



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Veljko M. Milić

**PROGNOSTIČKI ZNAČAJ SISTEMSKOG
INFLAMATORNOG ODGOVORA KOD
BOLESNIKA SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2
I AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA SA
ELEVACIJOM ST-SEGMENTA KOJI SU
LEČENI PRIMARNOM PERKUTANOM
KORONARNOM INTERVENCIJOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2018



UNIVERSITY OF NIS
FACULTY OF MEDICINE



Veljko M. Milic

**PROGNOSTIC IMPORTANCE OF SYSTEMIC
INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENT
WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ST
SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL
INFARCTION WHO UNDERGO TO PRIMARY
PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2018.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор: Професор Др Милан Павловић, кардиолог, Универзитет у Нишу,
Медицински факултет

Наслов: Прогностички значај системског инфламаторног одговора код
болесника са дијабетес мелитусом тип 2 и акутним инфарктом
миокарда са елевацијом СТ сегмента који су лечени примарном
перкутаном коронарном интервенцијом

УВОД: инфламација је удружена са акутним инфарктом миокарда и игра кључну улогу у зарастању рана и формирању оžilјка. С-реактивни протеин (ЦРП) и фибриноген, реактанти акутне фазе запаљења су приступачни маркер и користе се у svakodnevnoj клиничкој пракси. Улога ових биомаркера као прогностичких фактора за развој срчане слабости и mortalitet на-кон акутног инфаркта миокарда је већ испитивана. Дијабетес је одавно познат фактор ризика за кардиоваскуларну болест и такође је удружен са инфламацијом. Болесници који доживе инфаркт миокарда са елевацијом СТ-сегмента (STEMI) подвргавaju се перкутаној коронарној интервенцији (ПКИ) која је и сама удружена са појачаним инфламаторним одговором. Међутим још увек није потпуно јасна разлика у инфламаторном одговору између болесника са и без дијабетеса који се подвргавaju примарној ПКИ.

МЕТОДОЛОГИЈА: праћено је укупно 475 консекутивних болесника са првим инфарктом миокарда, са и без дијабетеса, који су подвргнути примарној ПКИ. С-реактивни протеин и фибриноген су из крви болесника одређивани у првих 48 h и узимана је максимална вредност. Урађена је упоредна анализа коронарних ангиограма обе групе болесника а CRP и фибриноген су испитивани као прогностички фактор за примарне и секундарне циљеве студије. Примарни циљеви су: hospitalна смрт, hospitalна коронарна смрт, hospitalни реинфаркт и смртност из свих разлога за шест месеци. Секундарни циљеви су: композитни исход (коронарна смрт, periproceduralni цереброваскуларни догађај, реинфаркт и понављана реваскуларизација), систолна и дијастолна дисфункција левог коморе на отпусту. Анализом варијансе испитиван је значај CRP-а и фибриногена као маркера за будуће нежељене догађаје.

РЕЗУЛТАТИ: од 475 болесника са првим STEMI, 127(26,7%) је болесника са дијабетесом а 348 (73,3%) је без дијабетеса. Болесници са дијабетесом имају значајно већу вредност CRP-а и фибриногена у поређењу са болесницима без дијабетеса [29,6(10,4-91,8) према 22,4(9,79-49,2), p=0,046 и 4,7(3,6-6,3) према 4,3(3,6-5,4), p=0,026]. Међутим multivariјантна анализа коришћењем Cox регресионог модела, показује да су код болесника без дијабетеса CRP и фибриноген независни прогностички биомаркери за hospitalни mortalitet [HR 1,013 95% CI(1,004-1,022), p=0,004; HR 1,529(1,023-2,287), p=0,039]. У погледу шестомесечне смртности само CRP, не и фибриноген, је показао гранични прогностички значај [HR 1,013 95% CI(1,000-1,027), p=0,048]. Укупно преживљавање је најниже у четвртном квилу CRP-а код болесника без дијабетеса.

ZAKLJUČAK: povišene vrednosti CRP-a su značajan prognostički faktor za hospitalni i šestomesečni mortalitet kod bolesnika bez dijabetesa sa prvim STEMI koji su tretirani primarnom PKI ali ne i za bolesnike sa dijabetesom. Najmanje preživljavanje u grupi bez dijabetesa imaju bolesnici u četvrtom kvartilu vrednosti CRP. Fibrinogen se može koristiti kao dodatni prognostički biomarker za hospitalnu smrtnost.

Научна област:
Научна
дисциплина:

МЕДИЦИНА

КАРДИОЛОГИЈА

Кључне речи:

CRP, фибриноген, дијабетес, STEMI, prognoza, mortalitet

УДК:

CERIF
класификација:

B530 Кардиоваскуларни систем

Тип лиценце
Креативне
заједнице:

Одабрани тип лиценце. **CC BY-NC-ND**

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:

Profesor Milan Pavlovic, cardiologist, University of Nis, Faculty of medicine Nis

Title:

Prognostic importance of systemic inflammatory response in patient with type 2 diabetes mellitus and ST segment elevation myocardial infarction who undergo to primary percutaneous coronary intervention

Abstract:

INTRODUCTION: inflammation is associated with acute myocardial infarction and plays a key role in wound healing and scar formation. C-reactive protein and fibrinogen (CRP), acute phase inflammation phases are an accessible marker and are used in everyday clinical practice. The role of these biomarkers as prognostic factors for developing heart failure and mortality on the acute myocardial infarction has already been investigated. Diabetes has long been known to be a risk factor for cardiovascular disease and is also associated with inflammation. Patients experiencing myocardial infarction with elevation of the ST segment (STEMI) undergo percutaneous coronary intervention (PKI), which itself is associated with an increased inflammatory response. However, the difference in the inflammatory response between patients with and without diabetes who undergoes primary PKI is still not completely clear.

