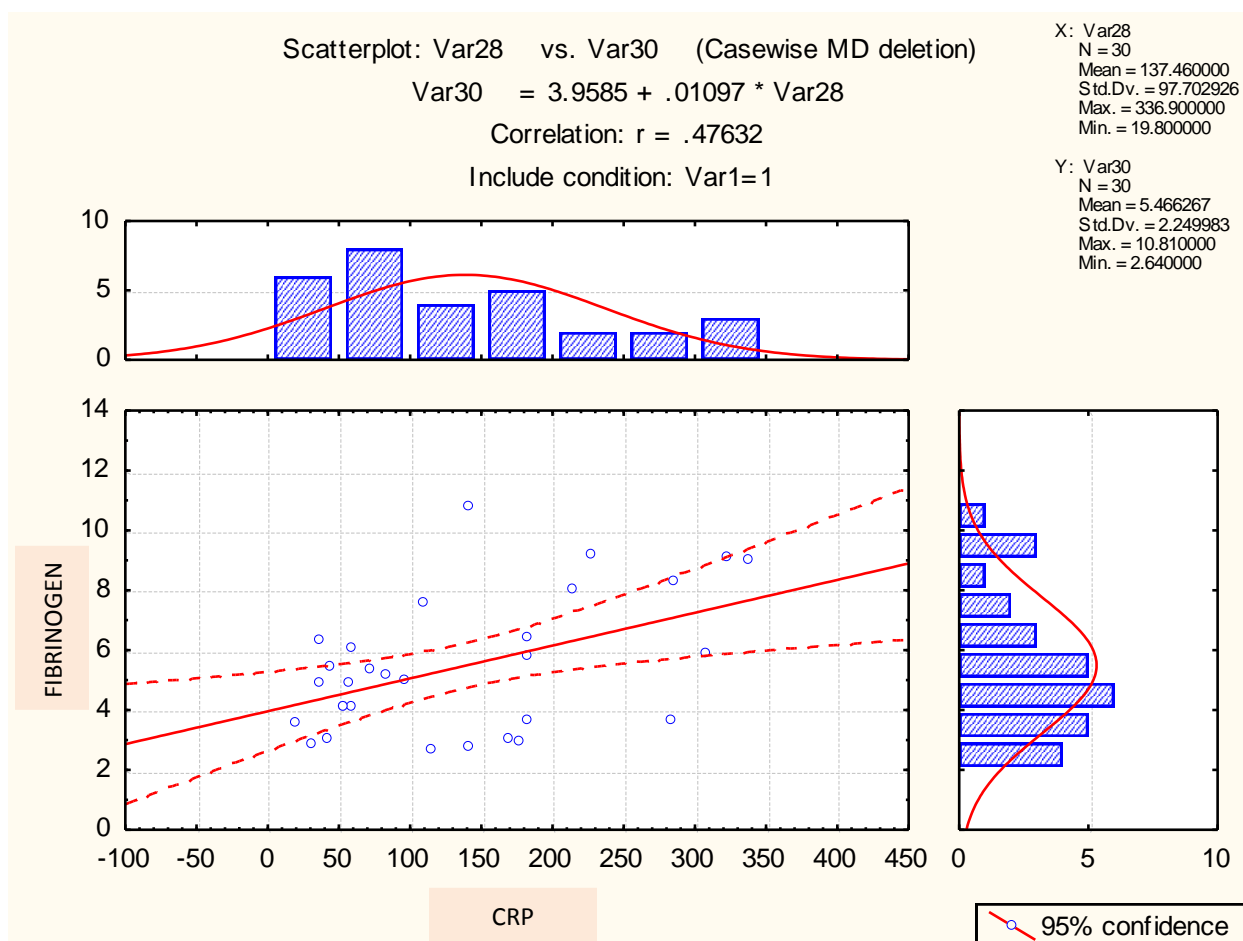
Takođe, vrednosti trigliceridi u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom su negativno korelirale sa vrednostima fibrinogena ($r = -0.22$) (Grafikon 7.). Statistička značajnost ove korelacije je bila granična.

Grafikon 8. Korelacija vrednosti apoA - I i fibrinogena u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom



Vrednosti apoA - I u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom su negativno korelirale sa fibrinogenom, sa graničnom statističkom značajnošću ($r = -0.25$) (Grafikon 8.).

Grafikon 9. Korelacija vrednosti CRP i fibrinogena u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom



Vrednosti parametara inflamacije u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom, CRP i fibrinogena, su međusobno bile u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji ($r = 0.47$).

4.7.2. Uticaj pokazatelja na tok inflamacije

Ispitanicima su po postavljanju dijagnoze febrilne neutropenije izvađene hemokulture, urinokultura, bris guše i nosa, ostavljen je uzorak sputum i stolice za koprokulturu. Na osnovu

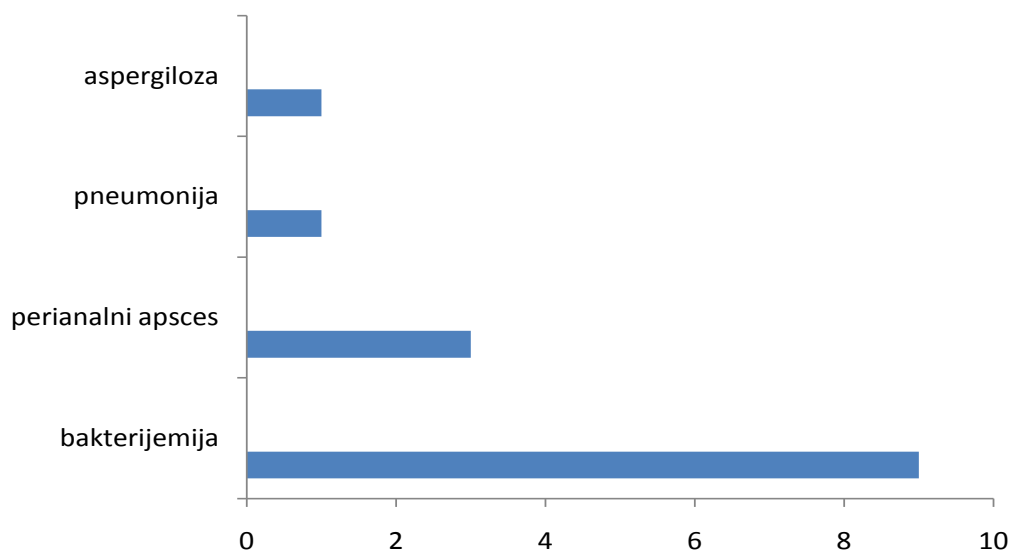
kliničkog pregleda, po potrebi je načinjena dopunska radiološka dijagnostika. Ukoliko je bilo moguće, sprovedenim dijagnostičkim procedurama identifikovano je ishodište infekcije.

Uzimajući u obzir kriterijum da li je urađenim laboratorijskim analizama ustanovljeno postojanje ishodišta infekcije i eventualno uzročnika, ispitanici su klasifikovani u dve grupe:

- Ispitanici sa nepoznatim ishodištem infekcije tj. nekomplikovanim tokom FN – ispitanici kod kojih kliničkim pregledom, radiološkim i mikrobiološkim pretragama nije pronađeno ishodište infekcije
- Ispitanici sa dijagnostikovanom infekcijom tj. komplikovanim tokom FN – ispitanici kod kojih je kliničkim pregledom, radiološkim i mikrobiološkim pretragama pronađeno ishodište infekcije.

U grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom, kod 14 ispitanika tj. 46.7 % je ustanovljeno ishodište infekcije, dok je 16 ispitanika odnosno 53.3 % bilo bez poznatog ishodišta. Među infekcijama, više od 62 % su činile bakterijemije (Grafikon 10.).

Grafikon 10. Raspodela prema ishodištu infekcije u grupi bolesnika sa FN



Prema vrednostima MASCC indeksa rizika, nije bilo niskorizičnih ispitanika za razvoj komplikacija FN. Iako je prosečna vrednost MASCC skora bila niža u ispitanika kojima je izdijagnostikovana infekcija u odnosu na one koji su vođeni kao FN ($\bar{x} = 17.14$ vs. $\bar{x} = 17.94$), Studentovim t - testom nije bilo statistički značajne razlike među grupama ($t = 1.19$, $p = 0.24$).

4.7.2.1. Antropometrijski pokazatelji

Studentovim t - testom nije utvrđena statistički značajna razlika BMI u grupi bolesnika pre hemioterapije u odnosu na tok febrilne neutropenije ($\bar{x} = 24.19$ kg/m² u ispitanika sa nekomplikovanim tokom vs. $\bar{x} = 23.95$ kg/m² u ispitanika sa komplikovanim tokom FN, $t = 0.17$, $p = 0.86$). BMI u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom se nije statistički značajno razlikovao u ispitanika sa nekomplikovanim u odnosu na ispitanike sa komplikovanim tokom FN ($\bar{x} = 24.05$ kg/m² u ispitanika sa nekomplikovanim tokom vs. $\bar{x} = 23.83$ kg/m² u ispitanika sa komplikovanim tokom FN, $t = 0.15$, $p = 0.87$).

4.7.2.2. Pokazatelji insulinske senzitivnosti

Tabela 25. Uticaj pokazatelja insulinske senzitivnosti u grupi bolesnika pre hemioterapije na tok inflamacije

Pokazatelji pre hemioterapije	Nekomplikovan to FN (\bar{x})	Komplikovan tok FN (\bar{x})	Statistička značajnost (p)
Glikemija (mmol/L)	5.2187	5.05	0.59
Insulin (mIU/L)	7.8375	12.7714	0.024
HOMA – IR	1.8125	2.9286	0.062

Prosečna vrednost insulinemije našte u grupi bolesnika pre hemioterapije je bila statistički značajno viša u ispitanika koji su imali komplikovan tok febrilne neutropenije u odnosu na ispitanike sa nekomplikovanim tokom febrilne neutropenije ($t = - 2.38$, $p = 0.024$).

Kao što se može videti iz podataka navedenih u Tabeli 25, prema vrednostima HOMA - IR, ispitanici sa kasnijim komplikovanim tokom febrilne neutropenije su imali insulinsku rezistenciju već pre početka hemioterapije dok su ispitanici sa nekomplikovanim tokom FN imali normalnu insulinsku senzitivnost prema vrednostima HOMA - IR. Razlika u vrednostima HOMA - IR je bila blizu granice statističke značajnosti ($t = - 1.94$, $p = 0.062$).

Tabela 26. Uticaj pokazatelja insulinske senzitivnosti u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom na tok inflamacije

Pokazatelji u FN	Nekomplikovan to FN (\bar{x})	Komplikovan tok FN (\bar{x})	Statistička značajnost (p)
Glikemija (mmol/L)	5.7062	6.2642	0.24
Insulin (mIU/L)	10.8688	21.7851	0.07
HOMA – IR	3.18	6.6584	0.14

Studentovim t - testom, prosečna vrednost glikemije je bila viša u ispitanika sa komplikovanim tokom FN, ali nije bilo statistički značajne razlike ($t = - 1.17$, $p = 0.24$). Prosečna vrednost insulinemije našte u grupi bolesnika sa FN, Studentovim t - testom nije bila statistički značajno viša u ispitanika koji su imali komplikovan tok febrilne neutropenije ($t = - 1.88$, $p = 0.07$). Takođe, iako viših vrednosti HOMA - IR u febrilnoj neutropeniji, ispitanici sa kasnijim komplikovanim tokom febrilne neutropenije se nisu statistički značajno razlikovali od ispitanika sa nekomplikovanim tokom FN u odnosu na ovaj pokazatelj ($t = - 1.51$, $p = 0.14$).

4.7.2.3. *Pokazatelji metaboličkog statusa*

Prema podacima iz Tabele 27, koja pokazuje uticaj vrednosti pokazatelja metaboličkog statusa u grupi bolesnika pre hemioterapije na tok inflamacije, se vidi da su ispitanici sa višim prosečnim vrednostima ukupnog holesterola kasnije imali nekomplikovan tok FN, ali da razlika nije bila statistički značajna ($t = 1.19$, $p = 0.24$). Takođe, nije bilo statistički značajne razlike u

odnosu na vrednosti LDL - holesterola ($t = - 0.88$, $p = 0.17$), triglicerida ($t = 1.81$, $p = 0.08$) i Lp(a) u odnosu na tok inflamacije ($t = 1.69$, $p = 0.1$).

Ispitanici sa nekomplikovanim tokom febrilne neutropenije su pre hemioterapije imali niže vrednosti HDL - holesterola i apoA - I u odnosu na ispitanike sa komplikovanim tokom FN. Razlika u pogledu prosečnih vrednosti HDL - holesterola je bila statistički značajna ($t = - 2.87$, $p = 0.007$), dok se ispitanici nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na vrednosti apoA - I ($t = - 1.85$, $p = 0.07$).

Tabela 27. Uticaj pokazatelja metaboličkog statusa pre hemioterapije na tok inflamacije

Pokazatelji pre hemioterapije	Nekomplikovan tok FN (\bar{x})	Komplikovan tok FN (\bar{x})	Statistička značajnost (p)
Ukupni holesterol (mmol/L)	4.2	3.78	0.24
HDL - holesterol (mmol/L)	0.73	0.99	0.007
LDL - holesterol (mmol/L)	2.5856	2.1864	0.17
Trigliceridi (mmol/L)	1.8019	1.2143	0.08
apoA - I (g/L)	0.9035	1.0506	0.07
Lp(a) (g/L)	0.2346	0.0666	0.1
Glikemija (mmol/L)	5.2187	5.05	0.59

Prema podacima iz Tabele 28, ispitanici sa komplikovanim tokom FN su imali niže vrednosti ukupnog holesterola, LDL - holesterola, triglicerida i Lp(a) u FN u odnosu na ispitanike sa nekomplikovanim tokom FN. Ni za jedan od navedenih pokazatelja nije postojala statistički značajna razlika. Iako više vrednosti u ispitanika sa komplikovanim tokom, nije bilo

statistički značajne razlike u vrednostima HDL - holesterola i apoA - I u odnosu na ispitanike sa nekomplikovanim tokom FN ($t = - 0.88$, $p = 0.38$ vs. $t = - 0.06$, $p = 0.94$).

Tabela 28. Uticaj pokazatelja metaboličkog statusa u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom na tok inflamacije

Pokazatelji u FN	Nekomplikovan tok FN (\bar{x})	Komplikovan tok FN (\bar{x})	Statistička značajnost (p)
Ukupni holesterol (mmol/L)	3.5244	3.1929	0.37
HDL – holesterol (mmol/L)	0.7956	0.8786	0.38
LDL - holesterol (mmol/L)	2.0175	1.6836	0.29
Trigliceridi (mmol/L)	1.3919	1.1086	0.50
apoA - I (g/L)	0.8767	0.8824	0.94
Lp(a) (g/L)	0.1852	0.0824	0.18
Glikemija (mmol/L)	5.7062	6.2642	0.24

4.7.2.4. Parametri inflamacije

Tabela 29. pokazuje da su ispitanici sa komplikovanim tokom febrilne neutropenije imali više vrednosti CRP-a pre hemioterapije i u febrilnoj neutropeniji u odnosu na ispitanike sa nekomplikovanim tokom FN. Razlika u oba slučaja nije bila statistički značajna ($t=-0.66$, $p=0.51$; $t=-1.3$, $p=0.2$).

Tabela 29. Poređenje parametara težine inflamacije u ispitanika sa nekomplikovanim i komplikovanim tokom febrilne neutropenije

	Nekomplikovan tok FN (\bar{x})	Komplikovan tok FN (\bar{x})	Statistička značajnost (p)
CRP (mg/L) u grupi bolesnika pre hemioterapije	29.725	40.5429	0.51
CRP (mg/L) u grupi bolesnika sa FN	115.925	162.0714	0.2

Ispitanici sa nekomplikovanim tokom febrilne neutropenije su pre hemioterapije i u FN imali niže vrednosti fibrinogena u odnosu na ispitanike sa komplikovanim tokom FN. Razlika koja je postojala u FN je bila na granici statističke značajnosti ($t = -1.96$, $p = 0.059$), dok pre hemioterapije nije bilo statistički značajne razlike ($t = -0.38$, $p = 0.7$).

Tabela 30. Uticaj vrednosti fibrinogena u grupi bolesnika pre hemioterapije i u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom na tok inflamacije

	Nekomplikovan tok FN (\bar{x})	Komplikovan tok FN (\bar{x})	Statistička značajnost (p)
Fibrinogen u grupi bolesnika pre hemioterapije (g/L)	3.6812	3.8676	0.7
Fibrinogen u grupi bolesnika sa FN (g/L)	4.7455	6.29	0.059

4.7.2.5. *Adiponektin*

U period pre hemioterapije, Studentovim t - testom nije postojala statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti adiponektina u ispitanika sa nekomplikovanim tokom FN ($\bar{x} = 24.46 \mu\text{g/mL}$) u odnosu na ispitanike sa komplikovanim tokom febrilne neutropenije ($\bar{x} = 26.83 \mu\text{g/mL}$; $t = -0.16$, $p = 0.86$).

Prosečne vrednosti serumskog adiponektina u febrilnoj neutropeniji se takođe nisu razlikovale među ispitanicima sa nekomplikovanim ($\bar{x} = 27.29 \mu\text{g/mL}$) odnosno komplikovanim tokom FN ($\bar{x} = 23.00 \mu\text{g/mL}$, $t = 0.42$, $p = 0.67$).