METHODOLOGY: A total of 475 consecutive patients with the first myocardial infarction, with and without diabetes, were subjected to primary PKI. C-reactive protein and fibrinogen sui from the patient's blood determined in the first 48 h and the maximum value was taken. A comparative analysis of coronary angiograms of both groups of patients was performed and CRP and fibrinogen were examined as a prognostic factor for the primary and secondary study objectives. The primary goals are: hospital death, hospital coronary death, hospital reinfarction and mortality for all reasons for six months. Secondary goals are: composite outcome (coronary death, periprocedural cerebrovascular event, reinfark and repeated revascularization), systolic and diastolic left ventricular dysfunction discharge. The analysis of variance examined the importance of CRP and fibrinogen as a marker for future adverse events.

RESULTS: Of the 475 patients with the first STEMI, 127 (26.7%) were diabetic patients and 348 (73.3%) were without diabetes. Patients with diabetes have a significantly higher value of CRP and fibrinogen compared to patients without diabetes [29.6 (10.4-91.8) according to 22.4 (9.79-49.2), $p = 0.046$ and 4.7 (3.6-6.3) to 4.3 (3.6-5.4), $p = 0.026$]. However, a multivariate analysis using the Cox regression model shows that in patients without diabetes CRP and fibrinogen are independent prognostic biomarkers for hospital mortality [HR 1,013 95% CI (1,004-1,022), $p = 0,004$; HR 1,529 (1.023-2.287), $p = 0.039$]. In terms of six-month mortality, only CRP, not fibrinogen, showed a borderline prognostic significance [HR 1,013 95% CI

(1,000-1,027), $p = 0,048$]. Total survival is lowest in the fourth quartile of CRP in patients without diabetes.

CONCLUSION: elevated CRP values are a significant prognostic factor for hospital and six-month mortality in patients without diabetes with the first STEMIs treated with primary PKI, but not for patients with diabetes. The lowest survival in the group without diabetes is in the fourth quartile of CRP. Fibrinogen can be used as an additional prognostic biomarker for hospital mortality.

Scientific
Field:

MEDICINE

Scientific
Discipline:

CARDIOLOGY

Key Words:

CRP, fibrinogen, diabetes, STEMI, prediction, mortality

UDC:

CERIF Clas-
sification:

B530 Cardiovascular medicine

Creative
Commons
License Type:

Selected License Type. **CC BY-NC-ND**

*Zahvaljujem se svojoj porodici na podršci i strpljenju.
Zahvaljujem se svom mentoru prof. dr Milanu Pavloviću i komentoru prof. dr
Slobodanu Obradoviću na podršci i savetima tokom izrade disertacije.
Zahvaljujem se kolegama na saradnji u izradi ovog rada,
a posebno dr Borisu Džudoviću.*

Zdravlje nije sve, ali bez zdravlja, sve je ništa.

Artur Šopenhauer

SADRŽAJ

SKRAĆENICE	I
Spisak tabela	III
Spisak grafikona.....	IV
Spisak slika	V
1. UVOD.....	1
1.1. Koronarna bolest, definicija i epidemiološki podaci.....	2
1.2. Patofiziologija endotelijalne disfunkcije.....	5
1.3. Karakteristike koronarne bolesti kod dijabetesa	10
1.4. Inflamatorni status u vezi perkutane koronarne intervencije	15
1.5. C- reaktivni protein	18
1.6. Fibrinogen	22
2. CILJ NAUČNOG ISTRAŽIVANJA	25
3. RADNE HIPOTEZE.....	26
4. METODOLOGIJA RADA	27
4.1 Ispitanici.....	27
4.2. Metode rada	28
4.3 Statistička analiza.....	30
5. REZULTATI RADA	31
6. DISKUSIJA	44
7. ZAKLJUČCI.....	60
8. OGRANIČENJA STUDIJE.....	62
9. LITERATURA	63
10. BIOGRAFIJA	88

SKRAĆENICE

AKS Akutni koronarni sindrom
AT-2 Angiotenzin-2
AGEs Završni produkti glikozilacije
AWESOME Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation
BMI Body mass index (Indeks telesne mase)
BARI-2D Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation -2 Diabetes
BMS Bare Metal Stent
BMP Moždani natriuretički peptid
CML Karboksi- metil-lizin
CABG Coronary Artery Bypass Graft (Hirurško premoštavanje koronarnih arterija)
CD Cluster of differentiation
CTRP9 C1q and Tumor Necrosis Factor related protein 9
CRP C-reaktivni protein
CARDS Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
DMT2 Diabetes mellitus tip 2
DALY Disability adjusted life years
DES Drug eluting stent (stent obložen lekom)
ET-1 Endotelin-1
eNOS Endotelna azot-oksida sintetaza
EGF Endothelial growth factor
EMPA-REG-
OUTCOME Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose
FFA Free Fatty Acids (Slobodne masne kiseline)
FREEDOM Future Revascularisation Evaluation in patients with Diabetes Mellitus
FP Female' protein (ženski protein)
GMĆ Čelija glatkog mišića
Grb2 Granični protein 2
GDP Gvanozin-difosfat
GLP-1 Glukagonu sličan peptid
GP Glikoprotein
GRACE Global Registry of Acute Coronary Events
HIF Hipoksija-inducibilni faktor
hsCRP High sensitive CRP
hs-cTnT High sensitive troponin T
HORIZONS AMI Harmonizing outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction
HOMA-IR Homeostasis model of assessment for insulin resistance
HOMA β Homeostasis model of assessment for β cells
IR Insulinska rezistencija
IBS Ishemijska bolest srca
IRc Insulinski receptor
IRS Insulin receptor supstrate
IGF Insulin growth factor

ICAM-1 Intraćelijski adhezivni molekul 1
IKK β I-kappaB kinaza β
IL-1 Interleukin 1
IF α Interferon α
JNK c-JUN N-terminal kinaza
LPS Lipopolisaharid
MKB10 Međunarodna klasifikacija bolesti
MAPK/ERK Mitogen aktivirana protein kinaza/ekstracelularnim signalom
Kontrolisana kinaza
MMPs Matriks-metaloproteinaze
MACCE Maior adverse cardiovascular and cerebrovascular event
MONICA Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
MDD Maior Depressive Disorder (Veliki depresivni poremećaj)
NSTEMI Infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta
NO Azot-oksidi
NF-kB Nukleolarni faktor-kappa B
ONNO⁻ peroksinitrat
OGTT oralni glukoza tolerans test
pPKI primarna perkutana koronarna intervencija
PI3-K/Akt Fosfoinozitol 3-kinaza/Akt kinaza
PIP3 Fosfoinozitol-trifosfat
PDK-1 Fosfoinozitol-zavisna kinaza
PAI-1 Plazminogen aktivator inhibitor-1
PAS Perjodna kiselina-Schiff-ov reagens
PTX-3 Pentaksin-3
PKC Proteinska kinaza C
PG prostaglandin
PPAR α Peroksizom proliferatorom aktivisani receptor α
ROS Reaktivne kiseoničke vrste
RCS Reaktivne karbonilne vrste
RNS Reaktivne azotne vrste
STEMI Infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta
SYNTAX Synergy between percutaneous coronary intervention With Taxus and cardiac surgery
sRAGE solubilni receptor završnih produkata glikozilacije
SGLT2 Na-glukoza kotransporter 2
TGF β Tumorski faktor rasta β
TIMP Tkivni inhibitor matriks-metaloproteinaze
TAFI Trombin aktivirajući fibrin inhibitor
t-PA Tkivni-plazmin inhibitor
TLR-4 Tool-like receptor 4
TNF α Tumor nekrotizirajući faktor α
TXA₂ Tromboksan
VEGF Faktor rasta vaskularnog endotela
VCAM-1 Vaskularnih ćelija adhezivni molekul
VADT eterans Affairs Diabetes Trial
WHR Waist/Hipp Ratio (odnos struk/kuk)

Spisak tabela:

Tabela 1. Demografske karakteristike	32
Tabela 2. Tradicionalni faktori rizika	32
Tabela 3. Neke karakteristike bolesnika na prijemu	33
Tabela.4. Lokalizacija infarktnog područja	33
Tabela 5. Infarktna arterija određena metodom koronarne angiografije	34
Tabela 6. Procenjeni protok u koronarnim arterijama pre i nakon procedure	35
Tabela 7. Vrsta korišćenog stenta u toku pPKI.....	36
Tabela 8. Praćeni biohemijski parametri	36
Tabela 9. Primarni ciljevi studije	37
Tabela 10. Sekundarni ciljevi studije.....	38
Tabela 11. Univarijantna analiza za grupu bolesnika sa DMT2.....	39
Tabela 12. Univarijantna analiza za bolesnike bez DMT2	40
Tabela 13. Multivarijantna analiza bolesnika sa DMT2.....	41
Tabela 14. Multivarijantna analiza bolesnika bez DMT2.....	41
Tabela 15. Kumulativni ishod: smrt ili srčana slabost u šest meseci.....	43

Spisak grafikona:

Grafikon 1: Broj bolesnika sa dijabetesom	31
Grafikon 2. Preživljavanje u grupi bolesnika bez dijabetesa (a) i sa dijabetesom (b) u odnosu na kvartile CRP	42
Grafikon 3. Preživljavanje u grupi bolesnika bez dijabetesa (a) i sa dijabetesom (b) u odnosu na kvartile fibrinogena	42
Grafikon 4. Kumulativni ishod: smrt ili srčana slabost u šest meseci	43

Spisak slika:

Slika 1. Insulinska rezistencija na molekularnom nivou6

Slika 2. Promena u aktivnosti signalnih puteva u fiziološkom i stanju prisutne Insulinske rezistencije8

Slika 3. Model molekula CRP (User Skolstoe, English wikipedia) 18

Slika 4. Kristalna struktura molekula fibrinogena22

Komisija:

1. Prof. dr Marina Deljanin Ilić, predsednik komisije
2. Prof. dr Milan Pavlović, mentor i član
3. Prof. dr Slobodan Antić, član
4. Prof. dr Slobodan Obradović, član
5. Prof. dr Tamara Dragović, član

Datum odbrane: _____

1. UVOD

Pojačan inflamatorni odgovor kod bolesnika sa infarktom miokarda je udružen sa češćom pojavom kako akutne, tako i hronične srčane slabosti (1). Najnoviji podaci pokazuju da je sistemska inflamacija intenzivnija kod bolesnika koji su doživeli infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta (STEMI) nego u onih bez elevacije, što se dalje povezuje sa njihovom različitom prognozom u pogledu nastanka ranih i kasnih komplikacija. Osim aktivnog inflamatornog odgovora, akutni infarkt miokarda je udružen i sa različitim stepenom insulinske rezistencije (2,3,4,5). Na taj način dolazi do preklapanja ovih patoloških stanja, što bi samo po sebi podrazumevalo kumulativno lošiji ishod po bolesnike. Sa druge strane, insulinska rezistencija (IR) je glavna karakteristika dijabetesa melitusa tip 2 (DMT2) koji je u Framingamskoj studiji proglašen faktorom rizika za koronarnu okluzivnu bolest (6).

Dijabetes je takođe udružen sa pojačanim inflamatornim stanjem duž krvnih sudova, te utiče na formiranje novih i destabilizaciju već postojećih ateromatoznih ploča (7,8,9). Sreće se u 13 do 25% bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST-segmenta i utiče na raširenost koronarne okluzivne bolesti sa jedne strane i pojavljuje se kao uzrok komplikacija koronarne angioplastike sa druge strane, dovodeći do pojave restenoze, tromboze stenta i "slow/no-reflow" fenomena (10,11,12). Kada se govori o inflamatornom "odgovoru" postavlja se pitanje o tome šta ga izaziva i podržava. Zbog toga je razvijen i koncept „faktora rizika”(13,14,15). Iako su mehanizmi zapaljenja na različite nadražaje slični, izgleda da individualni odgovor jedinice u smislu intenziteta inflamacije i trajanja iste dovodi do različite sudbine aterosklerotske lezije. U vezi toga je veoma bitan uticaj sredine, ali i genetski faktori koji zajedno modulišu inflamatorni odgovor pojedinca.

Uporedo sa napretkom u proučavanju mehanizama ateroskleroze i njenih komplikacija, poslednjih decenija su evidentni i značajni pomaci u prevenciji i lečenju. Tako je danas perkutana koronarna intervencija (PKI) kao nehirurška revaskularizacija miokarda postala kamen temeljac u lečenju najteže komplikacije ateroskleroze – akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST-segmenta (STEMI).