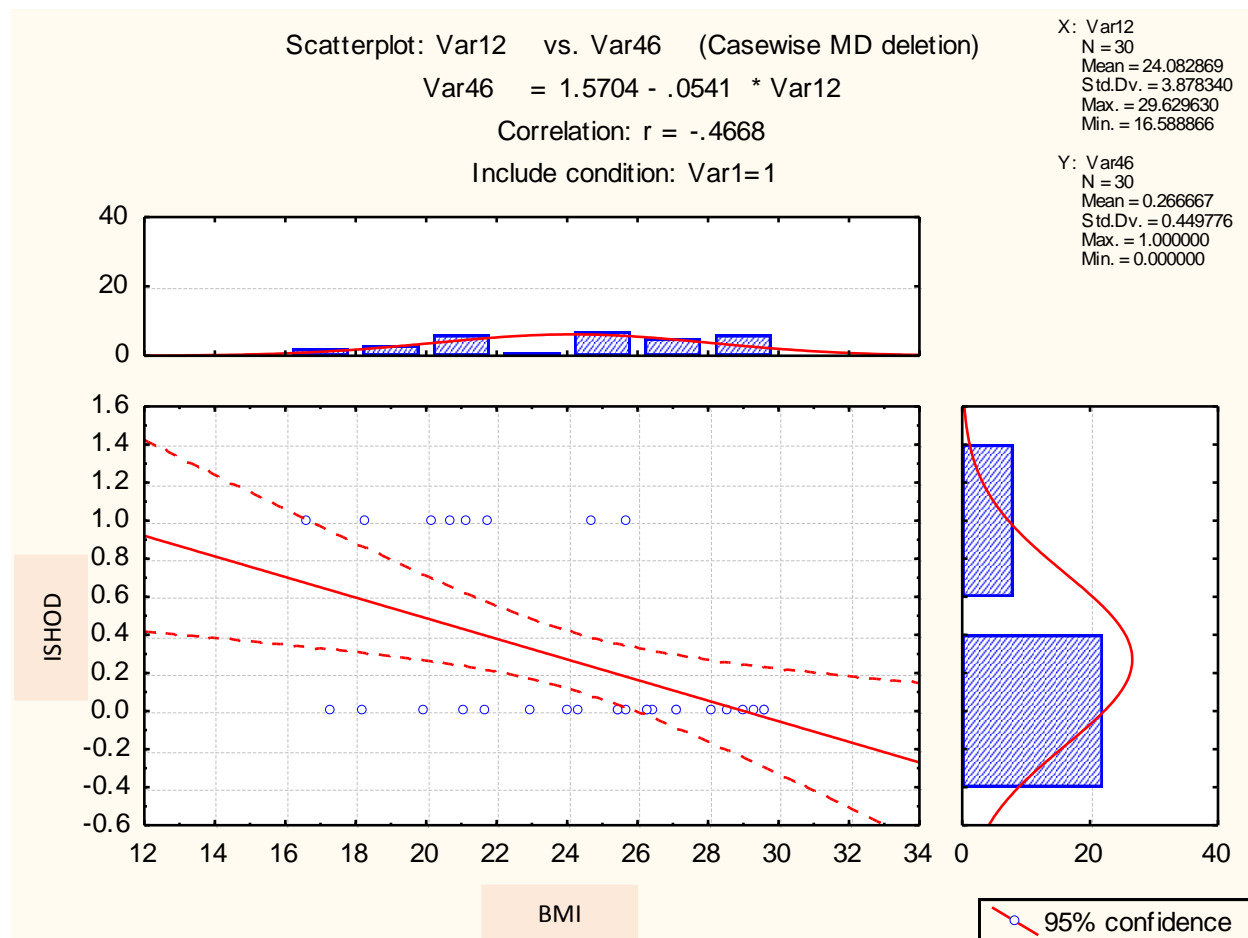
4.7.3. *Uticaj pokazatelja na ishod u ispitanika*

Zdravstveno stanje ispitanika je praćeno do kraja prve hospitalizacije kada je evidentiran ishod u smislu oporavka ili smrtnog ishoda.

4.7.3.1. *Antropometrijski pokazatelji*

Studentovim t - testom je utvrđena statistički značajna razlika BMI u grupi bolesnika pre hemioterapije u odnosu na ishod FN ($t = 2.73$, $p = 0.009$). Izračunavanjem Pearsonovog koeficijenta korelacije 40 (Grafikon 11), ustanovljena je negativna korelacija BMI u grupi bolesnika pre hemioterapije i ishoda, odnosno da su bolesnici sa većim BMI imali bolji ishod prve hospitalizacije ($r = -0.47$).

Grafikon 11. Korelacija BMI u grupi bolesnika pre hemioterapije sa ishodom FN

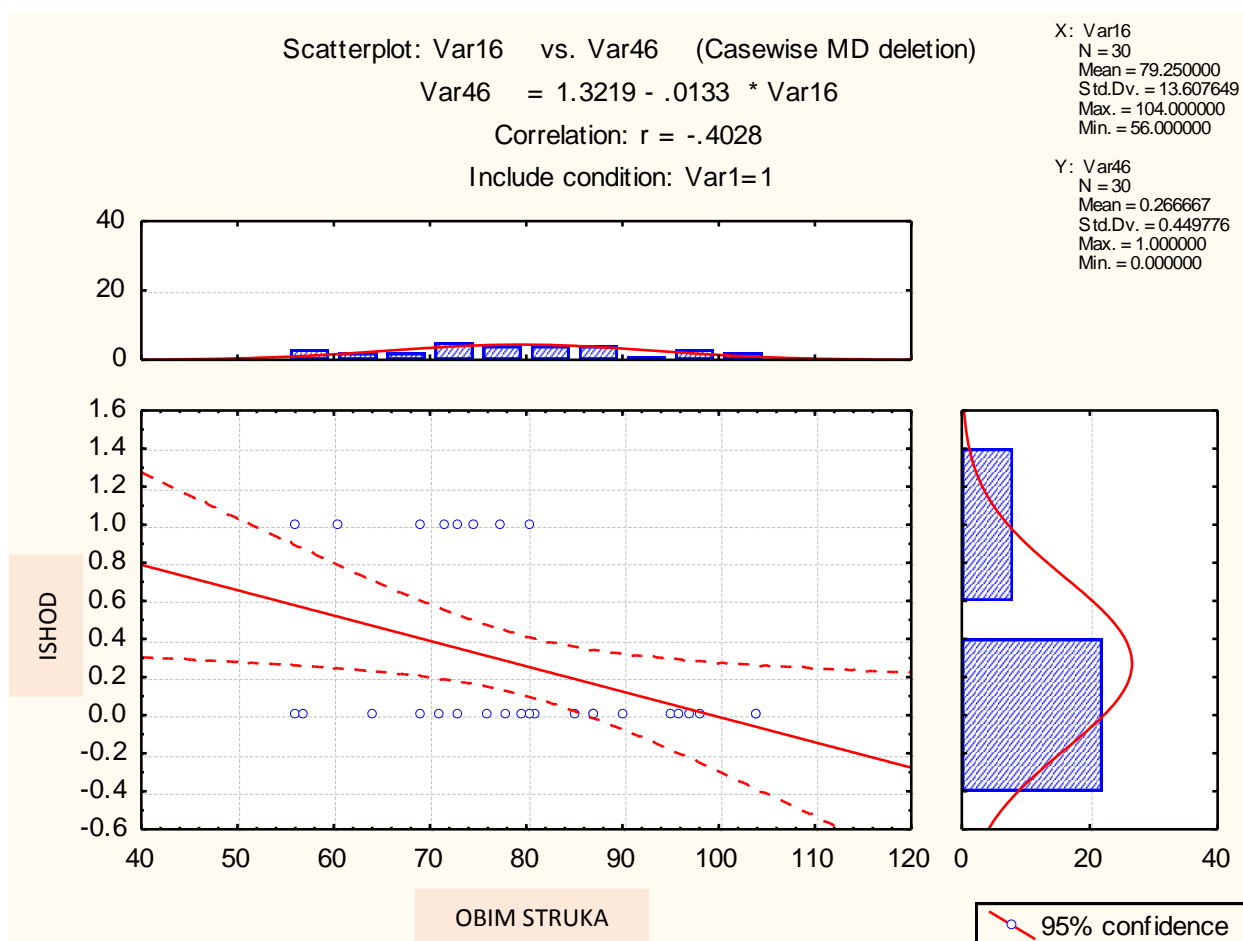


Kada smo ispitanike pre hemioterapije prema vrednostima BMI, podelili u dve podgrupe – BMI < 25 kg/m² i BMI ≥ 25 kg/m² dobili smo isti rezultati kao i u slučaju parametarskih podataka. χ^2 test je ukazao na statistički značajnu povezanost negativnog ishoda sa manjim BMI ($\chi^2 = 4.261$ df = 1, p = 0.039).

U febrilnoj neutropeniji, nije bilo statistički značajne promene BMI te je korelacija BMI u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom istovetna kao pre hemioterapije.

Postojala je statistički značajna razlika u obimu struka ispitanika u odnosu na ishod ($t = 2.32$, $p = 0.027$). Kao i u slučaju BMI, utvrđena je statistički značajna negativna korelacija OS u grupi bolesnika pre hemioterapije sa ishodom, odnosno ispitanici sa većim obimom struka su imali značajno bolji ishod na kraju prve hospitalizacije ($r = -0.40$) (Grafikon 12).

Grafikon 12. Korelacija OS u grupi bolesnika pre hemioterapije sa ishodom FN



4.7.3.2. Pokazatelji insulinske senzitivnosti

Glikemija naše pre hemioterapije se nije statistički značajno razlikovala u ispitanika koji su se oporavili u odnosu na preminule ($t = -1.00$, $p = 0.32$). Ni glikemije u febrilnoj neutropeniji

nisu bile statistički značajno različite ($t = -0.43$, $p = 0.67$). Primećuje se da je i u grupi bolesnika pre hemioterapije ($\bar{x} = 5.04$ mmol/L vs. $\bar{x} = 5.4$ mmol/L) a i u grupi bolesnika sa FN glikemija našte bila niža u onih koji su se oporavili ($\bar{x} = 5.9$ mmol/L vs. $\bar{x} = 6.14$ mmol/L).

Insulinemija našte u grupi bolesnika pre hemioterapije kao ni u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom nije statistički značajno bila različita u oporavljenih ispitanika u odnosu na preminule ($t = 1.21$, $p = 0.23$ vs. $t = 1.31$, $p = 0.19$).

Nije postojala statistički značajna razlika HOMA - IR indeksa u grupi bolesnika pre hemioterapije kod ispitanika koji su se oporavili u odnosu na preminule ($t = 1.27$, $p = 0.21$). Takođe, statistički značajna razlika HOMA - IR u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom nije postojala između oporavljenih i preminulih ($t = 1.11$, $p = 0.28$).

4.7.3.3. *Pokazatelji metaboličkog statusa*

Ukupni holesterol se statistički značajno snizio u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom, međutim nije postojala statistički značajna razlika u vrednostima ukupnog holesterola u grupi bolesnika pre hemioterapije, a ni u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom između oporavljenih i preminulih ispitanika ($t = 0.49$, $p = 0.62$ vs. $t = -0.40$, $p = 0.69$). Može se, međutim, zapaziti da je ukupni holesterol u grupi bolesnika pre hemioterapije ipak bio niži u ispitanika koji su preminuli ($\bar{x} = 3.86$ mmol/L vs. $\bar{x} = 4.06$ mmol/L).

Nije postojala statistički značajna razlika u vrednostima HDL - holesterola u grupi bolesnika pre hemioterapije i sa febrilnom neutropenijom između ispitanika koji su se oporavili i preminulih ($t = 0.46$, $p = 0.65$ vs. $t = -0.52$, $p = 0.60$). HDL - holesterol u grupi bolesnika pre hemioterapije bio viši u ispitanika koji su se oporavili ($\bar{x} = 0.87$ mmol/L vs. $\bar{x} = 0.81$ mmol/L), dok su oporavljeni imali niže vrednosti HDL - holesterola u febrilnoj neutropeniji ($\bar{x} = 0.81$ mmol/L vs. $\bar{x} = 0.87$ mmol/L).

LDL - holesterol je pre hemioterapije bio viši u ispitanika koji su se oporavili u odnosu na preminule ($\bar{x} = 2.43$ mmol/L vs. $\bar{x} = 2.31$ mmol/L). Nije bilo statistički značajne razliku vrednostima LDL - holesterola u grupi bolesnika pre hemioterapije i sa febrilnom neutropenijom između oporavljenih i preminulih ispitanika ($t = 0.37$, $p = 0.71$ vs. $t = -0.81$, $p = 0.42$).

Vrednost triglicerida u grupi bolesnika pre hemioterapije i sa febrilnom neutropenijom nije uticala na ishod odnosno vrednosti se nisu statistički značajno razlikovale u oporavljenih u odnosu na preminule ispitanike ($t = 0.39$, $p = 0.69$ vs. $t = 0.26$, $p = 0.79$).

ApoA - I se statistički značajno snizio u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom, a njegove vrednosti su u grupi bolesnika pre hemioterapije su bile više u oporavljenih ispitanika u odnosu na preminule (pre hemioterapije $\bar{x} = 0.98$ g/L vs. $\bar{x} = 0.95$ g/L). Međutim, navedena razlika u vrednostima apoA - I oporavljenih i preminulih nije bila statistički značajna u grupi bolesnika pre hemioterapije ($t = 0.38$, $p = 0.71$) a ni u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom ($t = -0.61$, $p = 0.55$).

Lp(a) se nije statistički značajno razlikovao u grupi bolesnika pre hemioterapije i sa febrilnom neutropenijom između ispitanika koji su se oporavili u odnosu na one koji su preminuli ($t = 0.92$, $p = 0.36$ vs. $t = 0.95$, $p = 0.35$). Vrednost u oporavljenih ispitanika u grupi bolesnika pre hemioterapije i u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom je bila gotovo dvostruko viša (pre hemioterapije $\bar{x} = 0.18$ g/L vs. $\bar{x} = 0.08$ g/L; u febrilnoj neutropeniji $\bar{x} = 0.16$ g/L vs. $\bar{x} = 0.08$ g/L).

4.7.3.4. *Parametri inflamacije*

Utvrdili smo da u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom dolazi do statistički značajnog porasta inflamatornih markera. Iako je očigledna bila razlika da su vrednosti CRP bile značajno više u ispitanika koji su preminuli u odnosu na oporavljene, ova razlika nije bila statistički značajna ($t = -1.19$, $p = 0.24$). Takođe, fibrinogen u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom nije bio statistički značajno različit između oporavljenih i preminulih ispitanika ($t = 1.33$, $p = 0.19$).

4.7.3.5. *Adiponektin*

Poređenjem ispitanika koji su preminuli u odnosu na oporavljene nisu postojale statistički značajne razlike u vrednostima adiponektina u grupi bolesnika pre hemioterapije i u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom ($t = -0.04$, $p = 0.97$ vs. $t = -0.33$, $p = 0.75$).

Analizom vrednosti serumskog adiponektina ispitanika, zapazili smo veliku standardnu devijaciju u ispitivanoj grupi, odnosno određeni broj ispitanika je imao neobjašnjivo visoke

vrednosti adiponektina. Da bismo utvrdili da li su ove izuzetno visoke vrednosti mogle imati uticaj na povezanost adiponektina sa ishodom ispitanika, eliminisali smo sve ispitanike sa vrednostima adiponektina preko 40 $\mu\text{g/mL}$. Nakon eliminacije ukupno pet ispitanika, Studentovim t-testom smo utvrdili da vrednost serumskog adiponektina u grupi bolesnika pre hemioterapije kao i u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom nije statistički značajno uticao na ishod ($t = - 1.79$, $p = 0.085$ vs. $t = - 1.7$, $p = 0.1$). Time je utvrđeno da ispitanici sa visokim vrednostima adiponektina nisu statistički značajno uticali na odnos adiponektina sa ishodom ispitanika.

Takođe, kako bi se isključio uticaj telesne mase iz povezanosti serumskog adiponektina sa ishodom ispitanika, izračunat je količnik serumskog adiponektina i telesne mase pre hemioterapije i u febrilnoj neutropeniji. Povezanost količnika sa ishodom ispitanika je ispitivana Studentovim t - testom. Kao što se vidi iz Tabele 31, ni u grupi bolesnika pre hemioterapije, a ni u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom nije utvrđena statistički značajna razlika količnika adiponektin/telesna masa sa ishodom ispitanika ($t = - 0.21$, $p = 0.83$ vs. $t = - 0.34$, $p = 0.73$).

Tabela 31. Uticaj količnika adiponektina i telesne mase ispitanika na ishod

	Oporavljeni (\bar{x})	Preminuli (\bar{x})	Statistička značajnost (p)
Adiponektin / telesna masa u grupi bolesnika pre hemioterapije	0.385	0.435	0.836
Adiponektin / telesna masa u grupi bolesnika sa FN	0.389	0.459	0.731

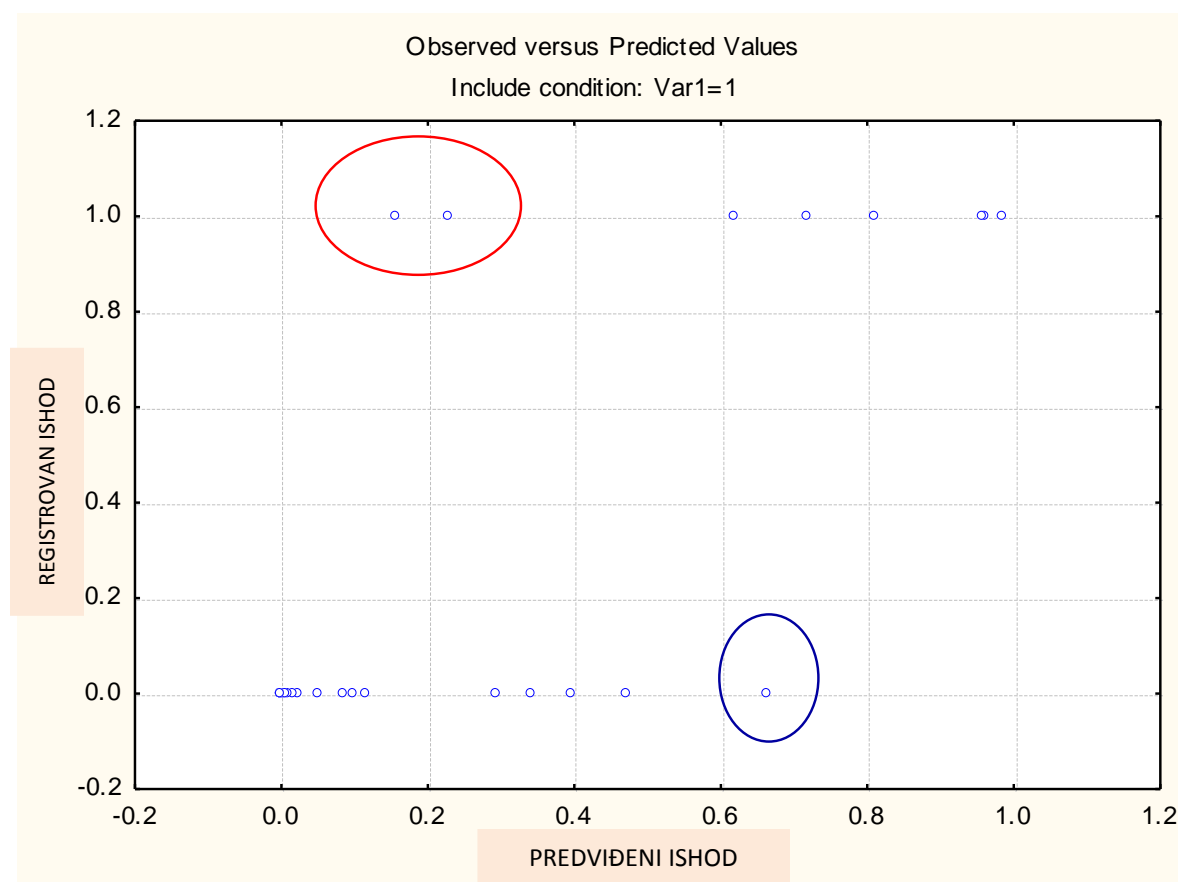
4.7.4. Predikcija ishoda ispitanika

Za predviđanje ishoda ispitanika na kraju prve hospitalizacije korišćena je metoda multiple logističke regresije. U logističku regresiju nisu uključene varijable koje su međusobno bile u pozitivnoj korelaciji. U naših ispitanika, ishod je predviđen na osnovu sledećih sedam varijabli ¹³¹:

- trajanja febrilne neutropenije,
- BMI pre hemioterapije,
- MASCC indeksa rizika,
- vrednosti CRP u febrilnoj neutropeniji,
- vrednosti seruskog adiponektina u febrilnoj neutropeniji,
- vrednosti Lp(a) u febrilnoj neutropeniji i
- toka febrilne neutropenije.