1.1. Koronarna bolest, definicija i epidemiološki podaci

Ateroskleroza je u svojoj suštini degenerativan proces koji se odvija na endotelu krvnog suda koji je pretrpeo određeno oštećenje, što izaziva inflamatornu reakciju i fibroznú proliferaciju sa evolucijom ka nastanku stabilnog ili nestabilnog plaka (16). To je proces koji se odvija u više faza, a posreduje niz faktora koji deluju više godina u kontinuitetu. Danas se smatra da su ključni momenti: poremećaj endotelne funkcije sa akumulacijom lipida u intimi arterije, mobilisanje leukocita, formiranje masne trake, proliferacija glatkomišićnih ćelija (GMĆ) i promene u organizaciji ekstracelularnog matriksa (17). Sve to dovodi do stvaranja plaka čija je evolucija odgovorna za pojavu različitih kliničkih manifestacija aterosklerotske bolesti.

Kliničke manifestacije ateroskleroze zavise od lokalizacije i stepena njenog razvoja a uključeni su i faktori koji dovode do nastanka tromboze i spazma krvnog suda s jedne strane i faktora koji se tim procesima suprotstavljaju, sa druge strane. Potpuna okluzija krvnog suda dovodi do akutnih komplikacija ateroskleroze tipa infarkta srca, mozga i drugih organa ili teške insuficijencija periferne cirkulacije. Delimična okluzija ima za posledicu pojavu koronarne, cerebralne, visceralne ili periferne ishemijske bolesti.

Ishemijska bolest srca predstavlja oštećenje miokarda koje nastaje zbog poremećaja ravnoteže između potrebe i snabdevanja miokarda kiseonikom usled promena koronarne cirkulacije. Različita stanja mogu narušiti fiziološku ravnotežu i dovesti do pojave osnovnog simptoma ishemijske bolesti srca, odnosno anginoznog bola ili ekvivalenta anginoznog bola. Kontinuum miokardne ishemijske bolesti od nestabilne angine pektoris preko infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta do infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta označava se kao akutni koronarni sindrom (AKS) (11).

Akutni koronarni sindrom podrazumeva grupu različitih kliničkih stanja koja nastaju kao posledica akutne ishemijske i/ili nekroze miokarda čiji je uzrok najčešće akutna koronarna lezija, nastala rupturom aterosklerotičnog plaka u koronarnoj arteriji sa pratećom trombozom, inflamacijom, vazokonstrikcijom i mikroembolizacijom (18).

AKS može da se ispolji kao: nestabilna angina pektoris, akutni infarkt miokarda bez i sa elevacijom ST-segmenta ili kao iznenadna srčana smrt. Prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB10) šifra akutnog infarkta miokarda je I21, ponovljenog akutnog infarkta miokarda I22 i nestabilne angine pektoris I20.0. (11,18)

KLINIČKA PODELA KORONARNE BOLESTI I AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA (SZO, 1992. god.):

1. Iznenadna srčana smrt
2. Akutni koronarni sindromi:
 - infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta
 - infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta
 - nestabilna angina pectoris
3. Stabilna angina pectoris
4. Srčana insuficijencija (ishemijska kardiomiopatija)

Koronarna bolest je najčešći uzrok smrti. Na početku 20. veka u svetu je od kardiovaskularne bolesti umirao svaki deseti stanovnik, a na početku ovog veka već svaki treći ili četvrti. Danas preko sedam miliona ljudi godišnje umire od ove bolesti, što čini 12,8% ukupne smrtnosti u svetu (19).

Od akutnog infarkta miokarda oboli oko šest miliona ljudi, a 25% slučajeva se završi letalno. Svaki šesti čovek i sedma žena u Evropi umreće od infarkta miokarda. Prema proceni Svetske zdravstvene organizacije broj umrlih od koronarne bolesti u 2020. godini biće preko 11 miliona. Najsveobuhvatniji registar infarkta miokarda sa elevacijom ST-segmenta je u Švedskoj, gde je incidenca 66/100.000 stanovnika godišnje. Slična je situacija zabeležena i u Češkoj, Belgiji i SAD gde je incidence od 1977. do 2005. godine opala sa 121 na 77/100.000 (20,21,22).

Iz američkih bolnica je 2009. godine otpušteno 683.000 bolesnika sa dijagnozom akutnog koronarnog sindroma. STEMI je dijagnostifikovan u 25 do 40% slučajeva. Intrahospitalna stopa mortaliteta iznosila je 5 do 6%, a jednogodišnja 7 do 18% i pokazuje trend opadanja (23) za razliku od infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta.

Podaci o našoj zemlji u odnosu na mortalitet iz 2013. godine, pokazuju da su kardiovaskularne bolesti najčešći uzrok umiranja. Incidenca je prema podacima iz 2009. godine iznosila 113,8/100.000 stanovnika .

U novije vreme se smatra da stope mortaliteta nisu pouzdane za procenu zdravstvenog stanja stanovništva, zato što ne prikazuju veliki deo populacije koja je radno nesposobna zbog posmatrane bolesti. Stoga se uvode kompozitni pokazatelji, kao što je kombinacija godina života sa radnom nesposobnošću, tj. DALY (Disability Adjusted Life Years). Na ovaj način je sagledan kako mortalitet, tako i morbiditet od određene bolesti. Tako je ukupno opterećenje oboljevanjem u Srbiji najvećim delom izazavano ishemijskom bolesti srca (IBS) i ono je veće kod muškaraca nego kod žena. Sličan trend je i u Evropi. Od ukupnog procenta ishemijske bolesti srca, AKS je uzrok smrti kod 55,7% stanovnika.

Stopa mortaliteta od AKS se poslednjih godina na teritoriji Srbije naglo povećava u uzrastu od 45 do 49 godine i iznosi 49,6% za muški i 9,6% za ženski pol. Nadalje rastu linearno, da bi u starosnoj grupi preko 75 godina broj umrlih bio, po podacima za 2013. godinu, 533 kod muškog i 379 osoba ženskog pola (13). U odnosu na infarkt miokarda u našoj zemlji hospitalni mortalitet je veći kod bolesnika sa STEMI u odnosu na infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) i kreće se oko 7% u odnosu na 5% da bi se nakon šest meseci taj odnos gotovo izjednačio na 12 odnosno 13% umrlih (24).

Intrahospitalni mortalitet neselektovanih pacijenata sa STEMI u nacionalnim evropskim vodičima se kreće između 6 i 14%. Mortalitet od STEMI zavisi od mnogo faktora od kojih se izdvajaju: starost bolesnika, Killip klasa, vreme odlaganja tretmana, način tretmana, istorija ranijih infarkta, dijabetes mellitus, bubrežna slabost, broj obolelih arterija, istisna frakcija leve komore i tretman bolesnika (25).

Novije studije su međutim pokazale i dalje smanjenje smrtnosti, kako intrahospitalnog tako i dugotrajnog mortaliteta nakon STEMI. Takvi rezultati su postignuti zahvaljujući korišćenju reperfuzione terapije, primarnoj perkutanoj angioplastici, savremenoj antitrombocitnoj terapiji i sve boljoj sekundarnoj prevenciji. Međutim još uvek približno 12% pacijenata umire unutar šest meseci, što je dovoljan razlog da se kontinuirano radi na proučavanju uticaja faktora rizika, kvaliteta zdravstvene zaštite i istraživanju modaliteta lečenja (26).

1.2. Patofiziologija endotelijalne disfunkcije

Endotel je parakrini, autokrini i endokrini organ. Stanje ravnoteže se održava preko vazodilatatornih uticaja azot-oksida (NO), prostaglandina I₂ (PGI₂) i vazokonstriktornog uticaja angiotenzina II (AT-2) i endotelina-1 (ET-1) (27).

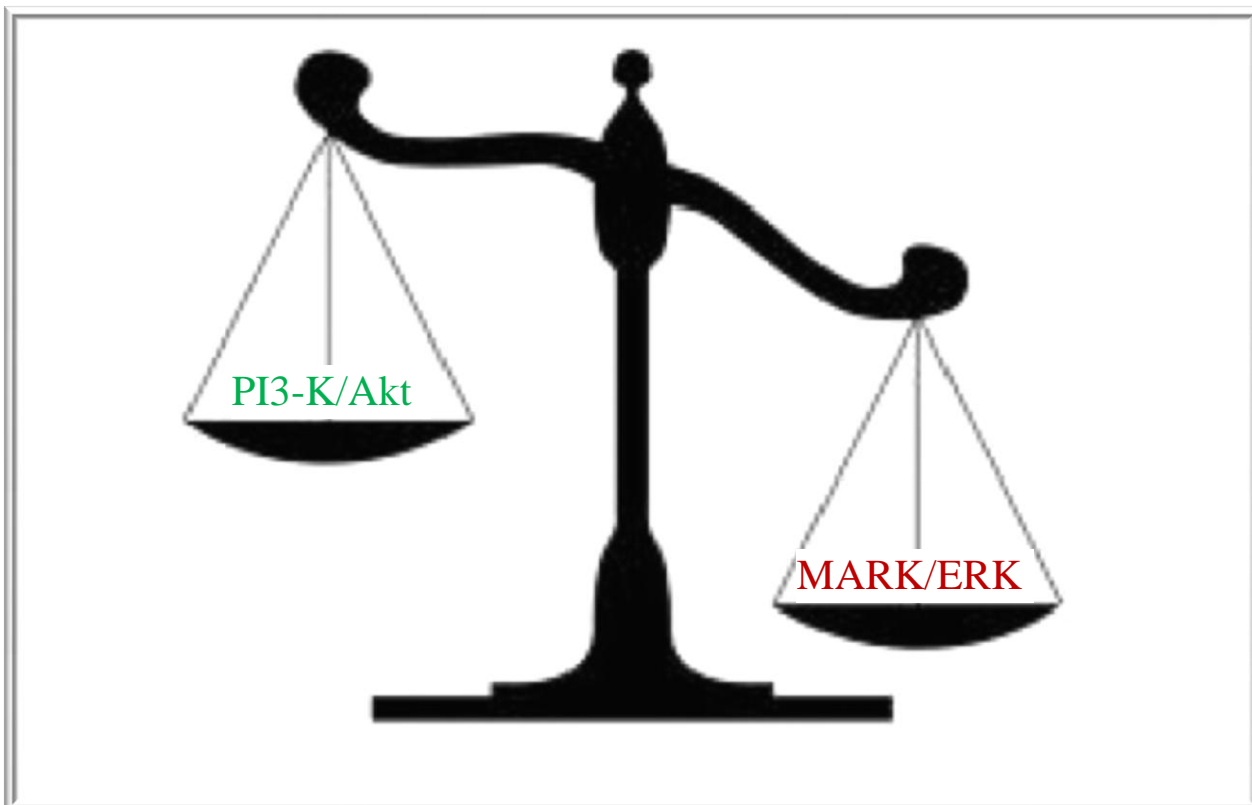
Insulinska rezistencija, arterijska hipertenzija i hiperholesterolemija dovode do endotelne disfunkcije i metaboličkog sindroma koji su uvod u kardiovaskularnu bolest. Insulin igra važnu ulogu u vaskularnoj homeostazi. Sa jedne strane stimuliše endotelnu produkciju NO koji je ključni vazodilatator sa antiagregacionim dejstvom i utiče na ograničavanje rasta glatkih ćelija i njihove migracije. Azot-monoksid posreduje u oslobađanju ET-1 koji je najsnažniji vazokonstriktor u organizmu. Svi efekti se odvijaju preko dva signalna puta. U fiziološkim uslovima predominira vazoprotektivni fosfoinozimid-3-kinazni put (PI3-K/Akt) i on je odgovoran za ekspresiju i aktivaciju endotelne azot-oxid sintetaze (eNOS) (28).

Međutim, u uslovima insulinske rezistencije ravnoteža se pomera prema mitogen-aktiviranoj protein kinazi/ekstracelularnim signalom-regulisanoj kinazi (MAPK/ERK) koja dovodi do nastanka inflamacije, vazokonstrikcije i proliferacije glatkih mišićnih ćelija (29)(slika 1).