Kombinacijom ovih varijabli, metodom logističke regresije ishod je tačno predviđen u 90 % odnosno u 27 ispitanika. Od tri ispitanika kod kojih je dobijen netačan rezultat, 2 su bila lažno pozitivna jer su ispitanici preminuli, a logistička regresija je predvidela oporavak, dok je u jednog ispitanika predviđen ishod bio lažno negativan (Grafikon 13).

Grafikon 13. Predikcija ishoda ispitanika metodom multiple logističke regresije



5. DISKUSIJA

Prema raspoloživim literaturnim podacima, ovo ispitivanje koje je sprovedeno u Klinici za hematologiju i Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Vojvodine je prvo koje je obuhvatilo proučavanje insulinske senzitivnosti, metaboličkih poremećaja i serumskog adiponektina u obolelih od akutne leukemije u Srbiji. Uopšteno, malo je raspoloživih podataka o promenama insulinske senzitivnost, metaboličkog statusa i adiponektina u febrilnoj neutropeniji kod ove grupe bolesnika.

Ispitivanje je obuhvatilo 30 ispitanika obolelih od akutne nelimfoblastne leukemije koji su u periodu postterapijske aplazije kostne srži imali epizodu febrilne neutropenije i kontrolnu grupu od 30 ispitanika sa hiperalimentacionim tipom gojaznosti. Ispitivana grupa je analizirana u dva trenutka – pre hemioterapije i u febrilnoj neutropeniji. Poređenjem ispitivanih parametara pre hemioterapije i u febrilnoj neutropeniji posmatrali smo promene koje se dešavaju pojavom akutne inflamacije. Za kontrolnu grupu odabrani su oboleli od gojaznosti, kao oboljenja kojeg karakteriše hronična inflamacija udružena sa hipoadiponektinemijom, insulinskom rezistencijom i metaboličkim poremećajima. Na ovaj način poređena su dva oboljenja koja se karakterišu hroničnom inflamacijom – akutna leukemija i gojaznost, a potom je poređena hronična inflamacija akutne leukemije odnosno gojaznosti sa akutnom inflamacijom u vidu febrilne neutropenije. Sve ispitivane parametre smo pokušali povezati sa težinom infekcije koju smo procenjivali parametrima inflamacije CRP-om i fibrinogenom.

Svim ispitanicima sa febrilnom neutropenijom su uzeti uzorci za mikrobiološku obradu. Po potrebi je rađena dopunska radiološka dijagnostika. U odnosu na dobijene rezultate ovih pretraga, febrilne bolesnike smo prema toku podelili u dve grupe – one sa dokazanom infekcijom i one kod kojih je uzrok febrilnosti ostao nepoznat. Ispitali smo uticaj posmatranih parametara na tok infekcije u cilju identifikacije faktora koji bi mogli poslužiti kao prediktori komplikovanog toka febrilne neutropenije. Takođe, posmatran je uticaj ispitivanih parametara na ishod ispitanika na kraju prve hospitalizacije. Na kraju, kombinacijom ispitivanih parametara je metodom multiple logističke regresije pokušano da se predvidi ishod ispitanika.

5.1. Karakteristike neključenih obolelih od akutne leukemije

Ispitanici oboleli od akutne leukemije su uključivani u ispitivanje hronološki, odnosno redom kako su hospitalizovani u Klinici, ukoliko su ispunjavali kriterijume za uključivanje i, ukoliko nijedan od kriterijuma za neključivanje nije bio prisutan. U periodu trajanja ispitivanja, u Klinici je hospitalizovano ukupno 111 bolesnika sa dijagnozom primarne akutne leukemije, od kojih je u ispitivanje uključeno 30 obolelih. Uzimajući u obzir kriterijume za neključivanje u istraživanje, najčešći uzrok neključivanja kod žena je bila menopauza. Najveći udeo u neključivanju muškaraca, a drugi po značaju u neključivanju žena, je imala upotreba lekova koji mogu uticati na promenu metabolizma ugljenih hidrata i masti i nivoa adiponektina. Ove činjenice su logične, ukoliko uzmemo u obzir da je akutna mijeloidna leukemija oboljenje koje se najčešće dijagnostikuje u kasnijem odraslom dobu. Prema podacima iz Sjedinjenih Američkih Država, mlađi od 65 godina obolevaju sa incidencom od 1.8 na 100000 stanovnika, dok je incidencija starijih od 65 godina znatno viša i iznosi 17 obolelih na 100000 stanovnika ¹³². S druge strane, u starijoj životnoj dobi je veća stopa oboljevanja od drugih hroničnih oboljenja, pre svega kardiovaskularnog i respiratornog sistema, u čijem se lečenju uglavnom upotrebljavaju lekovi sa navedenim uticajem na metabolizam ^{133,134}.

Udeo gojaznosti u broju neključenih bolesnika je iznosio 24.7 % za oba pola, odnosno 24.5 % za žene i 25 % za muškarce. Ovaj procenat gojaznosti je saglasan sa procenom Svetske zdravstvene organizacije za stanovništvo Srbije iz 2008. godine prema kojoj je 24.8 % stanovništva Srbije gojazno.

Procenat dijabetesnih bolesnika među neključenim ispitanicima (17.3 %) je viši u odnosu na prosečne vrednosti naše populacije koji, na osnovu podataka IDF (*International Diabetes Federation*, eng.) za 2014. godinu, iznosi 12 % ¹³⁵. Da bi se objasnilo ovo, naizgled, značajno odstupanje u odnosu na prosek populacije, mora se uzeti u obzir da neključene bolesnike uglavnom čine menopauzne žene, odnosno oboleli starije životne dobi i gojazni. Stoga, veći procenat obolelih od dijabetesa u odnosu na prosek naše populacije možemo objasniti starijom životnom dobi neključenih bolesnika i gojaznošću kao poznatim faktorima rizika za nastanak šećerne bolesti.

5.2. Demografski podaci o ispitanicima

5.2.1. Starost ispitanika

Prosečna starost ispitanika obolelih od akutne leukemije je iznosila oko 43 godine. S obzirom na literaturni podatak iz Velike Britanije da je prosečna starost u trenutku postavljanja dijagnoze 65 godina, naši ispitanici su bili prosečno značajno mlađi ¹³⁶. Razlika je razumljiva ukoliko uzmemo u obzir da smo između ostalih, u kriterijume za neuključivanje uvrstili žene nakon menopauze i bolesnike koji upotrebljavaju lekove koji utiču na metabolizam ugljenih hidrata i masti, a da se ovi lekovi upotrebljavaju u terapiji oboljenja koja su učestalija u starijoj životnoj dobi. Takođe, razumevanju ove razlike doprinosi i činjenica da nismo uključili obolele od sekundarnih akutnih leukemija, na primer leukemije nastale evolucijom iz mijelodisplastičnog sindroma, što je takođe češća pojava u starijoj životnoj dobi ¹³⁷.

5.2.2. Pol ispitanika

Uprkos podacima iz literature koji navode da muškarci češće obolevaju od akutne leukemije, u našem ispitivanju su predominirale ispitanice ¹³². Žene su dominirale i među bolesnicima koji nisu uključeni u ispitivanje. Međutim, naš uzorak je u skladu sa polnom strukturom stanovništva Vojvodine prema podacima iz 2009. godine kada je zabeležen negativan maskulinitet ¹³⁸.

Nepostojanje statistički značajne razlike u polu i starosti između ispitivane i kontrolne grupe sugerise da je kontrolna grupa validno odabrana.

5.3. Karakteristike osnovne bolesti

5.3.1. Dijagnoza osnovne bolesti

Postoji više klasifikacija akutne mijeloblastne leukemije. U svakodnevnom radu Klinike za hematologiju u upotrebi je FAB klasifikacija koja se zasniva na morfološkim i citohemijskim karakteristikama malignih ćelija. Mana ovog sistema podele je što ne uzima u obzir citogenetske anomalije, dok je njena prednost što nije finansijski i tehnički zahtevna. Među ispitanicima dominirao je M4 podtip akutne leukemije koji je bio zastupljen u oko 43 %, a na drugom mestu po zastupljenosti bili su M2 i M5 podtipovi sa oko 17 %. Rezultati našeg ispitivanja su slični istraživanju Haranija i saradnika u kojem je dominirao M4 podtip sa 36.8 % ispitanika, a dok je

M2 podtip bio drugi po zastupljenosti sa 30.5 %¹³⁹. Slične rezultate imali su Kakepoto i saradnici, dok je u istraživanju Arbera i saradnika najzastupljeniji bio M2 podtip^{140,141}.

5.3.2. Standardna citogenetska analiza - kariogram

Svetska zdravstvena organizacija je, zajedno sa *Society of Hematopathology* i *European Association of Hematopathology* u klasifikaciju akutnih mijeloidnih leukemija iz 2001., a potom i iz 2008. godine pored morfoloških, citohemijskih i imunofenotipskih karakteristika, uvrstila podatke o genetskim anomalijama malignih ćelija¹⁴². Standardna metoda citogenetske analize, odnosno određivanje kariotipa jedna je od raspoloživih metoda citogenetike koja ima određena ograničenja. Glavna ograničenja su što je metodu moguće uraditi samo na ćelijama u deobi, moguće je prevideti finije genetske abnormalnosti, a za dobijanje nalaza je neophodno više dana. Iz navedenih razloga, dopunska dijagnostika u vidu molekularnih citogenetskih analiza daje više podataka i može da otkrije genetske aberacije koje imaju prognostički značaj.

U našem istraživanju, najveći deo ispitanika, preko 85 % imao je nalaz kariograma koji ih je svrstao u grupu sa intermedijernim rizikom. Ostatak su činili ispitanici sa nepovoljnom prognozom na osnovu kariograma. Naši podaci se razlikuju od rezultata drugih autora, prema kojima u proseku oko 20 % obolelih ima prognostički povoljan, 50 % intermedijerni a 30 % prognostički nepovoljan nalaz kariograma¹⁴³. Razlog može biti manja preciznost naše metode i manji broj ispitanika u odnosu na druge autore. U grupi intermedijernog rizika najčešći je bio nalaz normalnog kariograma, a novijim istraživanjima poznato je da se radi o genetski heterogenoj grupi što ističe značaj dopunske molekularno genetske dijagnostike¹⁴⁴.

5.4. Antropometrijski parametri

5.4.1. Indeks telesne mase

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (WHO – *World Health Organisation*, eng.) za 2014. godinu, prekomernu telesnu masu je imalo 39 % svetske populacije starije od 18 godina, dok je 13 % bilo gojazno¹⁴⁵. Najveći udeo stanovnika sa $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ je bio u populaciji američkih kontinenata i u Evropi sa prosečnom vrednosti od 59 odnosno 58.6 %¹⁴⁵. S obzirom na ovako visoku učestalost predgojaznosti i gojaznosti, veoma je važno poznavati njihov efekat na učestalost i ishod značajnih hroničnih oboljenja, kao što su maligne bolesti¹⁴⁶.

Indeks telesne mase se smatra prediktorom razvoja više vrsta malignih bolesti. Do sada najveća prospektivna studija koja je obuhvatila preko 5 miliona stanovnika Velike Britanije sa prosečnim praćenjem od 7.5 godina je ustanovila povezanost viših vrednosti BMI sa 17 vrsta malignih bolesti ¹⁴⁶. Linearna povezanost, odnosno povezanost u kojoj je pri svakom povećanju BMI rasla učestalost maligniteta je utvrđena za leukemije, karcinome materice, žučne kese, bubrega, grlića materice i štitaste žlezde.

Jedno veliko prospektivno istraživanje je obuhvatilo 1.2 miliona žena starosti od 50 do 64 godine koje su uključene u studiju od 1996. do 2001. godine. U periodu praćenja od 5.4 godine u smislu incidencije pojave maligniteta i 7 godina praćenja mortaliteta od maligniteta utvrđeno je da je veći BMI bio udružen sa većom incidencijom karcinoma endometrija, adenokarcinoma jednjaka, karcinoma bubrega, pankreasa i jajnika, leukemije, multiplog mijeloma, non - Hodgkin limfoma, karcinoma dojke u postmenopauzalnih ispitanica i kolorektalnog karcinoma u premenopauzalnih žena ¹⁴⁷.

U prospektivnoj studiji koju je sproveo *American Cancer Society*, a koja je obuhvatila preko 900000 ispitanika u periodu praćenja od 18 godina, muškarci čiji je BMI bio od 30 do 34.9 kg/m² imali su za 37 % veći rizik oboljevanja od leukemije ¹⁴⁸. Meta analiza 9 studija kohorti objavljenih između 1966. i jula 2007. godine o povezanosti viška telesne mase i rizika od četiri velike grupe leukemija utvrdila je povećanje rizika od 13 % za nastanak leukemije za svaki porast BMI od 5 kg/m² ¹⁴⁹. Najviše je podataka o povezanosti nastanka akutne promijelocitne leukemije i gojaznosti ¹⁵⁰.

S druge strane, redukcija telesne mase je bila udružena sa smanjenom incidencijom maligniteta u velikoj prospektivnoj švedskoj studiji. Naime, ovo istraživanje je poredilo gojazne ispitanike lečene metodom barijatrijske hirurgije i kontrolnu grupu konvencionalno lečenih gojaznih ispitanika. U periodu praćenja od deset godina, hirurški lečeni ispitanici su ostvarili prosečnu redukciju telesne mase za oko 20 kg, dok su se ispitanici u kontrolnoj grupi ugojili prosečno nešto više od 1 kg. U navedenom periodu praćenja, incidencija novonastalih maligniteta je bila značajno niža u grupi operisanih ispitanika ¹⁵¹.

Sve navedene studije su ukazale da je gojaznost faktor rizika za razvoj maligniteta. Potencijalni faktori koji utiču na pojavu maligniteta u gojaznih su:

- antropometrijski parametri – BMI, porast telesne mase, visceralna gojaznost,

- način života – hiperkalorijska ishrana, ishrana bogata životinjskim masnoćama, trans masnim kiselinama i rafinisanim ugljenim hidratima, a siromašna u biljnim vlaknima, voću, povrću, kompleksnim ugljenim hidratima i vitaminu D,
- biološki mehanizmi – hiperinsulinemija i insulinska rezistencija, IGF i IGFBP, hronična sistemska inflamacija niskog stepena, inflamacija i disfunkcija masnog tkiva, oksidativni stres, endokrini disruptori i imunološki poremećaji ¹⁵².

Najpopularnija hipoteza o povezanosti gojaznosti i malignih bolesti je hipoteza o smanjenoj insulinskoj senzitivnosti ¹⁵². U sklopu insulinske rezistencije prisutan je poremećaj metabolizma lipida koji se manifestuje povišenim nivoom serumskih slobodnih masnih kiselina i triglicerida što dovodi do povećanog transporta slobodnih masnih kiselina u neadipocitna tkiva, i time intracelularne akumulacije lipida ¹⁵³. Povišene serumske slobodne masne kiseline remete metabolizam glukoze inhibicijom fosforilacije IRS od strane tirozin kinaze insulinskog receptora i inhibicijom transporta glukoze u ćeliju posredstvom GLUT4 ¹⁵⁴. Sličan efekat na metabolizam lipida ima i TNF - α , ali i metaboliti slobodnih masnih kiselina poput acil - koenzima A, diacilglicerola i ceramida ¹⁵⁵. Osim defektnog transporta glukoze u ćelije, ovi poremećaji dovode i do inhibicije lipolize što dalje povećava nivo slobodnih masnih kiselina i stvara začarani krug ¹⁵⁶. U cilju da se izbegne hiperglikemija, dolazi do porasta sekrecija insulina, a insulin podstiče ushodnu regulaciju receptora hormona rasta u jetri, smanjenu sintezu IGF - 1 vezujućeg proteina (IGFBP - 1 - *Insulin like growth factor binding protein*, eng.) i povećanu aktivnost IGF - 1 ¹⁵⁷. IGF - 1 učestvuje u kancerogenezi vezujući se za IRS i receptor IGF - 1, a inhibira apoptozu i stimuliše ćelijsku proliferaciju. Insulin ima mitogeno i antiapoptotično dejstvo što, zajedno sa dejstvom IGF - 1, dovodi do akumulacije genskih mutacija i nastanka maligne ćelije ¹⁵⁶.

U naše ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa akutnom leukemijom čiji je BMI pre hemioterapije bio jednak ili veći od 30 kg/m². Razlog iz kojeg smo odlučili da gojazne ne uključimo u ispitivanje je bio da izbegnemo uticaj hronične inflamacije i posledičnih, dobro dokumentovanih, metaboličkih poremećaja u sklopu gojaznosti.

Osim uticaja BMI kao etiološkog faktora u kancerogenezi, istraživači su proučavali i njegov uticaj na odgovor na terapiju, toksičnost lečenja i preživljavanje akutne mijeloblastne leukemije. U našem ispitivanju više vrednosti BMI, odnosno ispitanici koji su bili predgojazni, imali su statistički značajno bolji tok inflamacije odnosno kod njih je bio ređi razvoj

komplikacija febrilne neutropenije. Ista povezanost primećena je i sa ishodom ispitanika na kraju prve hospitalizacije, jer je u ovoj podgrupi preživljavanje bilo veće u odnosu na normalno uhranjene ispitanike.

Studija Medeirosa i saradnika je obuhvatila preko 1900 ispitanika obolelih od akutne mijeloidne leukemije, od kojih je 64 % imalo $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, dok je jedna četvrtina bila gojazna ¹⁵⁸. Nije bilo statistički značajne razlike u broju kompletnih remisija, rezistencija i petogodišnjem preživljavanju ispitanika sa različitim vrednostima BMI. Međutim, porast BMI meren kao kontinuirana varijabla, je bio povezan sa značajnim povećanjem broja kompletnih remisija, dok se toksičnost hemioterapije nije statistički značajno razlikovala među ispitivanim grupama ¹⁵⁸. Navedeni autori su zapazili da je BMI bio veći kod starijih ispitanika, ali uticaj komorbiditeta u ovih ispitanika nije bio poznat. Stoga se postavilo pitanje da li je BMI zaseban prognostički faktor ili je surogat za druge faktore rizika kao što je težina osnovne bolesti i kaheksija uzrokovana malignitetom ¹⁵⁹. Brunner i saradnici su sprovedli istraživanje na 97 obolelih od akutne mijeloidne leukemije kod ispitanika prosečne starosti 68 godina. Utvrdili su da je ukupno preživljavanje ispitanika bilo kraće ukoliko su bili stariji, imali BMI manji od 25 kg/m^2 , visok rizik u pogledu citogenetike, sekundarnu akutnu leukemiju i prisutne hronične komorbiditete. Daljom statističkom obradom, utvrdili su značajno lošije preživljavanje u grupi normalno uhranjenih ispitanika u odnosu na gojazne, s tim da su i predgojazni ispitanici imali preživljavanje slično gojaznima ¹⁵⁹. Još jedno istraživanje na obolelima od akutne leukemije je utvrdilo slične rezultate, odnosno veći broj kompletnih remisija u ispitanika sa većim vrednostima BMI ¹⁶⁰.

Rezultati Lee - a i saradnika su se razlikovali od naših jer nisu ukazali na bolji ishod ispitanika sa većim vrednostima BMI. Oni su svojim ispitivanjem obuhvatili preko 300 obolelih od akutne mijeloblastne leukemije koji su primili indukcionu terapiju visokim dozama citozin arabinozida i idarubicinom. Ispitanici su, prema vrednostima BMI, bili podeljeni u tri grupe – normalno uhranjeni, predgojazni i gojazni. Među ispitivanim grupama nije bilo statistički značajne razlike u 60 - odnevnom preživljavanju, ukupnom preživljavanju i periodu bez progresije bolesti. Statistička značajnost je jedino bila prisutna u vidu boljeg preživljavanja mladih predgojaznih ispitanika starosti od 18 do 39 godina ¹⁶¹.

Studija Wenzell i saradnika je, osim preživljavanja gojaznih i predgojaznih ispitanika, imala za cilj da utvrdi da li postoji povećana toksičnost hemioterapije ukoliko je ona data u dozi prema telesnoj površini izračunatoj na aktuelnu, a ne na idealnu telesnu masu ispitanika. Istraživači nisu utvrdili razliku u ukupnom preživljavanju oko 250 ispitanika od kojih je po jedna trećina bila normalno uhranjena, predgojazna i gojazna. Međutim, dopunskom statističkom obradom, predgojazni ispitanici su imali statistički značajno bolje ukupno preživljavanje u odnosu na normalno uhranjene i gojazne. Nije bilo statistički značajne razlike u toksičnosti hemioterapije dozirane na aktuelnu telesnu površinu ¹⁶².

Prema rezultatima do sada publikovanih i gore citiranih istraživanja, čini se da gojaznost i predgojaznost nisu predisponirajući faktori za loš ishod odraslih obolelih od akutne mijeloidne leukemije. Mehanizam po kom predgojaznost odnosno gojaznost utiču na preživljavanje u akutnoj leukemiji nije poznat. Jedna od hipoteza je da ovi bolesnici imaju veću fiziološku rezervu da podnesu visokodoznu, intenzivnu hemioterapiju ¹⁵⁹. Takođe je moguće i da niži indeks telesne mase na početku bolesti u stvari znači da je u pitanju teži oblik bolesti odnosno, da je oboljenje dijagnostikovano u poodmaklom stadijumu ¹⁵⁹. Ovo objašnjenje se, međutim, po našem mišljenju, ne odnosi na naše ispitanike jer nismo uključili one kod kojih se telesna masa promenila za više od 10 % u poslednjih šest meseci, kao i zbog činjenice da su u pitanju oboleli od primarne akutne leukemije koja po prirodi nema dugačko trajanje pre postavljanja dijagnoze.

Novija ispitivanja na molekulskom nivou ističu značaj aktivacije PI - 3K u prognozi akutne mijeloidne leukemije ¹⁶³. Aktivacija ovog signalnog puta je detektovana u oko 50 % blasta na početku bolesti, a jedan od aktivatora signalnog puta je IGF - 1, molekul važan i u patogenezi nastanka malignih bolesti. U ćelijama akutne mijeloidne leukemije, registrovana je autokrini produkcija IGF - 1 koji putem signalnog puta PI - 3K podstiče ćelijski rast i preživljavanje. Laboratorijska ispitivanja ukazala su na potencijalno pozitivan efekat IGF - 1R antitela u lečenju slučajeva akutne leukemije koje su PI - 3K pozitivni ¹⁶³.

Faktor koji može uticati na preživljavanje gojaznih obolelih od malignih bolesti je doziranje hemioterapije. U jednoj studiji je skoro 73 % kliničara redukovalo dozu citostatika gojaznima uzimajući idealnu telesnu masu ili 2 m² kao gornju granicu telesne površine na koju je vršeno preračunavanje doze ¹⁶⁴. Ovakav stav je bio utemeljen na izmenjenoj farmakokinetici lekova u gojaznih bolesnika. Izmena farmakokinetike je, između ostalog, posledica promenjenog

volumena distribucije usled izmena sastava proteina plazme i prokrvljenosti masnog tkiva ¹⁶⁵. Međutim, studije na gojaznima obolelim od akutne leukemije nisu dokazale veću toksičnost terapije dozirane na aktuelnu telesnu površinu kao ni utemeljenost doznog redukovanja ¹⁶².

5.5. Procena insulinske senzitivnosti

5.5.1. Glikemija

Vrednosti glikemije našte u grupi bolesnika pre heioterapije se nisu statistički značajno razlikovale u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($p = 0.55$). Međutim, glikemija u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom je bila statistički značajno viša u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($p = 0.002$). Takođe, glikemija u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom je bila statistički značajno viša nego u grupi bolesnika pre hemioterapije ($p = 0.002$).

Pošto su bolesnici u fazi febrilne neutropenije, s jedne strane visokorizični za razvoj komplikacija i povećan mortalitet, a s druge strane izmenjene, često atenuisane, kliničke slike, istraživanja biomarkera koji bi mogli pouzdano ukazati na bolesnike sa najvišim rizikom su od izuzetnog značaja ³⁴. Fenomenom i eventualnim značajem hiperglikemije u febrilnoj neutropeniji su se bavili razni autori. Smatra se da je njen nastanak posledica poremećaja metabolizma ugljenih hidrata, smanjene osetljivosti perifernih tkiva na dejstvo insulina kao i povećane glikoneogeneze u jetri. Sve ove promene, posledica su pokretanja procesa inflamacije i sekrecije citokina što dovodi do aktivacije hipotalamo – hipofizo - adrenalne osovine i lučenja kontrainsularnih hormona.

Još je pre više od jednog veka, Claude Bernard opisao pojavu glikozurije u akutnoj bolesti tako da je danas stres hiperglikemija poznata kao čest pratilac akutnih stanja ¹⁶⁶. Ranije je hiperglikemija u akutnim stanjima smatrana je epifenomenom teške bolesti bez udublivanja u njen značaj na morbiditet i mortalitet bolesnika. Međutim, hiperglikemija se danas smatra nezavisnim faktorom rizika za lošeg ishoda kritično obolelih jer doprinosi nastanku brojnih komplikacija poput infekcije, multiorganske disfunkcije i smrti ⁷⁷. Od strane mnogih citirana studija Van den Berghe i saradnika iz 2001. godine, ukazala na povišen morbiditet i mortalitet teških bolesnika sa višim vrednostima glikemije ¹⁶⁷. Ispitivanu grupu u ovoj studiji je činila kohorta bolesnika primljenih u jedinicu intenzivne nege, koji su randomizovani u dve grupe – grupu u kojoj je sprovedena striktna kontrola glikemije sa ciljnim vrednostima između 4.4 i 6.1

mmol/L i grupu konvencionalne kontrole glikemije sa ciljnim vrednostima od 10.0 do 11.1 mmol/L ¹⁶⁷. U grupi bolesnika sa striktnom kontrolom glikemije, zapaženo je manje septičnih epizoda, kraći boravak u jedinici intenzivne nege i redukcija mortaliteta u odnosu na grupu konvencionalne kontrole glikemije ¹⁶⁷. I drugi autori su utvrdili lošije preživljavanje u jedinicama intenzivne nege kod bolesnika sa višim prosečnim vrednostima glikemije, kao i viši mortalitet traumatizovanih bolesnika sa hiperglikemijom ^{168,169}. Retrospektivna, opservaciona studija na više od 18000 kritično obolelih je ukazala na značajno niži mortalitet i kraću hospitalizaciju bolesnika sa regulacijom glikemije u gotovo fiziološkom opsegu ¹⁷⁰. Pretpostavlja se da je nepovoljniji tok oboljenja i povećana smrtnost posledica njenih brojnih toksičnih efekata koji su ranije navedeni ¹⁷¹. Rezultati navedenih istraživanja doveli su do formiranja preporuka za striktnu kontrolu glikemije insulinskom terapijom u gotovo fiziološkom opsegu radi poboljšanja ishoda ovih bolesnika. Međutim, jedna novija multicentrična studija australijskih autora, NICE-SUGAR (*Normoglycemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation*, eng.), nije dokazala prednost striktno kontrole glikemije, već suprotno - veći broj komplikacija uglavnom usled učestalih epizoda teške hipoglikemije ¹⁷². U duhu ovih rezultata, promenio se i stav *The College of Critical Care Medicine* koji po poslednjim preporukama iz 2013. godine savetuju korekciju glikemije u septičnih bolesnika nakon dve izmerene vrednosti više od 10 mmol/L, sa ciljem da se glikemije održavaju na vrednostima ≤ 10 mmol/L ¹⁷³.

Uprkos brojnim ispitivanjima, stavovi i dalje nisu usaglašeni o tome koja se vrednost glikemije smatra hiperglikemijom koju treba lečiti kod bolesnika bez prethodne šećerne bolesti, kao ni oko ciljnog raspona glikemije kojoj treba da težimo u lečenju ovih bolesnika. Usled nedostatka konsenzusa, u našem ispitivanju, hiperglikemijom smo smatrali vrednosti iznad 5.6 mmol/L, a zasnovano na rezultatima istraživanja sprovedenom na preko 380 bolesnika kojima je urađena transplantacija matične ćelije hematopoeze ¹⁷⁴. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da se sa svakim porastom glikemije pre febrilne neutropenije od 0.55 mmol/L povećava rizik od razvoja infekcije ¹⁷⁴. Imajući u vidu ovu graničnu vrednost, rana hiperglikemije je bila prisutna u 23 % naših ispitanika, dok je stres hiperglikemiju imalo čak 60 % ispitanika obolelih od akutne leukemije. Hiperglikemiju u bilo kom od ova dva momenta istraživanja je imalo 63 % ispitanika. U poređenju sa istraživanjem Ali i saradnika koji su koristili istu graničnu vrednost, učestalost hiperglikemije je u naše istraživanju niža ². To bi se moglo objasniti činjenicama da smo u našem

istraživanju uzeli u obzir samo dva merenja glikemije i da je posmatrana glikemija našte, dok je navedeni autor koristio prosečnu vrednosti svih izmerenih glikemija tokom hospitalizacije. Takođe u naše istraživanje nisu uključeni oboleli o šećerne bolesti, dok su oni u navedenom istraživanju činili 14.8 % ispitanika ². U drugoj studiji japanskih autora na preko 90 bolesnika nakon alogene transplantacije matične ćelije, učestalost hiperglikemije je bila slična našim rezultatima ¹⁴⁵. Učestalost hiperglikemije od 67 % koja je slična našim rezultatima je dokumentovana u retrospektivnoj studiji koja je rađena na obolelima od akutne leukemije.

U našem istraživanju, vrednost glikemije u grupi bolesnika pre hemioterapije, odnosno rana hiperglikemija nije bila statistički značajno povezana sa pojavom komplikovanog toka FN niti sa ishodom na kraju prve hospitalizacije ispitanika. Takođe, nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na prosečnu glikemiju u kontrolnoj grupi gojaznih. Uticaj glikemije pre nastanka febrilne neutropenije na tok i ishod kod bolesnika sa febrilnom neutropenijom ispitivali su Derr i saradnici na 382 bolesnika nakon transplantacije matične ćelije hematopoeze ¹⁴⁵. U ovom istraživanju, prosečno je svaki ispitanik imao 11 izmerenih vrednosti glikemije koje su prosečno iznosile 6 mmol/L. Glikemije su bile statistički značajno više kod starijih ispitanika. Deo ispitanika je u sklopu transplantacionog protokola dobijao kortikosteroidnu terapiju. Čak i isključivanjem uticaja kortikosteroida, utvrđena je statistički značajna povezanost vrednosti glikemije kod neutropeničnih pre razvoja febrilnosti sa rizikom od pojave infekcije, mada je povezanost bila jača kod bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji. Naši rezultati nisu saglasni navedenim. Mogući razlog je manji broj ispitanika i samo jedna posmatrana vrednosti glikemije našte pre hemioterapije.

Stres hiperglikemija je u našem istraživanju bila češća u odnosu na ranu hiperglikemiju i statistički značajno povezana sa komplikovanim tokom febrilne neutropenije ($t = - 2.98$, $p = 0.005$). Nije potvrđena statistički značajna povezanost stres hiperglikemije sa ishodom na kraju prve hospitalizacije. U pogledu razvoja komplikacija febrilne neutropenije u smislu razvoja teže infekcije (bakterijemija, pneumonija, perianalni apsces), a saglasno našim rezultatima, istraživanje Mathiasa i saradnika koje je rađeno retrospektivno na obolelima od akutne leukemije je pokazalo statistički značajno više komplikovanih infekcija kod bolesnika sa hiperglikemijom nastalom u bilo kom trenutku u odnosu na pojavu febrilne neutropenije ¹⁷⁵. Ovu povezanost hiperglikemije sa komplikacijama FN su u svom istraživanju utvrdili i Sonabend i autori koji su

ispitivanjem na deci oboleloj od akutne limfoblastne leukemije zaključili da su tokom perioda praćenja od godinu dana, deca sa hiperglikemijom češće hospitalizovana zbog FN, češća je bila pojava bakteremije i veća je bila šansa pojave komplikovane infekcije u odnosu na decu sa normalnim vrednostima glikemije ¹⁷⁶. S druge strane, studija Ali i saradnika nije saglasna našim rezultatima jer u grupi bolesnika sa hiperglikemijom nije bilo statistički značajno više komplikacija FN u odnosu na ispitanike bez hiperglikemije ². Slične rezultate su dobili i Robertson i saradnici čiji su ispitanici bila deca obolela od akutne limfoblastne leukemije tokom indukciono terapije ¹⁷⁷. Grupa japanskih autora ispitivanjem sprovedenim na 91 bolesniku nakon alogene transplantacije matične ćelije hematopoeze nije utvrdila statistički značajnu razliku u učestalosti dijagnostikovanih infekcija u febrilnoj neutropeniji kod ispitanika sa i bez stres hiperglikemije ¹⁷⁸.

U pogledu uticaja stres hiperglikemije na ishod ispitanika, u našem ispitivanju nije utvrđena statistički značajna povezanost ovih varijabli. Povezanost nije postojala ni u ispitivanju Robertsona i koautora koji odstupanje od rezultata drugih autora ^{2,176,177} obrazlažu eliminisanjem uticaja značajnih komorbiditeta s obzirom da su njihovi ispitanici bili deca. Ovo objašnjenje bi moglo da važi i za naše ispitanike s obzirom da u naše istraživanje nisu uključeni bolesnici sa ozbiljnijim komorbiditetima.

5.5.2. Insulinemija i insulinska rezistencija

Insulinska rezistencija je definisana kao nesposobnost insulina da izvrši fiziološki efekat u onoj koncentraciji u kojoj je efikasan u zdravih ljudi. Osim u dobro poznatih hroničnih oboljenja, insulinska rezistencija se u akutnom obliku javlja kod teško obolelih. Posledica je najverovatnije, kako je i ranije rečeno, citokinima indukovane aktivacije hipotalamo – hipofizno - adrenalne osovine koja rezultuje sekrecijom kontrainsularnih hormona, u prvom redu glukokortikoida i kateholamina. Osim putem osovine, citokini i direktno inhibiraju adekvatnu signalizaciju insulina što rezultuje nastankom periferne i hepatske insulinske rezistencije i hiperglikemije. S obzirom da sistemska inflamacija zahvata ceo organizam, masno tkivo reaguje adipocitnom disfunkcijom i izmenjenom sekrecijom adipokina potencira insulinsku rezistenciju.