Insulin se vezuje za insulinski receptor (IRc) koji sadrži α i β podjedinicu. Za α podjedinicu se vezuju insulin, insulinski faktor rasta (IGF) i epidermalni faktor rasta (EGF). β subjedinica sadrži ekstracelularni, transmembranski i citozolni domen. Citozolni domen β subjedinice je sa tirozin-kinaznom aktivnosti koja podleže konformacionim promenama i autofosforilaciji nakon vezivanja insulina na α subjedinicu. Aktivisani IRc takođe fosforiliše izvestan broj proteina sa tirozinskim ostacima, kao što je substrat insulinskog receptora (IRS), Sch protein, Gap-1. U humanim ćelijama su nađene tri izoforme IRS i to IRS-1, IRS-2, IRS-4. Ove izoforme igraju različite uloge u zavisnosti od ćelijskog tipa i metaboličkog statusa (30).

IRS-1 ima glavnu ulogu u skeletnim mišićima i njegova je funkcija da obezbedi funkcionisanje insulin sekretornih mehanizama. IRS-2 je odgovoran za insulinsko dejstvo u jetri i razvoj β ćelija pankreasa. Tako IRS-1 „knockout” miševi zaostaju u rastu, naročito u razvoju skeletnih mišića i jetre, ali ne i mozga. Ovakvi miševi razvijaju insulinsku rezistenciju sa hiperinsulinemijom, ali se ne razvija dijabetes već samo metabolički sindrom.

Životinje koje ne poseduju IRS-2 imaju insulinsku rezistenciju sa hiperglikemijom naše zbog neadekvatne insulinske sekrecije, zbog čega bolest progredira do dijabetesa, što je nepovoljnije nego kada nedostaje IRS-1 (31). Za insulinski odgovor je neophodna fosforilizacija IRS. U zavisnosti koji serin je fosforilisan, insulinski uticaj se pojačava ili slabi.



Slika 1. Insulinska rezistencija na molekularnom nivou:

PI3-K/Akt-fosfoinozimid-3 kinaza/Akt kinaza; MARK/ ERK-mitogen aktivirana protein kinaza.

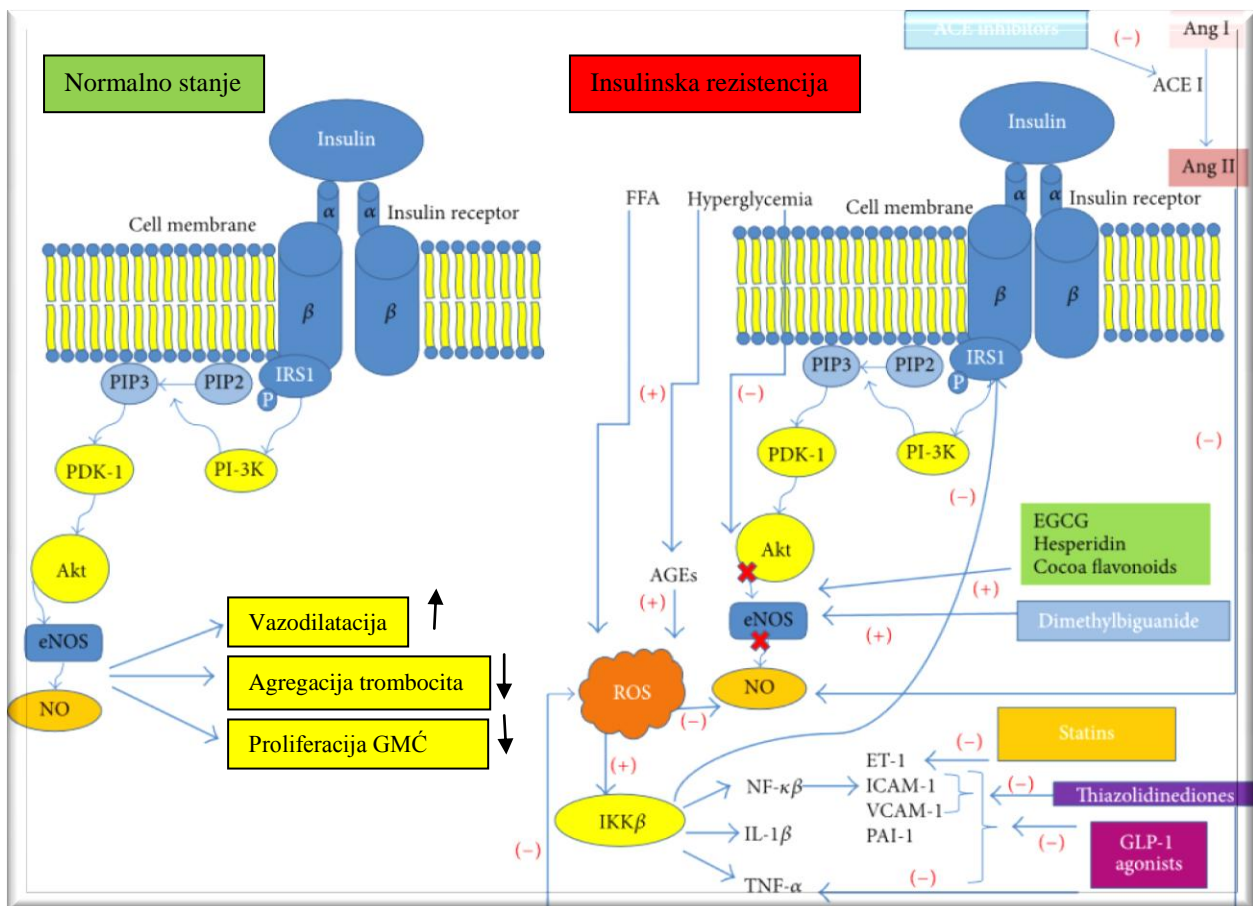
PI3-K/Akt signalni put započinje fosforilizacijom IRS tirozina, što aktivira fosfoinozimid-3 kinazu (PI3-K) koja konvertuje fosfatidilinozitol-bifosfat u sekundarni glasnik, odnosno fosfatidilinozitol-trifosfat (PIP3). PIP3 pokreće translokaciju Akt kinaze uz pomoć fosfoinozimid-zavisne kinaze-1 (PDK-1). Aktivacija se dešava na Thr308 i Ser473 i utiče na mnoge procese u ćeliji: ćelijski rast, proliferaciju, metabolizam glukoze, stvaranje azot-oksida i angiogenezu (32). U endotelnim ćelijama Akt aktivacija može dovesti do neželjene proliferacije i opstanka tumorske vaskulature, dok u insulinskoj rezistenciji smanjuje proliferaciju ćelija i dovodi do ateroskleroze, smanjenja stvaranja kolateralne cirkulacije i smanjenja reendotelizacije. Antiapoptotički efekat Akt fosforilizacije se odvija preko inhibicije kaspaze-9, zbog čega ne dolazi do odumiranja endotelnih ćelija koje indukuju inflamatorni odgovor. Takođe i Akt fosforilacija na Ser1177 endotelijalne NO-