Insulinska rezistencija prisutna je u brojnim akutnim stanjima, kao što su sepsa, akutni infarkt miokarda, stanja nakon traume, opekotine i krvarenja. Treba imati na umu da će stepen

insulinske rezistencije i hiperglikemije varirati u zavisnosti od težine akutne bolesti ili povrede pacijenta kao i od prisutnih komorbiditeta ⁷⁷.

Za razliku od hiperglikemije, veoma je malo istraživanja koja su se bavila fenomenom insulinske rezistencije u akutnoj bolesti. Pretragom baze podataka Scopus od 30.03.2015. godine, nije pronađen nijedan publikovan rad koji se bavio insulinskom rezistencijom u febrilnoj neutropeniji. Ovaj podatak uticao je da se diskusija ovih rezultata izvrši u kontekstu poređenja sa istraživanjima u oblasti insulinske rezistencije i drugih akutnih stanja. Ova ispitivanja su se uglavnom bazirala na proučavanju uticaja insulinske rezistencije na tok i ishod osnovne bolesti na osnovu indeksa insulinske rezistencije na prijemu u bolnicu, dok nije bilo studija koje su imale podatke o insulinskoj senzitivnosti u ispitanika pre početka akutne bolesti.

Rezultati našeg istraživanja ukazali da u periodu pre hemioterapije uzimajući u obzir HOMA – IR, ispitanici nisu imali insulinsku rezistenciju ($\bar{x} = 2.33$). Takođe su, vrednosti insulinemije i navedenog indeksa bile statistički značajno niže u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih kod kojih je bila prisutna insulinska rezistencija ($p = 0.0008$). Međutim, u stanju akutne inflamacije tj. febrilnoj neutropeniji utvrđen je statistički značajan porast insulinemije ($p = 0.025$) i HOMA - IR ($p = 0.021$) u odnosu na vrednosti pre terapije, a prosečna vrednost HOMA - IR je ukazala na razvoj insulinske rezistencije u ispitivanoj grupi ($\bar{x} = 4.8$). Pokazatelj stepena insulinske rezistencije u naših ispitanika je bio u statistički značajnoj, pozitivnoj korelaciji sa fibrinogenom ($r = 0.59$) odnosno, višem stepenu inflamacije je odgovarao veći stepen insulinske rezistencije. Više vrednosti CRP su bile praćene višim vrednostima HOMA - IR, ali povezanost nije bila statistički značajna.

Poređenjem sa kontrolnom grupom, insulinemija i HOMA - IR su bili viši u ispitanika nego u grupi gojaznih, ali razlika nije bila statistički značajna ($p = 0.35$ vs. $p = 0.7$). Ovi rezultati ukazuju da u pogledu insulinske rezistencije, oboleli od akutne leukemije u fazi akutne inflamacije tj. febrilne neutropenije razvijaju slične poremećaje insulinske rezistencije kao i gojazni bolesnici.

Bonizzoli i saradnici su u svom ispitivanju, koje je obuhvatilo traumatizovane ispitanike primljene u jedinicu intenzivne nege, utvrdili da se insulinska rezistencija izračunata na osnovu HOMA - IR, javila u oko 62 % ispitanika te da su ispitanici, koji su na prijemu imali insulinsku rezistenciju, imali teži hospitalni tok izražen većom učestalošću infekcija, dužim trajanjem

mehaničke ventilacije i dužom hospitalizacijom u jedinici intenzivne nege, ali nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na ispitanike bez insulinske rezistencije¹⁷⁹.

Ni naše istraživanje nije ukazalo na statistički značajan uticaj insulinske rezistencije na tok febrilne neutropenije i ishod na kraju prve hospitalizacije.

Studija egipatskih autora je ispitivala značaj insulinske rezistencije u nedijabetesnih ispitanika sa akutnim koronarnim sindromom. Za razliku od našeg istraživanja u kojem nije bilo značajnog uticaja insulinske rezistencije na ishod, rezultati ove studije su ukazali da je stepen insulinske rezistencije bio u korelaciji sa težinom prezentacije akutne bolesti i koronarografskim nalazom¹⁸⁰.

5.6. Procena metaboličkog statusa

5.6.1. Ukupni holesterol

Srednja vrednost ukupnog holesterola je bila statistički značajno viša u kontrolnoj grupi gojaznih u odnosu na grupu bolesnika pre hemioterapije ($p = 0.000018$). Takođe, statistički značajna razlika je postojala između kontrolne grupe gojaznih i grupe bolesnika sa febrilnom neutropenijom ($p < 0.001$). Poređenjem vrednosti ukupnog holesterola u grupi bolesnika pre hemioterapije i sa febrilnom neutropenijom, zapažen je statistički značaj pad vrednosti ukupnog holesterola u fazi febrilne neutropenije ($p = 0.001$).

U našem istraživanju postojala je insignifikantna, negativna korelacija između prosečnih vrednosti ukupnog holesterola i težine inflamacije procenjene merenjem CRP i fibrinogena. Odnosno, što je inflamacija bila izraženija to su vrednosti ukupnog holesterola ispitanika bile niže. Uticaj prosečne vrednosti ukupnog holesterola u grupi bolesnika pre hemioterapije i sa febrilnom neutropenijom na tok febrilne neutropenije nije bio statistički značajan ($p = 0.24$ vs. $p = 0.37$). Međutim, ispitanici sa nekomplikovanim tokom febrilne neutropenije su ipak imali više vrednosti ukupnog holesterola. Prosečna vrednost ukupnog holesterola takođe nije značajno uticala na ishod ispitanika ($p = 0.62$). Zapaženo je da su vrednosti ukupnog holesterola pre febrilne neutropenije bile niže kod ispitanika koji su umrli u odnosu na oporavljene.

Tokom infekcije i inflamacije dolazi po značajnih alteracija u metabolizmu lipida što se smatra posledicom sposobnosti lipidski čestica da neutrališu bakterijske produkte koji aktiviraju TLR i NLR, odnosno koji se ponašaju kao PAMP⁷⁵. S druge strane, indukcija insulinske

rezistencije, koju smo dokazali i na našim ispitanicima, doprinosi metaboličkim poremećajima i dislipidemiji. Pretpostavlja se i da su smanjena sinteza u jetri i dilucionni efekat mera resuscitacije dodatni mehanizmi sniženja vrednosti holesterola u teško obolelih^{181,182}.

Raspoloživi literaturni podaci su dominantno zasnovani na bolesnicima sa sepsom, teškom sepsom i septičnim šokom, odnosno dobrovoljcima kojima je izazivana akutna inflamacija ubrizgavanjem fabričkih pripravaka LPS. Deo podataka potiče iz istraživanja na laboratorijskim životinjama, dok se samo jedno istraživanje bavilo hematološkim bolesnicima u fazi febrilne neutropenije.

Rezultati našeg ispitivanja, koji ukazuju na statistički značajno sniženje ukupnog holesterola, su saglasni sa rezultatima do sada publikovanih radova. Dunham i saradnici su utvrdili snižene vrednosti ukupnog holesterola kod pacijenata sa teškom traumom hospitalizovanih u jedinici intenzivne nege¹⁸³. Značajan rezultat ove studije je što su autori utvrdili da se kod oko 90 % ispitanika holesterol tokom hospitalizacije snizio ukoliko je došlo do razvoja intrahospitalne infekcije¹⁸³. Takav rezultat je takođe saglasan rezultatima našeg ispitivanja.

Ispitivanjem značaja sniženih vrednosti ukupnog holesterola na tok i ishod infekcije, rezultati se razlikuju. U našem istraživanju nismo dokazali statistički značajan uticaj vrednosti ukupnog holesterola na ishod prve hospitalizacije ispitanika. Zapažene su niže vrednosti ukupnog holesterola pre febrilne neutropenije kod preminulih, ali ova razlika nije bila statistički značajna. Slične rezultate, ali na obolelima od sepse su imali Chien i saradnici¹⁸⁴, dok su u drugom istraživanju ispitanici koji su preživeli sepsu imali značajno više vrednosti ukupnog holesterola prvog dana hospitalizacije u jedinici intenzivne u odnosu na preminule. U istraživanju Gordona i saradnika koje obuhvatilo 111 kritično obolelih hirurških bolesnika, vrednosti ukupnog holesterola bile su snižene, a njihove vrednosti obrnuto su korelirale sa koncentracijama proinflamatornih citokina¹⁸⁵. Slična korelacija, ali sa CRP i fibrinogenom bila je prisutna i u naših ispitanika. U drugoj studiji, niske vrednosti holesterola bile su udružene sa lošim ishodom bolesnika¹⁸⁶.

U našem istraživanju ispitanici sa nižim BMI pre hemioterapije imali lošiji ishod u odnosu na ispitanike čiji se BMI kretao između 25 i 30 kg/m². Zanimalo nas je da li je možda neki drugi faktor doprineo da bolesnici sa višim BMI imaju bolje preživljavanje. Pretpostavili

smo da su mršaviji ispitanici imali značajno niže vrednosti ukupnog holesterola u odnosu na one sa višim BMI. Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju.

5.6.2. HDL - holesterol

Prosečna vrednost HDL - holesterola je bila statistički značajno viša u kontrolnoj grupi gojaznih u odnosu na grupu bolesnika pre hemioterapije ($p = 0.0022$). Takođe, signifikantna razlika je postojala u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom ($p = 0.0006$). U grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom, zapažen je pad vrednosti HDL - holesterola koji nije bio statistički značajan ($p = 0.707$).

Izraženija inflamacija bila je praćena nižim vrednostima HDL - holesterola, ali korelacija nije bila signifikantna ni u odnosu na vrednosti u grupi bolesnika pre hemioterapije niti u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom ($r = -0.07$ vs. $r = 0.11$). Ispitanici sa nekomplikovanim tokom febrilne neutropenije su pre hemioterapije imali statistički značajno niže vrednosti HDL - holesterola ($p = 0.007$). Vrednosti HDL - holesterola u febrilnoj neutropeniji u ispitanika sa nekomplikovanim tokom FN su takođe bile niže u odnosu na ispitanike sa komplikacijama febrilne neutropenije, ali nije bilo statistički značajne razlike ($p = 0.38$). Prosečne vrednosti HDL - holesterola u grupi bolesnika pre hemioterapije i sa febrilnoj neutropeniji nisu statistički značajno uticale na ishod febrilne neutropenije ($p = 0.65$ vs. $p = 0.60$), ali je HDL - holesterol u grupi bolesnika pre hemioterapije bio viši, a u FN niži kod ispitanika koji su se oporavili.

Rezultati Chiena i saradnika se razlikuju od naših. Njihovo istraživanje koje je obuhvatilo preko 60 ispitanika sa teškom sepsom, prosečne starosti 72 godine, je pokazalo statistički značajno niže vrednosti HDL - holesterola od 1 - 4. dana kod ispitanika koji su preminuli ¹⁸⁴. Takođe, multivarijantnom analizom, nivo HDL - holesterola je bio prediktor mortaliteta u ovoj grupi ispitanika. Slične rezultate u smislu signifikantnog sniženja HDL - holesterola su imali i Gordon i saradnici ⁸⁵. Njihovo istraživanje je obuhvatilo 32 ispitanika u hirurškoj jedinici intenzivne nege, a niža vrednost HDL - holesterola je bila i prediktor razvoja infekcije u ovih ispitanika.

Za razliku od navedenih, a saglasno našim rezultatima, istraživanje na ispitanicima obolelim od sepse ukazalo je na snižene vrednosti HDL - holesterola, ali njegova vrednost nije bila prediktor mortaliteta, za razliku od vrednosti ukupnog i LDL - holesterola ¹⁸⁵. Stoga u ovom

istraživanju, sniženje ukupnog holesterola je bilo dominantno na račun LDL čestica, što je saglasno i našim rezultatima. Prethodno su studije endotoksemije na laboratorijskim životinjama, glodarima i zečevima ukazivale na dominantno sniženje HDL čestica u endotoksemiji. Pojava je objašnjena dominacijom HDL - holesterola u stupanju u interakciju sa LBP i vezivanju LPS. Međutim, kasnijim laboratorijskim istraživanjima na humanom uzorku je dokazano predominantno vezivanje LPS za apoB čestice, prevashodno LDL, ali i VLDL čestice i hilomikrone⁸³. Razlika između rezultata na laboratorijskim životinjama i humanom uzorku je objašnjena velikim udelom HDL čestica u lipidskom profilu glodara⁷⁶. Navedena studija je ukazala i na niže vrednosti HDL - holesterola u preživelih u odnosu na preminule ispitanike što je saglasno našim rezultatima⁷⁶.

5.6.3. LDL - holesterol

Srednja vrednost LDL - holesterola je bila statistički značajno viša u kontrolnoj grupi gojaznih u odnosu na grupu bolesnika pre hemioterapije ($p = 0.000003$). Takođe, statistički značajna razlika između kontrolne grupe gojaznih i ispitanika sa akutnom leukemijom je postojala i u febrilnoj neutropeniji ($p < 0.001$). U ispitivanoj grupi, zapaženo je statistički signifikantno sniženje vrednosti LDL - holesterola u febrilnoj neutropeniji u odnosu na vrednosti izmerene pre hemioterapije ($p = 0.001$). S obzirom da sniženje HDL - holesterola nije bilo signifikantno, možemo zaključiti da je sniženje ukupnog holesterola u grupi bolesnika sa febrilnom neutropenijom u odnosu na vrednosti u grupi bolesnika pre hemioterapije bilo dominantno na račun LDL čestica. Takav rezultat je logičan s obzirom na rezultate prethodno citiranog laboratorijskog ispitivanja o predominaciji LDL čestica u vezivanju LBP⁸³.

Istraživanje Shor i saradnika potkrepljuje ovu tvrdnju. Ono je obuhvatilo 203 ispitanika čija je medicinska dokumentacija retrospektivno pregledana. Ispitanici su podeljeni u dve grupe u odnosu na vrednost LDL - holesterola od 70 mg/dL (1.8 mmol/L) koja je preporučena kao optimalan cilj kod visokorizičnih bolesnika od strane udruženja NCEP (*National Cholesterol Education Program*, eng.). U studiji je evidentiran uzrok prijema kao febrilnost, sepsa ili nijedno od navedenih. Dobijenim rezultatima je vrednost LDL - holesterola niža od 70 mg/dL bila povezana sa većom učestalosti febrilnosti i sepse, dok nije bilo statistički značajnog uticaja niskog LDL - holesterola na mortalitet. Autori smatraju da se u sepsi i infekciji smanjuje

vrednost LDL - holesterola, međutim povećava se nivo malih, gustih, oksidisanih LDL čestica koje imaju značajan aterogeni potencijal. One deluju citotoksično, nagomilavaju se u makrofagima gde potenciraju oslobađanje citokina i prokoagulantnih supstanci i time potenciraju inflamaciju¹⁸⁷.

Levels i saradnici, osim što su dokazali dominantno vezivanje LBP-a za LPS, svojim istraživanjem su dokazali da su vrednosti LDL - holesterola negativno korelirale sa markerima inflamacije i da je LDL - holesterol bio statistički značajno niži kod preminulih nego preživelih ispitanika⁷⁶. Negativna korelacija sa CRP i fibrinogenom, bez statističke značajnosti je bila prisutna i u naših ispitanika ($r = - 0.05$ za CRP, $r = - 0.24$ za fibrinogen). Povezanost niskih vrednosti LDL - holesterola sa lošim ishodom nije statistički značajno dokazana u našem ispitivanju, međutim zapaženo je da su vrednosti LDL - holesterola pre hemioterapije i u febrilnoj neutropeniji ipak bile više kod oporavljenih ispitanika ($p = 0.71$ vs. $p = 0.42$). Iz ovih podataka bi možda moglo da se pretpostavi da ispitanici sa višim vrednostima LDL - holesterola pre infekcije imaju bolji ishod s obzirom na veći potencijal neutralizacije bakterijskog endotoksina putem lipoproteina.

5.6.4. Apolipoprotein A - I

Apolipoproteini su glavni belančevinasti sastavni deo čestice lipoproteina i oni im omogućuju interakciju sa drugim molekulima. ApoA - I je glavni lipoprotein HDL čestica i njegova uloga je najbolje proučena u reverznom transportu holesterola u organizmu na osnovu kojeg HDL ispoljava antiaterogeni efekat.

U našem istraživanju, ispitanici oboleli od akutne leukemije pre hemioterapije imali su statistički značajno niže vrednosti apoA - I u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($p = 0.0002$). U febrilnoj neutropeniji je u ispitanika došlo do signifikantnog sniženja apoA - I u odnosu na prosečnu vrednost pre hemioterapije ($p = 0.03$), tako da je razlika u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih bilo još značajnija u odnosu na period pre hemioterapije ($p < 0.001$). Vrednosti apoA - I u febrilnoj neutropeniji su statistički značajno negativno korelirale sa CRP ($r = - 0.37$), dok je korelacija niske vrednosti apoA - I sa povišenim vrednostima fibrinogena bila na granici statističke značajnosti ($r = - 0.25$). Statistički značajna razlika u vrednostima apoA - I u odnosu na tok febrilne neutropenije nije postojala ($p = 0.07$ vs. $p = 0.94$). Među ispitanicima nije bilo

statistički značajne razlike u vrednostima apoA - I pre hemioterapije niti u febrilnoj neutropeniji u odnosu na ishod ($p = 0.71$ vs. $p = 0.55$).

Sniženje vrednosti apoA - I u febrilnoj neutropeniji u odnosu na vrednosti pre hemioterapije je logično, s obzirom na sniženje prosečne vrednosti HDL - holesterola u ispitanika u FN. Međutim, sniženje HDL - holesterola nije bilo statistički značajno, dok smo u slučaju apoA - I dobili statistički signifikantan rezultat. Ova razlika bi se mogla objasniti činjenicom da tokom akutne inflamacije osim potrošnje HDL - holesterola dolazi i do izmene sastava same čestice. Naime, serumski amiloid A (SAA), reaktant akutne faze, se vezuje za HDL česticu nakon čega dolazi do zamene apoA - I za SAA¹⁸⁸. Ovu strukturnu promenu HDL čestice su proučavali i van Leeuwen i saradnici⁸⁷. Njihovo istraživanje je obuhvatilo ispitanike sa teškom sepsom, a rezultati su ukazali na dobru korelaciju promene vrednosti HDL čestica sa apoA - I. Analizom proteinskog sastava HDL čestice utvrdili su da je SAA bio drugi najzastupljeniji protein u ovoj čestici u akutnoj inflamaciji, dok se sa oporavkom ispitanika, njegov udeo značajno smanjio⁸⁷. Njihovo istraživanje ukazalo je u na statistički značajnu negativnu korelaciju apoA - I sa vrednostima CRP u akutnoj inflamaciji, što je saglasno našim rezultatima.

Iako je nastankom FN došlo do statistički značajnog pada vrednosti apoA - I, njegove vrednosti nisu statistički značajno uticale na ishod naših ispitanika. Snižene vrednosti, ali sa statistički signifikantnim značajnim uticajem na lošiji ishod dokazalo je ispitivanje Chien i saradnika na obolelima sa teškom sepsom¹⁸⁴. U ovom istraživanju, na osnovu nivoa apoA - I izmerenog prvog dana po postavljanju dijagnoze teške sepse mogao je da se predvidi mortalitet nakon 30 dana, rizik od produžene hospitalizacije kao i rizik od nastanka intrahospitalnih infekcija¹⁸⁴.

5.6.5. Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) je LDL-u sličan molekul koji nastaje vezivanjem apo(a) za apoB100¹⁸⁹. Nivo Lp(a) je dominantno genetski determinisan i do sada je poznato malo faktora poput estrogena, progesterona, hormona štitaste žlezde, alkohola, inflamacije i bubrežne insuficijencije koji mogu dovesti do izmene njegovog nivoa¹⁸⁹. Uloga Lp(a) je najbolje proučena u sferi kardiovaskularnih bolesti gde se zahvaljujući strukturnoj homologiji sa plazminogenom smatra

aterogenom i protrombogenicim faktorom. Autori su ispitivali promene nivoa Lp(a) u akutnoj fazi inflamatornog odgovora kao i njegov značaj u predviđanju težine oboljenja i ishoda bolesnika. Na osnovu rezultata svojih istraživanja na obolelima od akutnog infarkta miokarda i akutnog ishemijskog inzulta kod kojih je tokom akutne faze inflamacije došlo do porasta vrednosti Lp(a), ove grupe istraživača smatrala su Lp(a) reaktantom akutne faze^{191,192}. Takođe, studija koja je ispitivala obolele od infekcija, tumora i bolesnike u postoperativnom periodu koji su bili u akutnoj fazi inflamacije utvrdila je dvostruko više vrednosti Lp(a) u ispitanika u odnosu na kontrolnu grupu zdravih¹⁹³. Tranzitorni porast nivoa Lp(a) u akutnoj fazi objašnjen je povećanom sintezom Lp(a), smanjenom ekskrecijom iz organizma odnosno izmenjenom distribucijom Lp(a) čestica između intravaskularnog i ekstravaskularnog prostora¹⁹³.

Rezultati našeg ispitivanja su drugačiji. U ispitanika sa akutnom leukemijom u febrilnoj neutropeniji je došlo do insignifikantnog snižavanja vrednosti Lp(a) ($p = 0.49$). Mooser i saradnici, čiji su ispitanici bili pacijenti primljeni u jedinicu intenzivne nege zbog sepse i teških opekotina, ustanovili su redukciju nivoa Lp(a) od 80 do 95 %¹⁹⁰. Slične promene bile su prisutne i u septičnih i u bolesnika sa opekotinama. Stoga su istraživači smatrali da su posledica dejstva citokina sistemskog inflamatornog odgovora, odnosno posledicom izmenjenog metabolizma Lp(a), disfunkcije jetre i hemodilucije¹⁹⁰. Još jedna studija koja je ispitivala obolele od vestibularnog neuronitisa, oboljenja koje se karakteriše akutnom inflamacijom, je utvrdila značajno niže nivoe Lp(a) u akutnoj fazi bolesti u odnosu na stabilnu bolest¹⁹⁴.

U pogledu korelacije vrednosti Lp(a) sa parametrima inflamacije, navedeno istraživanje utvrdilo je statistički značajnu negativnu korelaciju Lp(a) sa CRP i fibrinogenom. Lp(a) je i u našem istraživanju pokazao negativnu povezanost sa markerima inflamacije, ali korelacija nije bila statistički značajna ($r = -0.16$ vs. $r = -0.17$).

Kao prediktor težine i ishoda oboljenja, vrednost Lp(a) je bila značajna u ispitivanju Chakraborty i saradnika u bolesnika sa akutnim ishemijskim inzultom¹⁹¹. U našem ispitivanju, Studentovim t - testom nije bilo značajne razlike među ispitanicima u pogledu toka ($p = 0.1$ vs. $p = 0.18$) i ishoda febrilne neutropenije ($p = 0.36$ vs. $p = 0.35$). Značajan je podatak, da su vrednosti Lp(a) pre hemioterapije i u FN bile gotovo dvostruko više u ispitanika koji su se oporavili. S druge strane, metodom multiple logističke regresije je na osnovu vrednosti Lp(a) u

febrilnoj neutropeniji, u kombinaciji sa drugim parametrima, bilo je moguće predvideti tačan ishod ispitanika.

5.6.6. Trigliceridi

Akutna inflamacija izaziva promene u strukturi i količini lipoproteina u serumu. Istraživanja su najviše isticala značajnu ulogu HDL i LDL čestica u neutralisanju bakterijskih toksina. Ipak, autori su dokazali da i trigliceridi i trigliceridima bogate čestice, kao hilomikroni i VLDL, imaju značajnu ulogu „scavengera“ i kao takvi se ponašaju kao deo urođenog imuniteta¹⁹⁴. U literaturi se još pre oko 50 godina pojavio termin „lipemija sepse“ koji podrazumeva povećanu sintezu i sekreciju trigliceridima bogatih VLDL čestica u jetri. Ova pojava je posledica citokina sintetisanih i sekretovanih od strane ćelija urođenog imuniteta u okviru akutne inflamacije¹⁹⁶. Prema ovoj teoriji, trigliceridima bogate čestice vezuju LPS, kompleks VLDL - LPS se razgrađuje u hepatocitima što dovodi do smanjene osetljivosti jetre na efekte citokina, odnosno izazivanja tolerancije na dejstvo citokina što rezultuje smanjenjem dalje sinteze reaktanata akutne faze i ublažavanjem imunološkog odgovora¹⁹⁶.

U naših ispitanika, srednja vrednost triglicerida je bila viša u grupi bolesnika pre hemioterapije u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($p = 0.78$). Nije postojala statistički značajna razlika između kontrolne grupe gojaznih i grupe bolesnika sa febrilnom neutropenijom ($p = 0.41$). U ispitivanoj grupi, zapaženo je sniženje vrednosti triglicerida bez statističke značajnosti u febrilnoj neutropeniji u odnosu na vrednosti izmerene pre hemioterapije ($p = 0.31$).

Studija Gordona i saradnika je ukazala da su vrednosti triglicerida hospitalizovanih u jedinici intenzivne nege bile unutar granica referentnih vrednosti, a da su u onih koji su imali infekciju bile više nego kod ispitanika bez infekcije¹⁸⁵. Međutim, naši rezultati nisu u skladu sa navedenom studijom. Nastankom febrilne neutropenije je došlo do sniženja vrednosti triglicerida u naših ispitanika. Težina inflamacije je insignifikantno, negativno korelirala sa prosečnom vrednosti triglicerida, odnosno što je stepen inflamacije bio viši, trigliceridi su bili niži. Korelacija je bili insignifikantna, ali na granici statističke značajnosti u odnosu na fibrinogen ($r = -0.19$ za CRP, $r = -0.22$ za fibrinogen). Prosečne vrednosti triglicerida pre hemioterapije i u febrilnoj neutropeniji su bile više u ispitanika kod kojih se tok febrilne neutropenije nije komplikovao. Slično tome, ispitanici koji su preminuli na kraju prve hospitalizacije imali su niže

prosečne vrednosti triglicerida, ali bez statistički značajne razlike. Rezultate slične našima imali su Levels i saradnici i kod ispitanika sa sepsom, ali i kod eksperimentalno indukovane endotoksemije ubrizgavanjem fabričkog pripravka LPS dobrovoljcima ⁷⁶. Njihovi septični ispitanici su imali snižene vrednosti triglicerida u odnosu na referentne vrednosti, dok je kod dobrovoljaca nakon davanja LPS uočeno snižavanje ukupnih triglicerida u odnosu na vrednosti izmerene pre izazivanja endotoksemije ⁷⁶.

5.7. Adiponektin

Masno tkivo nije pasivno skladište energije već endokrina žlezda koja sintetise citokine i adipokine koji imaju značajnu ulogu u inflamaciji i regulaciji metaboličkih procesa. Hronična inflamacija, kakva se nalazi u osnovi gojaznosti uzrok je insulinske rezistencije i povećanog rizika za nastanak aterosklerotskih komplikacija. Saznanja koja se odnose na regulaciju sinteze i ekspresiju adiponektina u ranoj fazi akutne inflamacije su neodređena, a istraživanja su podstaknuta opisanom pojavom insulinske rezistencije u akutnoj inflamaciji. Naime, insulinska rezistencija je pojava koja povezuje hroničnu inflamaciju u gojaznosti sa procesom akutne inflamacije. Stoga je pretpostavljeno da masno tkivo aktivno učestvuje u procesu akutne inflamacije i da se ona odražava na izmenjenu ekspresiju i sekreciju adipokina.

U našem istraživanju, serumski adiponektin u grupi bolesnika pre hemioterapije je bio statistički značajno viši u odnosu na kontrolnu grupu gojaznih ($p = 0.00084$). U akutnoj inflamaciju, odnosno febrilnoj neutropeniji, vrednosti serumskog adiponektina su se smanjile, ali su i dalje bile statistički značajno više nego u kontrolnoj grupi gojaznih ($p = 0.000011$). Stoga, akutna inflamacija u vidu febrilne neutropenije nije dovela do statistički značajne promene serumskog adiponektina ($p = 0.96$).

Slične rezultate našima, ali na drugačijoj grupi ispitanika u akutnoj inflamaciji, su dobili Ekstrom i saradnici ¹²¹. Istraživali su promene u ekspresiji i sekreciji adiponektina u dve grupe ispitanika – u jednoj je akutna inflamacija izazvana vakcinacijom, a drugu grupu su činili ispitanici predviđeni za elektivnu kardiohiruršku intervenciju. U oba slučaja, merenjem nivoa citokina potvrdili su akutno zapaljenje koje je bilo izraženije u operisanih ispitanika. Međutim, nije bilo signifikantnih promena u ekspresiji ribonukleinske kiseline (RNK) adiponektina u masnom tkivu. Zabeležen je blagi pad vrednosti serumskog adiponektina, ali promene nisu bile

statistički značajne¹²¹. Na osnovu ovih rezultata, Ekstrom i saradnici su zaključili da adiponektin nije ključni element u ranoj fazi akutne inflamacije.

Keller i saradnici indukovali su akutnu inflamaciju aplikacijom LPS zdravim dobrovoljcima, nakon čega je ordiniran fiziološki rastvor¹²⁰. U svojim rezultatima su utvrdili da se vrednosti adiponektina merene nakon aplikacije endotoksina nisu značajnije izmenile, ali da je u daljem toku, nakon davanja infuzije posle aplikacije endotoksina, došlo do pada vrednosti adiponektina. S obzirom da merenje adiponektina nije rađeno pre davanja endotoksina, istraživači su zaključili da je akutna inflamacija dovela do blagog relativnog porasta serumskog adiponektina. Ovaj inicijalni porast adiponektina objasnili su kao adaptivni mehanizam na efekte visokih vrednosti TNF - α ¹²⁰.

Istraživanje Hillebranda i saradnika je jedino koje smo pronašli u kojem se ispitanici u akutnoj inflamaciji, u ovom istraživanju oboleli od teške sepse i septičnog šoka različite etiologije, poređeni sa morbidno gojaznim ispitanicima i zdravim davaocima krvi¹²². Ispitanicima su određivane vrednosti inflamatornih citokina i adipokina, između ostalih i adiponektina. Dobijene su statistički značajno niže vrednosti adiponektina u grupi ispitanika sa sepsom i morbidnom gojaznošću u odnosu na davaoce krvi što nije u saglasnosti sa našim rezultatima. Moguće objašnjenje se ovako različitih rezultata u odnosu na naše istraživanje može biti u činjenici da nisu isključeni gojazni ispitanici oboleli od sepse, nije bilo podataka o prisustvu drugih komorbiditeta i upotrebi lekova koji su mogli uticati na vrednost adiponektina, kao i činjenica da su oboleli od sepse bili značajno stariji u odnosu gojazne i na kontrolnu grupu zdravih. Svi nabrojani faktori svojim uticajem mogli su dovesti do pojave sniženih vrednosti adiponektina tako da nije jasno koliko je u stvari bio uticaj same akutne inflamacije, a koliki njihov potencijalni doprinos.

Takođe, studija egipatskih autora na ispitanicima obolelim od sepse je pokazala negativnu korelaciju serumskog adiponektina sa težinom sepse¹²³. U našem istraživanju, serumski adiponektin se pre hemioterapije i u FN nije statistički značajno razlikovao u ispitanika sa komplikovanim i nekomplikovanim tokom FN ($p = 0.86$ pre hemioterapije vs. $p = 0.67$ u FN).

Autori su bili zainteresovani za proučavanje adiponektina i u drugim oblicima akutne i hronične inflamacije kao što je HOBP. HOBP je hronična inflamatorna bolesti disajnih organa čiji se tok obično komplikuje pojavom egzacerbacija bolesti u vidu akutne infekcije. Pregledni

članci navode povišene vrednosti adiponektina u obolelih od HOBP, kao i njegovu povezanost sa ishodom ove bolesti ^{197,198}. Kirdar i saradnici su izmerili signifikantno više vrednosti adiponektina u obolelih od HOBP u stabilnoj fazi bolesti u odnosu na zdrave ispitanike ¹⁹⁹. Pojavom egzacerbacije bolesti, serumski adiponektin je porastao što je objašnjeno, kao i od strane Kellera i saradnika u njihovom istraživanju, adaptivnim mehanizmom kojim se pokušavaju nadvladati efekti proinflamatornih citokina, prvenstveno TNF - α ^{120,199}.

Zanimljivo je istraživanje Oraby i saradnika, čiji su ispitanici takođe bili oboleli od hronične opstruktivne bolesti pluća, jer su ispitanike, osim po aktivnosti osnovne bolesti, klasifikovali i prema vrednostima BMI ²⁰⁰. Pozitivna strana ovog istraživanja je takođe bila što nisu uključeni ispitanici koji su imali komorbiditete koji utiču na vrednosti adiponektina. Saglasnosti našim rezultatima, njihovo istraživanje je takođe ukazalo na statistički značajno više vrednosti serumskog adiponektina u normalno uhranjenih ispitanika u odnosu na gojazne, nezavisno od aktivnosti osnovne bolesti. Kao i u prethodnim studijama na obolelima od HOBP, pojava egzacerbacije je dovela do daljeg porasta serumskog adiponektina ²⁰⁰.

5.8. Febrilna neutropenija vs gojazni ili akutna vs. hronična inflamacija

Poređenje dve naizgled potpuno različite grupe bolesnika, gojaznih i obolelih od akutne leukemije sa febrilnom neutropenijom, je na prvi pogled možda nejasna, čak, čudna ideja. Međutim, ovi bolesnici zapravo ima zajednički imenilac - inflamaciju.

U osnovi febrilne neutropenije, prvog znaka infekcije u obolelih nakon hemioterapije, nalazi se akutna inflamacija koja je inicirana patogenim sekvencama mikroorganizama koje organizam prepoznaje kao signale opasnosti. Kako je već objašnjeno, ovo prepoznavanje je moguće usled interakcije PRR imunoloških ćelija domaćina i PAMP uzročnika što dovodi do aktivacije intracelularnih signalnih puteva čiji je rezultat produkcija citokina i započinjanje procesa zapaljenja.

Studije su svojim rezultatima potvrdile su koncept gojaznosti kao oboljenja koje se karakteriše niskim stepenom hronične inflamacije ²⁰¹. U hiperalimentacionoj gojaznosti, ishrana bogata mastima smatra se pokretačem inflamatornog odgovora. Nakon obroka, masne kiseline se skladište u adipocitima, a u stanjima povećanih energetske potrebe se otpuštaju u krvotok. Glavni hormonski regulatori ovog procesa su insulin i kateholamini, koji takođe imaju uticaj na

prokrvljenost masnog tkiva²⁰². U stanjima povećanog kalorijskog unosa, kada se iscrpi kapacitet masnog tkiva da uskladišti sav višak lipida, dolazi do porasta nivoa masnih kiselina u krvotoku²⁰³. Laboratorijski je prisutna klasična dislipidemija gojaznosti i metaboličkog sindroma karakterisana hipertrigliceridemijom i hipo HDL - holesterolemijom. Prema novim saznanjima zasićene masne kiseline u gojaznosti predstavljaju pokretače inflamatornog procesa jer imaju sposobnost aktivacije zapaljenja vezivanjem za TLR4. Isti PRR aktiviraju i bakterijski lipopolisaharidi. U patogenezi zapaljenja u gojaznosti značajnu ulogu ima i aktivacija inflammasoma NLRP3²⁰⁴. Slično kao u akutnoj inflamaciji, vezivanje PAMP i PRR dovodi do produkcije inflamatornih citokina, prevashodno TNF - α , IL - 6 i IL - 1. S druge strane, lipoliza u hipertrofičnim adipocitima može da bude ligand za TLR4 i da indukuje inflamaciju²⁰⁵. Zanimljiva je i hipoteza endotoksemije uzrokovane LPS nakon obroka bogatog mastima koja putem TLR4 doprinosi inflamaciji, povećanu telesne mase i hiperglikemiji^{205,206}.