sintetaze (eNOS) pojačava antiapoptotički efekat u ishemijskom miokardu i stimuliše vazodilataciju i angiogenezu samim povećanjem produkcije NO. Proangiogeni efekat Akt se ispoljava porastom produkcije hipoksija-inducibilnog faktora α (HIF1 α i HIF2 α) koji dovodi do sekrecije proangiogenih faktora, kao što je angiogeni faktor rasta (VEGF) (33).

MARK/ERK signalni put se aktivira insulinom, pri čemu u citozolu nastaje faktor rasta, receptor-granični protein 2 (Grb2), koji se vezuje za plazmatsku membranu. Ovaj protein reaguje sa IRS preko Src homologa i kolagen proteina (Shc), što dovodi do aktiviranja GDP-bound Ras. Aktivni Ras stimuliše serin/treonin kinazu Raf koja aktivira MEK $\frac{1}{2}$ a zatim i ERK koji je član MARK signalnih enzima. MARK signalni put je udružen sa endotelijalnim ćelijama preko stimulacije sekrecije ET-1 (34).

Oštećenje signalnog puta PI3-K/Akt dovodi do smanjenja osetljivosti tkiva na insulin. Ono što je vrlo bitno za insulinske signalne puteve jeste da se smanjenje aktivnosti PI3-K/Akt za vreme kompenzatorne hiperinsulinemije dešava istovremeno sa pojačanjem aktivnosti MAPK/ERK puta. Posledica toga je nastanak insulinske rezistencije čija divergencija zavisi od balansa dva navedena signalna puta. Tako, na primer, sa jedne strane je smanjena supresija stvaranja glukoze i lipogeneza u jetri, a sa druge strane supresija sinteze NO i povećanje produkcije ET-1 u endotelu. Na taj način je insulinska rezistencija udružena sa toksičnim efektima hiperglikemije, lipotoksičnim efektima i inflamacijom koja pokreće i ubrzava aterogenezu i kardiovaskularnu bolest (35). Promena u ravnoteži ova dva puta, PI3-K/Akt i MAPK/ERK, obezbeđuje jaku vezu između insulinske rezistencije i endotelne disfunkcije. Kada se ravnoteža u insulinskoj rezistenciji pomeri ka MAPK/ERK dolazi do oslobađanja inflamatornih markera od strane insulina: plazminogen aktivatora inhibitor (PAI-1), intraćelijski adhezivni molekul-1 (ICAM-1), vaskularnih ćelija adhezivni molekul-1 (VCAM-1) i E-selektin. To dovodi do promocije endotelne disfunkcije.

Insulin utiče kako na vazodilatatorne, tako i vazokonstriktorne supstance. Aktivacija PI3-K/Akt signalnog puta dovodi do fosforilacije eNOS i konverzije L-arginina u L-citrulin i povećava se produkcija NO. Azot-oksidi smanjuju ekspresiju adhezivnih molekula, smanjuju agregaciju trombocita, produkciju inflamatornih citokina i inhibira proliferaciju i migraciju glatkomišićnih ćelija. Deficit NO dovodi do porasta protrombotičkih mehanizama, proinflamatornih markera i slobodnih kiseoničkih vrsta, koji su ujedno i markeri endotelne disfunkcije, a posredovani su MAPK/ERK signalnim putem (36).



Slika 2. Promena u aktivnosti signalnih puteva u fiziološkom i stanju prisutne Insulinske rezistencije

α - alfa subjedinica insulinskog receptora; β -beta subjedinica insulinskog receptora; IRS1 substrat insulinskog receptora; PIP2- fosfatidilinozirol-bifosfat; PIP3-fosfatidilinozitol-trifosfat; PI-3K- fosfoinozimid-3 kinaza; PDK-1-fosfoinozimid-zavisna kinaza; Akt-Akt kinaza; eNOS-endotelna azot-oksida sintetaza; ROS-reaktivne kiseoničke vrste; EGCG-polifenol zelenog čaja; GLP-1-glukagonu sličan peptid; IKK β -inhibitor nuklearnog faktora κ B-kinaza beta Subjedinica; ICAM-1-intracelularni adhezivni molekul-1; VCAM-vaskularnih ćelija adhezivni molekul; PAI-1-plazminogen aktivator inhibitor; ET-1-endotelin-1; AGEs - završni produkti glikozilacije (Mediators Inflamm2016:vol2016).

Glikotoksičnost se ogleda u tome što hiperglikemija aktivira heksozaminski put i modifikuje proteine koji su uključeni u insulinske i NO signalne puteve. Dovodi do acilacije IRS-1, te oštećuje aktivaciju PI3-K i smanjuje iskorištavanje glukoze. Ujedno dolazi i do acilacije eNOS i fosforilacije Akt ostataka, čime izaziva njihovu inaktivaciju. Acilacija sa O-Glc-N indukuje i ekspresiju PAI-1 i povećava nivo tumorskog faktora rasta β ($TGF\beta$), što značajno utiče na patogenezu oštećenja krvnih sudova u dijabetesu. Prekomerna stimulacija heksozaminskog puta dovodi do nakupljanja završnih produkata glikozilacije (AGEs) koji stimulišu produkciju reaktivnih kiseoničkih vrsta (ROS).