Prema rezultatima našeg ispitivanja, oba stanja – gojaznost i febrilna neutropenija se karakterišu insulinskom rezistencijom. Iz prethodnih navoda, možemo zaključiti da je ona posledica dejstva citokina, u prvom redu TNF - α što dovodi do defektne fosforilacije IRS i poremećenog “signalinga” insulina.

Dislipidemija febrilne neutropenije se razlikovala u odnosu na gojazne ispitanike. Dok su gojazni imali povišene vrednosti LDL - holesterola i hipoHDL - holesterolemiju, oboleli od akutne leukemije su i pre hemioterapije imali niži ukupni, LDL i HDL - holesterol koji su se u akutnoj inflamaciji dodatno snizili. Vrednosti triglicerida su bile bez značajnijih promena, a u febrilnoj neutropeniji niže nego kod gojaznih ispitanika. Smatramo da je ova razlika, barem delimično uzrokovana ulogom lipoproteina u neutralizaciji bakterijskih lipopolisarida.

Febrilna neutropenija je dovela do pada vrednosti serumskog adiponektina, ali su vrednosti u poređenju sa gojaznim ispitanicima bile značajno više. Prema tome, trend kretanja adiponektina u akutnoj inflamaciji bio je sličan gojaznim ispitanicima, uprkos značajno višim prosečnim vrednostima.

5.9. Predikcija ishoda ispitanika

Naši rezultati su ukazali da je samo BMI pre hemioterapije statistički značajno uticao na ishod ispitanika na kraju prve hospitalizacije. Svi ostali parametri imali su manji, statistički

nesignifikantan značaj prilikom obrade podataka Studentovim t - testom. Međutim, pretpostavljeno je da bi neki od ovih pokazatelja, ukoliko bi se inkorporirali u određeni skup varijabli, zajedno mogli dati doprinos adekvatnijoj klasifikaciji rizika ispitanika. Iz ovog razloga je urađena dopunska statistička analiza podataka multiplom logističkom regresijom. Klasično pravilo, da je potrebno upotrebiti barem 10 varijabli kako bi broj lažno pozitivnih ili negativnih rezultata bio na prihvatljivom nivou, je u ovom slučaju relaksirano. Ova modifikacija je načinjena na osnovu studije Vittinghoffa i saradnika koja je ukazala da upotrebom pet do devet varijabli u modelima logističke regresije greška merenja nije značajno različita u odnosu na upotrebu od deset do šesnaest varijabli ¹³¹.

Na ovaj način, na našem uzorku prediktivnu vrednost za smrtni ishod imala je sledeća kombinacija varijabli:

- normalna telesna uhranjenost pre hemioterapije,
- trajanje febrilne neutropenije više od 7 dana,
- niže vrednosti MASCC indeksa rizika,
- više vrednosti CRP u FN,
- više vrednosti serumskog adiponektina u FN,
- niže vrednosti Lp(a) u FN i
- komplikovan tok febrilne neutropenije.

5.10. Nedostaci istraživanja

Razmatrajući nedostatke našeg istraživanja, na prvom mestu je mali broj ispitanika. Iz tog razloga je generalizovanje dobijenih podataka ograničeno. Takođe, moguće je da bi se promene ispitivanih parametara i njihov uticaj na tok i ishod febrilne neutropenije utvrdile sa većom pouzdanošću da su laboratorijski parametri praćeni u više trenutaka tokom istraživanja.

6. ZAKLJUČCI

1. U poređenju sa kontrolnom grupom gojaznih, ispitanici oboleli od akutne nelimfoblastne leukemije pre nastanka febrilne neutropenije imaju:
 - očuvanu insulinsku senzitivnost,
 - dislipidemije koje se karakterišu sniženim vrednostima ukupnog, LDL i HDL - holesterola,
 - više vrednosti serumskog adiponektina.
2. Nastanak febrilne neutropenije, kao modela akutne inflamacije u ispitivanoj grupi dovodi do:
 - razvoja insulinske rezistencije i konsekutivnog hiperinsulinizma,
 - daljeg sniženja ukupnog holesterola dominantno na račun LDL - holesterola,
 - daljeg sniženja HDL - holesterola, sa promenom njegove strukture u smislu sniženja apoA – I,
 - daljeg snižavanja vrednosti serumskog adiponektin.
3. Oboleli od akutne nelimfoblastne leukemije u febrilnoj neutropeniji razvijaju metaboličke promene viđene kod gojaznih osoba sa insulinskom rezistencijom.
4. Nastanak i progresija insulinske rezistencije je u pozitivnoj korelaciji sa fibrinogenom kao pokazateljem težine inflamacije, dok je apoA - I u negativnoj korelaciji sa CRP - om kao pokazateljem težine inflamacije. Stoga, teži stepen inflamacije se karakteriše izraženijim padom apoA – I.
5. Ispitanici sa većim indeksom telesne mase (BMI) i obimom struka imaju povoljniji tok febrilne neutropenije i ishod.
6. Stres hiperglikemija i niže vrednosti HDL - holesterola su statistički značajno češće u ispitanika sa komplikovanim tokom febrilne neutropenije. Ostali pojedinačni parametri

insulinske senzitivnosti (insulinemija, HOMA - IR), metaboličkog statusa (ukupni holesterol, LDL - holesterol, trigliceridi, apoA - I, Lp(a)) i adiponektin ne utiču značajno na tok i ishod febrilne neutropenije.

7. Adiponektin kod ispitanika obolelih od akutne nelimfoblastne leukemije sa razvojem febrilne neutropenije ima trend opadanja čime se smanjuje njegova kardioprotektivna uloga.
8. Doprinošuci faktori predviđanja ishoda ispitanika sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom su trajanje febrilne neutropenije, BMI pre hemioterapije, MASCC indeks rizika, CRP u febrilnoj neutropeniji, adiponektin u febrilnoj neutropeniji, Lp(a) u febrilnoj neutropeniji i prisustvo komplikacija febrilne neutropenije.

Na osnovu rezultata našeg istraživanja, pacijenti sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom imaju lošiju prognozu ukoliko imaju sledeće karakteristike: normalnu telesnu masu pre hemioterapije, a u febrilnoj neutropeniji imaju temperaturu u trajanju dužem od 7 dana, imaju niže vrednosti MASCC indeksa rizika, više vrednosti CRP, više vrednosti adiponektina, niže vrednosti Lp(a) i komplikovan tok febrilne neutropenije.

Iz dobijenih rezultata, zaključujemo da je kod bolesnika sa febrilnom neutropenijom pored klasičnih hematoloških parametara potrebno uzeti u obzir antropometrijske karakteristike, redistribuciju masne mase, disfunkcionalnost masne mase, insulinsku rezistenciju i metaboličke parametre u cilju praćenja i predviđanja mogućih komplikacija i komorbiditeta.

7. LITERATURA

1. Derolf AR, Kristinsson SY, Andersson TML, Landgren O, Dickman PW, Bjorkholm M. Improved patient survival for acute myeloid leukemia: a population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005. *Blood* 2009;113(16):3666-72.
2. Ali NA, O'Brien Jr JM, Blum W, Byrd JC, Klisovic RB, Marcucci G. et al. Hyperglycemia in patients with acute myeloid leukemia is associated with increased hospital mortality. *Cancer* 2007;110(1):96-102.
3. Andre S, Taboulet P, Elie C, Milpied N, Nahon M, Kierzek G. et al. Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey. *Crit Care* 2010;14:R68.
4. Frauenberger P, Hahn J, Holler E, Walli AK, Seidel D. Serum cholesterol level in neutropenic patients with fever. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(3): 304-7.
5. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti Marti F, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(suppl5):v252-v256.
6. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004;30:748-56.
7. Prucha M, Herold I, Zazula R, Dubska L, Dostal M, Hildebrand T. et al. Significance of lipopolysaccharide-binding protein (an acute phase protein) in monitoring critically ill patients. *Crit Care* 2003;7(6):R156.
8. Muckart DJJ, Bhagwanjee S. American college of chest physicians/Society of critical care medicine consensus conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1992;20(6):864-74.
9. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *J Postgrad Med* 2005;51(suppl1):42-8.

10. The National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Treatment and prevention of cancer-related infections, version 2.2014. Available from <http://www.nccn.org>.
11. Facchini L, Martino R, Ferrari A, Pinana JL, Valcarcel D, Barba P, et al. Degree of mucositis and duration of neutropenia are the major risk factors for early post-transplant febrile neutropenia and severe bacterial infections after reduced-intensity conditioning. *Eur J Haematol* 2011;88(1):46-51.
12. Bow EJ. Management of the febrile neutropenic cancer patient: lessons from 40 years of study. *Clin Microbiol Inf* 2005;11(5):24-9.
13. Peacock JE, Herrington DA, Wade JC, Lazarus HM, Reed MD, Sinclair JW, et al. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002;137(2):77-87.
14. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Belim L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001; 19(8): 2201-5.
15. Gunalp M, Koyunoglu M, Gurler S, Koca A, Yesilkaya I, Oner E, et al. Independent factors for prediction of poor outcomes in patients with febrile neutropenia. *Med Sci Monit* 2014;20:1826-32.
16. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18(16):3038-51.
17. Ahn S, Lee YS. Predictive factors for poor prognosis febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 2012;24:376-80.
18. Lyn JJ, Chen KF, Weng YM, Chiu TF. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department. *Hematol Oncol* 2013;31(4):189-96.

19. Carmona-Bayonas A, Gomez J, Gonzales-Billalabelitia E, Canteras M, Navarette A, Gonzalvez ML, et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105(5):612-7.
20. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979;67:194–200.
21. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
22. Regazzoni CJ, Khoury M, Irrazabal C, Myburg C, Galvalisi NR, O’Flaherty M, et al. Neutropenia and the development of the systemic inflammatory response syndrome. *Int Care Med* 2003;29:135-8.
23. Pova P, Ces Souza-Dantas V, Soares M, Salluh JIF. C-reactive protein in critically ill cancer patient with sepsis: influence of neutropenia. *Crit Care* 2011;15:R129.
24. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Luis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systemic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-217.
25. Kilicarslan A, Uysal A, Roach EC. Acute phase reactants. *Acta Medica* 2013;2:2-7.
26. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodrigez BL, Yawo K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002;55:445-51.
27. Schuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trumper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant disease and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis* 2006;43:468-73.
28. Persson L, Engervall P, Magnuson A, Vikerfors T, Soderquist B, Hansson LO, et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2004;36:365-71.
29. Boysen AK, Jensen BR, Poulsen LO, Jensen P, Ladefoged S. Procalcitonin as a marker of infection in febrile neutropenia: a systematic review. *Modern Chemotherapy* 2013;2:8-14.
30. Assicot M, Gendrel D, Carsin H. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515–8.

31. Erten N, Genc S, Besisik SK, Saka B, Karan MA, Tascioglu C. The predictive and diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein for clinical outcome in febrile neutropenic patients. *J Chin Med Assoc* 2004;67:217-21.
32. Massaro KSR, Costa SF, Leone C, Chamone DAF. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infectious Diseases* 2007;7:137.
33. Aimoto M, Koh H, Katayama T, Okamura H, Yoshimura T, Koh S, et al. Diagnostic performance of high sensitivity procalcitonin and serum C-reactive protein tests for detecting bacterial infection in febrile neutropenia. *Infection* 2014;42:971-9.
34. Carmona-Bayonas A, Font C, Ayala de la Pena F. Stress-induced hyperglycemia is a valuable biomarker in febrile neutropenia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013;35(1):3-17.
35. Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2005;25(7):963-76.
36. Shrayyef MZ, Gerich JE. Normal Glucose Homeostasis. In: Poretzky L. (ed) *Principles of diabetes mellitus*. Springer Science+Business Media. LLC 2010:19-35.
37. Gerich JE. Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab*. 2000;2:345–50.
38. Powers AC. Diabetes mellitus In: Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson (ed) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: Mc Graw-Hill;2005:2152-79.
39. Ragheb R, Medhat AM. Mechanisms of fatty acid-induced insulin resistance in muscle and liver. *J Diabetes Metab* 2011;2:4
40. Bevan P. Insulin signalling. *J Cell Sci* 2001;114:1429-30.
41. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Brit J Nutr* 2003;89:3-9.
42. Scheepers A, Joost HG, Schurmann A. The glucose transport families SGLT and GLUT: Molecular basis of normal and aberrant function. *J Enteral Parenteral Nutr* 2004;28(5):364-71.
43. Augustin R. The protein family of glucose transport facilitators: it's not only about glucose after all. *Life* 2010;62(5):315-33.

44. Andersen SK, Gjedsted J, Christiansen C, Tonnesen E. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *J Leukocyte Biol* 2004;75:413-21.
45. Gould GW, Bell GI. Facilitative glucose transporters: an expanding family. *TIBS* 1990; 15:18-23.
46. Rader DJ, Hobbs HJ. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson (ed) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: Mc Graw-Hill;2005.2286-98.
47. Hevonoja T, Pantikainen MO, Hyvonen MT, Kovanen PT, Ala-Korpela M. Structure of low density lipoprotein (LDL) particles: basis for understanding molecular changes in modified LDL. *Bioch Bioph Acta* 2000;1488:189-210.
48. Yao Z, Wang Y. Apolipoprotein C-III and hepatic triglyceride-rich lipoprotein protein. *Curr Opin Lipidol* 2012;23(3):206-12.
49. Getz GS, Reardon CA. Apoprotein E as a lipid transport and signaling protein in the blood, liver, and artery wall. *J. Lipid Res.* 2009;50:156–61.
50. Wang J, Hu B, Kong L, Cai H, Zhang C. Native, oxidized lipoprotein(a) and lipoprotein(a) immune complex in patients with active and inactive rheumatoid arthritis: plasma concentrations and relationship to inflammation. *Clin Chim Acta* 2008;390(1-2):67–71.
51. Maranhao RC, Carvalho PO, Cassaro Strunz C, Pileggi F. Lipoprotein (a): Structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(1):76-84.
52. Mead JR, Ramji DP. The pivotal role of lipoprotein lipase in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2002;55:261–69.
53. Medh JD, Fry GL, Bowen SL, Ruben S, Wong H, Chappell DA. Lipoprotein lipase- and hepatic triglycerid lipase- promoted very low density lipoprotein degradation proceeds via an apolipoprotein E-dependent mechanism. *J Lipid Res* 2000;41:1858–71.
54. Kunnen S, Van Eck M. Lecitin-cholesterol acyltransferase: old friend or foe in atherosclerosis? *J Lipid Res* 2012;53(9):1783-99.

55. Barter PJ, Brewer HB Jr, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(2):160-7.
56. Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med* 2002;80:753–69.
57. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124:783–801.
58. Piccinini AM, Midwood KS. DAMPening inflammation by modulating TLR signaling. *Mediators of Inflammation* 2010;2010;p1.
59. Haynes BF, Fauci AS. Introduction to the immune system. In: Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson (ed) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: Mc Graw-Hill;2005:1907-29.
60. Girardin SE, Philpott DJ. Innate immunity: the connection with inflammation and disease. *Semin Immunol* 2009;21:173-4.
61. Nakayama H, Otsu K. Transplantation of hemodynamic stress to sterile inflammation in the heart. *Trends Endocrinol Metabol* 2013;24(11):546-53.
62. Minicassamy S, Pulendran B. Modulation of adaptive immunity with Toll-like receptors. *Semin Immunol* 2009;21:185-93.
63. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Internat Immunol* 2005;17(1):1-14.
64. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010;140: 805–20.
65. Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling. *Cell* 2008;132:344–62.
66. Franchi L, Munoz-Planillo R, Nunez G. Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes. *Nat Immunol* 2012;13(4):325-32.
67. Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol* 2009;7(2):99-109.
68. Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun* 2005;73(4):1907-16.

69. Kunz-Ebrecht SR, Mohamed-Ali V, Feldman PJ, Kirschbaum C, Steptoe A. Cortisol responses to mild psychological stress are inversely associated with proinflammatory cytokines. *Brain Behav Immun* 2003;17:373-83.
70. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004;30:748-56.
71. Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Diabetes if injury: novel insights. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35(4):859-72.
72. Kovalaske MA, Gandhi GY. Glycemic control in the medical intensive care unit. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3(6):1330-41.
73. Nandy D, Janardhanan R, Mukhopadhyay D, Basu Ananda. Effect of hyperglycemia on human monocyte activation. *J Investig Med* 2011;59(4):661-7.
74. Devaraj S, Venugopal SK, Singh U, Jialal I. Hyperglycemia induces monocytic release of interleukin-6 via induction of protein kinase C- α and $-\beta$. *Diabetes* 2005;54(1):85-91.
75. Muriell CT, Hair PS, Rohn RD, Rister NS, Krishna NK, Cunnion KM. Hyperglycemia inhibits complement-mediated immunological control of *S. aureus* in rat model of peritonitis. *J Diab Res* 2014; 2014, Article ID 762051, 11 pages.
76. Levels JHM, Pajkrt D, Schultz M, Hoek FJ, van Tol A, Meijers JCM, et al. Alterations in lipoprotein homeostasis during human experimental endotoxemia and clinical sepsis. *Bioch Bioph Acta* 2007;1771:1429-38.
77. Li L, Messina JL. Acute insulin resistance following injury. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20(9):429-35.
78. Li L, Thompson LH, Zhao L, Messina J. Tissue Specific Difference in the Molecular Mechanisms for the Development of Acute Insulin Resistance Following Injury. *Endocrinology* 2009;150:24-32.
79. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem* 2002;277:50230-6.

80. Xu J, Kim HT, Ma Y, Zhao L, Zhai L, Kokorina N, et al. Trauma and Hemorrhage-Induced Acute Hepatic Insulin Resistance: Dominant Role of Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha. *Endocrinology* 2008;149:2369–82.
81. Vreugdenhil ACE, Snoek P, van 't Veer C, Greve JWM, Buurman WA. LPS-binding protein circulates in association with apoB-containing lipoproteins and enhances endotoxin-LDL/VLDL interaction. *J Clin Invest* 2001;107:225-35.
82. Prucha M, Herold I, Zazula R, Dubska L, Dostal M, Hildebrand T. et al. Significance of lipopolysaccharide-binding protein (an acute phase protein) in monitoring critically ill patients. *Crit Care* 2003;7(6):R156.
83. Gutschmann T, Muller M, Carroll SF, MacKenzie RC, Wiese A, Seydel U. Dual role of lipopolysaccharide (LPS)-binding protein in neutralization of LPS and enhancement of LPS-induced activation of mononuclear cells. *Infect Immun* 2001;69(11):6942-50.
84. Vreugdenhil ACE, Rousseau CH, Hartung T, Greve JWM, van 't Veer C, Buurman WA. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein mediates LPS detoxification by chylomicrons. *J Immunol* 2003;170:1399-405.
85. Gordon BR, Parker TS, Levine DM, Saal SD, Wang JC, Sloan BJ, et al. Low lipid concentrations in critical illness: implications for preventing and treating endotoxemia. *Crit Care Med* 1996;24(4):584-9.
86. Juan M, Xue-ling L, Bin L, Man-Ping W. Role of apolipoprotein A-I in protecting against endotoxin toxicity. *Acta Bioch Bioph Sin* 2004;36(6):419-24.
87. van Leeuwen HJ, Heezius ECJM, Dallinga GM, van Strijp JAG, Verhoef J, van Kessel KPM. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(5):1359-66.
88. Chien JY, Jerng JS, Yu CJ, Yang PC. Low serum level of high-density cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med* 2005;33(8):1688-93.
89. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2548-56.
90. Schaffler A, Muller-Ladner U, Scholemerich J, Buchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human disease. *Endocrine Rev* 2006; 27(5):449-67.

91. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):911-9.
92. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors In insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116(7):1784-92.
93. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002;51(2):536-40.
94. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:129-39.
95. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab* 2013;2:133-41.
96. Swarbrick MM, Havel PJ. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metab Syndr Relat Disord* 2008;6:87-102.
97. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocrin Rev* 2012;33(4):547-94.
98. Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 2010;91:258S-261S.
99. Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: Adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care* 2011;15:221.
100. Stefan N, Stumvoll M, Vozarova B, Weyer C, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51:1884-8.
101. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772-83.
102. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 2014;220:T47-T59.

103. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723–32.
104. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in Immunol* 2004;25(1):4-7.
105. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87–91.
106. Vieira-Potter VJ. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissue. *Cell Microbiol* 2014;16(10):1484-92.
107. Miao H, Ou J, Ma Y, Guo F, Yang Z, Wiggins M, et al. Macrophage CGI-58 deficiency activates ROS-inflammasome pathway to promote insulin resistance in mice. *Cell Rep* 2014;7(1):223-35.
108. Wen H, Ting JP-Y, O'Neill LAJ. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases – did Warburg miss inflammation? *Nat Immunol* 2012;13(4):352-7.
109. Kawasaki N, Asada R, Saito A, Kanemoto S, Imaizumi K. Obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes chronic inflammation in adipose tissue. *Sci Rep* 2012;6:799.
110. Chiara TD, Argano C, Corrao S, Scaglione R, Licata G. Hypoadiponectinemia: a link between visceral obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metabol* 2012;2012:article ID 175245, pages 7.
111. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2595-600.
112. Cawthorn WP, Scheller EL, Learman BS, Parlee SD, Simon BR, Mori H, et al. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction. *Cell Metab* 2014;20:368-75.

113. Georgiou KR, Hui SK, Xian CJ. Regulatory pathways associated with bone loss and bone marrow adiposity caused by aging, chemotherapy, glucocorticoid therapy and radiotherapy. *Am J Stem Cell* 2012;1(3):205-24.
114. Aref S, Ibrahim L, Azmy E, Ashary RA. Impact of serum adiponectin and leptin levels in acute leukemia. *Hematology* 2013;18(4):198-203.
115. Avcu F, Ural AU, Yilmaz MI, Bingol N, Nevruz O, Caglar K. Association of plasma adiponectin concentration with chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative diseases. *Int J Hematol* 2006;83:254-8.
116. Pamuk GE, Turgut B, Demir M, Vural O. Increased adiponectin level in non-Hodgkin lymphoma and its relationship to interleukin-10. Correlation with clinical features and outcome. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25(4):537-41.
117. Moschovi M, Trimis G, Vounatsou M, Katsibardi K, Margeli A, Damianos A, et al. Serial plasma concentrations of adiponectin, leptin, and resistin during therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32(1):e8-e13.
118. Dhodapkar MV. Adipokines in MM: time to trim the fat. *Blood* 2011;118:5716-7.
119. Mehta NN, McGillicuddy FC, Anderson PD, Hinkle CC, Shah R, Pruscino L, et al. Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans. *Diabetes* 2010;59:172-81.
120. Keller P, Moller K, Krabbe KS, Pedersen BK. Circulating adiponectin levels during human endotoxemia. *Clin Exp Immunol* 2003;134:107-10.
121. Ekström M, Söderberg S, Tornvall P. Acute systemic inflammation is unlikely to affect adiponectin and leptin synthesis in humans. *Front Cardiovasc Med* 2015;2:7.
122. Hillebrand A, Knippschild U, Weiss M, Schrezenmeier H, Henne-Bruns D, Huber-Lang M, Wolf AM. Sepsis induced changes of adipokines and cytokines-septic patients compared to morbidly obese patients. *BMC Surgery* 2010;10:26.
123. Mohammed Amin Abd-Elghany, Nahed Salah Eldin, Sherif Wadie, Mervat Mohammed El Damarawy, Fady Adib Abd-El-Malek, Ashraf Abd El-Khalik Barakat. Adiponectin as a Predictor for the Severity of Sepsis in ICU Patients. *Am J Int Med* 2015;3(1):6-14.

124. Hillebrand A, Weiss M, Knippschild U, Stromeyer HG, Henne-Bruns D, Huber-Lang M, et al. Association of adiponectin levels and insulin demand in critically ill patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2011;4:45-51.
125. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
126. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diab Care* 2003;26:3320-5.
127. Boris Petz, *Osnovne statističke metode za nematematičare*, Liber, Zagreb, 1985.
128. Velizar D. Stanišić, *Osnovne statističke metode za medicinare*, Niš, 1994.
129. Stanton Glantz, *Primer of biostatistics*, 5. izdanje, McGrawHill 2001.
130. Press WH, et al. *Numerical recipes*, 3rd Ed. Cambridge UP, 2007, poglavlje 14.
131. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and cox regression. *Am J Epidemiol* 2007;165:710-8.
132. Dreschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 2006;107(9):2099-107.
133. Wang W, Lee ET, Fabsitz RR, Devereux R, Best L, Welty TK, et al. A longitudinal study of hypertension risk factors and their relation to cardiovascular disease. The strong heart study. *Hypertension* 2006;47:403-9.
134. Stone IS, Barnes NC, Petersen SE. Chronic obstructive pulmonary disease: a modifiable risk factor for cardiovascular disease? *Heart* 2012;98(14):1055-62.
135. IDF Diabetes Atlas. Th Edition revision 2014. Available from: www.idf.org/diabetesatlas
136. Forman D, Stockton D, Moller H, Quin M, Babb P, De Angelis R, et al. Cancer prevalence in the UK: results from the EUROPREVALL study. *Ann Oncol* 2003;14:648-54.
137. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Wilmann CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;107(9):3481-5.

138. Arsić Miodrag, Vitalno-demografska situacija u Vojvodini, Poglavlje 1, iz: Jevtić M, urednik: Zdravstveno stanje stanovništva Autonomne pokrajine Vojvodine 2009.godine. Novi Sad, Institut za javno zdravlje Vojvodine, strana 13.
139. Harani MS, Adil SN, Shaikh MU, Kakepoto GN, Khurshid M. Frequency of FAB subtypes in acute myeloid leukemia patients at Aga Khan University hospital Karachi. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2005;17(1):26-9.
140. Kakepoto GN, Burney IA, Zaki S, Adil SN, Khurshid M. Long-term outcomes of acute myeloid leukemia in adults in Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2002 ;52(10):482-6.
141. Arber DA, Stein AS, Carter NH, Ikle D, Forman SJ, Slovak ML. Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification. *Am J Clin Pathol* 2003;119(5):672-80.
142. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937-51.
143. Orozco JJ, Appelbaum FR. Unfavorable, monosomal, and complex karyotypes: the most challenging forms of acute myeloid leukemia. *Oncology* 2012;26(8):706-12.
144. Hou HA, Lin CC, Chou WC, Liu CY, Chen CY, Tang LJ, et al. Integration of cytogenetic and molecular alterations in risk stratification of 318 patients with de novo non-M3 acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2014;28:50-58.
145. WHO. World Health Statistics 2014. Geneva:World Health Organisation.
146. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014; 384: 755-65.
147. Reeves KG, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the million women study: cohort study. *Brit Med J* 2007;335(7630):1134-9.
148. Lichtman MA. Obesity and the risk for hematological malignancy:leukemia, lymphoma, or myeloma. *The Oncologist* 2010;15(10):1083-101.

149. Larsson SC, Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2008;122:1418-21.
150. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569–78.
151. Sjostrom L, Gummesson A, Sjostrom CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish obese subject study): a prospective, controlled interventional trial. *Lancet* 2009;10(7):653-62.
152. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *Journal of obesity* 2013; 2013, article ID 291546, pages 11.
153. Turcotte LP, Fisher JS. Skeletal muscle insulin resistance: roles of fatty acid metabolism and exercise. *Phys Ther* 2008;88(11):1279-96.
154. Schulman GI. Cellular mechanism of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-6.
155. Miccoli R, Bianchi C, Penno G, Del Prato S. Insulin resistance and lipid disorders. *Future Lipidol* 2008;3(6):651-64.
156. van Kruijsdijk RCM, van der Wall E, Visseren FLJ. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissues. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(10):2569-78.
157. Ross JA, Parker E, Blair CK, Cerhan JR, Folsom AR. Body mass index and risk of leukemia in older women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(11):1810-3.
158. Medeiros BC, Othus M, Estey EH, Fang M, Appelbaum FR. Impact of body mass index on the outcome of adult patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2012;97(9):1401-4.
159. Brunner AM, Sadrzadek H, Feng Y, Drapkin BJ, Ballen KK, Attar EC, et al. Association between baseline body mass index and overall survival among patients over age 60 with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2013;88(8):642-6.

160. Ekhanany A, Keane N, Hashmi S, Begna K, Pruthi R, Hogan WJ, et al. Body mass index impact on acute myeloid leukemia (AML) outcomes. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl):abstract 7094.
161. Lee HJ, Licht AS, Hyland AJ, Ford LA, Sait SNJ, Block AW, et al. Is obesity a prognostic factor for acute myeloid leukemia outcome? *Ann Hematol* 2012;91:359-65.
162. Wenzell CM, Gallagher EM, Earl M, Yeh JY, Kusick KN, Advani AS, et al. Outcome in obese and overweight acute myeloid leukemia patients receiving chemotherapy dosed according to actual body weight. *Am J Hematol* 2013;88(10):906-9.
163. Chapuis N, Tamburini J, Gillot L, Willems L, Cornillet-Lefebvre P, Cornillet-Lefebvre P. Autocrine IGF-1/IGF-1R signaling is responsible for constitutive PI3K/Akt activation in acute myeloid leukemia: therapeutic value of neutralizing anti-IGF-1R antibody. *Hematologica* 2010;95:415-23.
164. Fields K, Kosmider S, Jefford M, Michael M, Jennens R, Green M, et al. Chemotherapy dosing strategies in the obese, elderly, and then patient: results of a nationwide survey. *JOP* 2008;4:108–13.
165. Hunter RJ, Navo MA, Thaker PH, Bodurka DC, Wolf JK, Smith JA. Dosing chemotherapy in obese patients: actual versus assigned body surface area. *Cancer Treat Rev* 2009;35:69-78.
166. Deane AM, Horowitz M. Dysglycaemia in the critically ill – significance and management. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:792-801.
167. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin treatment in critically ill patients. *N Eng J Med* 2001;345:1359-67.
168. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1471–8.

169. Sung J, Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, Tracy K, Scalea TM. Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2005;59(1):80.
170. Joshi R, Patel S, Wert Y, Parvathaneni A, Cheriya P. Decreased mortality with tight glyceemic control in critically ill patients: a retrospective analysis in a large community hospital system. *Endocr Pract* 2014;20:907-18.
171. Chinsky K. The evolving paradigm of hyperglycemia and critical illness. *Chest* 2004;126(3):674-6.
172. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *NEJM* 2009;360(13):1283-97.
173. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign. International guidelines for surviving severe sepsis and septic shock 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637.
174. Derr RL, Hsiao VC, Saudek CD. Antecedent hyperglycemia is associated with an increased risk of neutropenic infections during bone marrow transplantation. *Diabetes Care* 2008;31(10):1972-7.
175. Matias CN, Lima V, Teixeira HM, Souto FR, Magalhaes V. Hyperglycemia increased the complicated infection and mortality rates during induction therapy in adult acute leukemia patients. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013;35(1):39-43.
176. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, Yan J, Haymond MV, Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with increased infectious complications in childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:387-92.
177. Roberson JR, Spraker HL, Shelso J, Zhou Y, Inaba H, Metzger ML, et al. Clinical consequences of hyperglycemia during remission induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2009;23:245-50.
178. Fuji S, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Kamiya S, Yamasaki S, et al. Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2007;84:814-20.

179. Bonizzoli M, Zagli G, Lazzeri C, Degl'Innocenti S, Gensini G, Peris A. Early insulin resistance in severe trauma without head injury as outcome predictor? A prospective monocentric pilot study. *Scand J Trauma Res Emerg Med* 2012;20:69.
180. Refaie W, Elewa A. Admission insulin resistance index in non diabetic patients with acute coronary syndrome; clinical and angiographic features. *Egypt Heart J* 2013;65:301-5.
181. Giovannini I, Boldrini G, Chiarla C, Giuliante F, Vellone M, Nuzzo G: Pathophysiologic correlates of hypocholesterolemia in critically ill surgical patients. *Intensive Care Med* 1999, 25:748-51.
182. Sun X, Oberlander D, Huang J, Weissman C. Fluid resuscitation, nutritional support, and cholesterol in critically ill postsurgical patients. *J Clin Anesth* 1998;10:302-8.
183. Dunham CM, Fealk MH, Sever WE. Following severe injury, hypocholesterolemia improves with convalescence but persists with organ failure or onset of infection. *Crit Care* 2003;7:R145-R153.
184. Chien JY, Jerng JS, Yu CJ, Yang PC. Low serum level of high-density cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med* 2005;33(8):1688-93.
185. Gordon BR, Parker TS, Levine DM, Saal SD, Wange JCL, Sloan BJ, Barie PS, Rubin AL. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2001;29:1563-8.
186. Wilson RF, Barletta JF, Tyburski JG. Hypocholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients. *Crit Care* 2003;7(6):413-4.
187. Shor R, Wainstein J, Oz D, Boaz M, Matas Z, Fux A, et al. Low serum LDL cholesterol levels and the risk of fever, sepsis, and malignancy. *Ann Clin Lab Sci* 2007;37(4):343-8.
188. Jahangiri A. HDL and the acute phase respons. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(2):156-60.
189. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Malaguarnera C, Antic T, Malaguarnera L, et al. Lipoprotein (a) in cardiovascular diseases. *BioMed Research International* 2013;article ID 650989, 9 pages.

190. Mooser V, Berger MM, Tappy L, Cayeux C, Markovina SM, Darioli R, et al. Major reduction in plasma Lp(a) levels during sepsis and burns. *Arterioscler ThrombVasc Biol* 2000;20:1137-42.
191. Chakraborty B, Vishnoi G, Goswami B, Gowda SH, Chowdhury D, Agarwal S. Lipoprotein(a), ferritin, and albumin in acute phase reaction predicts severity and mortality of acute ischemic stroke in North Indian patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(7):159-67.
192. Slunga L, Johnson O, Dahlen GH, Eriksson S. Lipoprotein(a) and acute phase proteins in acute myocardial infarction. *Scand J Clin Invest* 1992;52:95-101.
193. Min WK, Lee JO, Huh JW. Relation between lipoprotein(a) concentrations in patients with acute phase response and risk analysis for coronary heart disease. *Clin Chem* 1997;43(10):1891-5.
194. Milionis HJ, Mittari V, Exarchakos G, Kalitzidis R, Skevas AT, Elisaf MS. Lipoprotein(a) and acute phase response in patients with vestibular neuronitis. *Eur J Clin Invest* 2003;33(12):1045-50.
195. Barcia AM, Harris HW. Triglyceride-rich lipoproteins as agents of innate immunity. *Clin Infect Dis* 2005;41:S498-503.
196. Aspichueta P, Bartolomé N, Buqué X, Martínez MJ, Ochoa B, Chico Y. (2012). Disrupted VLDL Features and Lipoprotein Metabolism in Sepsis, Dyslipidemia - From Prevention to Treatment, Prof. Roya Kelishadi (Ed.), ISBN: 978-953-307-904-2, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/dyslipidemia-from-prevention-to-treatment/disrupted-vldl-features-andlipoprotein-metabolism-in-sepsis>
197. Takeda Y, Nakanishi K, Tachibana I, Kumanogoh A. Adiponectin: a novel link between adipocytes and COPD. *Vitam Horm* 2012; 90:419-35.
198. Bianco A, Mazzarella G, Turchiarelli V, Nigro E, Corbi G, Scudiero O, et al. Adiponectin: an attractive marker of metabolic disorders in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Nutrients* 2013;5(10):4115-25.
199. Kirdar S, Serter M, Ceylan E, Sener AG, Kavak T, Karadag F. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in smoker patients with stable and

- exacerbation phases of chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Lab Clin Invest* 2009;69(2):219-24.
200. Oraby SS, Ahmed ES, Farag TS, Zayed AE, Ali NK. Adiponectin as inflammatory biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tubercul* 2014;63(3):583-7.
201. Wellen KE, Hotamisligil GS: Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-9.
202. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovas* 2007; 17(2):125-39.
203. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators of Inflammation* 2010;article ID 289645:pages 10.
204. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pr* 2014;105:141-50.
205. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
206. Erridge C, Attina T, Spickett CM, Web DJ. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1286-92.