Oksidacijom ugljenih hidrata, lipida i aminokiselina nastaju reaktivne karbonilne vrste (RCS). Reaktivne kiseoničke, karbonilne i azotne vrste (RCS, ROS, RNS) imaju uloge važnih transmitera u biološkim sistemima. Veliki je broj strukturno definisanih AGE produkata kao što su pirlalin, pentozidin, N-karboksi-metil-lizin (CML), metilglioksal koji se nalaze u tkivima obolelih od dijabetesa. Koncentracija pentozidina u koži bolesnika merena autoflorescentnom metodom može biti neinvazivni marker napredovanja ateroskleroze kod bolesnika sa dijabetesom (37, 38).

Porast intenziteta oksidativnog stresa povećava insulinsku rezistenciju, jer slobodni radikali povećavaju oštećenje Akt i eNOS, te se smanjuje bioraspoloživost NO. Reaktivne kiseoničke vrste stimulišu i I-kappaB kinazu β (IKK β) koja aktivira NF-kB dovodeći do prekomerne ekspresije proinflamatornih citokina kao što su IL-1 β , TNF α i inaktiviraju IRS-1. ROS doprinose nastanku peroksinitrata (ONOO⁻) koji direktno inaktiviraju eNOS i pogoršavaju endotelnu disfunkciju. Modifikuje se kolagen u matriksu endotela i laminin pod dejstvom AGEs, te se smanjuje elastičnost krvnih sudova. Takvo remodelovanje krvnih sudova je „hipertrofično remodelovanje” i najčešće je posledica porasta depozita u ekstracelularnom matriksu (39).

Važnu ulogu u remodelovanju imaju matriks-metaloproteinaze (MMPs) koje se sintetizuju kao odgovor na inflamatorne adipocitokine u masnom tkivu, kao što su adiponektin i leptin. Adiponektin ispoljava zaštitnu ulogu u sprečavanju rupture plaka tako što povećava tkivni inhibitor ekspresije matriks-metaloproteinaze (TIMP). Leptin sa druge strane vrši ekspresiju MMP-2 i MMP-9 kao i TIMP-1 u mnogim humanim ćelijama (40).

Kao i glikotoksični, lipotoksični efekti u insulinskoj rezistenciji se odvijaju preko inhibicije PI3-K/Act i aktivacije MAPK/ERK signalnog puta, a nastali oksidativni stres i inflamacija su posledica dejstva slobodnih masnih kiselina (FFA). FFA stimulišu oštećenje Akt funkcionisanja putem IRS 1/2 inaktivacije i pojačava NADPH oksidaciju do ROS produkata. NADPH oksidaza dovodi do produkcije PAI-1, hemokin liganda 2 (CCL-2) koji pojačava inflamaciju i smanjuje ekspresiju eNOS. Na taj način FFA preko ROS aktiviraju NF-kB koji povećava ekspresiju ET-1, ICAM-1 i VCAM-1 adhezionih molekula i povećava se rizik za kardiovaskularni događaj.

Monociti krvi vezuju se za adhezivne molekule apsorbujući lipoproteine i transformišu se u penaste ćelije koje aktivno sekretuju IL-6 i TNF- α . Ovi citokini mobilizuju i druge imunske ćelije i aktiviraju IKK β koja remeti insulinske signale u endotelnoj ćeliji i

aktivira NF-kB (41). Snižena aktivacija Akt signala uz smanjenu produkciju NO i sa druge strane stimulacija MARK signalnog puta učestvuju zajedno u nastanku gojaznosti i dijabetesa. Na opisani način inhibicijom nishodnih signala od insulinskog receptora inflamacija utiče na nastanak i napredovanje insulinske rezistencije.

Neke animalne i humane studije pokazuju povoljan efekat polifenola iz zelenog čaja, koji pokazuje slično dejstvo kao insulin, preko PI3-K signalnog puta. Slično dejstvo ima i biljni fenol hisperidin, kao i flavonoidi kakaoa (42,43,44). Neke povoljne efekte na očuvanje ravnoteže ovih puteva pokazuju i tiazolidindioni, dimetilbigvanidi, glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1), lekovi koji utiču na renin-angiotenzin-aldosteronsku osovinu, statini i fibrati (45,46).

1.3. Karakteristike koronarne bolesti kod dijabetesa

Mikroskopske promene zahvataju kako krvne sudove srca, tako i intersticijum. Promene se javljaju na najsitnijim kapilarima, intramuralnim arterijama i na epikardnim arterijama. One se ogledaju u zadebljanju bazalne membrane i pojavi sakularnih mikroaneurizmi u miokardu. Na intramuralnim krvnim sudovima promera do 500 µm dolazi do proliferacije endotela, mestimične pojave edema, hipertrofije subendotelnih histiocita i stvaranja kapilarnih mostića od grupa ćelija koje sužavaju i obliterišu lumen arterije. U intersticijumu dolazi do gomilanja PAS-pozitivnog materijala koji je glikoproteinske prirode i izražene fibroze. Ateroskleroza epikardnih arterija se ne razlikuje od one viđene u opštoj populaciji, ali je učestalost i ozbiljnost koronarne bolesti mnogo veća i najvažniji je uzrok smrti kod bolesnika sa dijabetesom (47).

Na obdukcionim nalazima aterosklerotske lezije kod bolesnika sa dijabetesom su ekstenzivnije nego u opštoj populaciji uz postojanje većeg broja intimalnih fibrolipidnih traka i zahvaćenost većeg broja krvnih sudova.

Koronarna bolest se kod bolesnika sa dijabetesom javlja u ranijem životnom dobu, posle 30 do 40-te godine. Klinički se manifestuje kao i kod bolesnika bez dijabetesa, i to kao angina pectoris, akutni infarkt miokarda, srčana slabost, poremećaji ritma, naprasna smrt ili kao asimptomatska koronarna bolest.

Kada pacijent daje podatke o anginoznim tegobama, u tom trenutku kod više od 90% bolesnika sa dijabetesom postoje ozbiljne ateromatozne promene u koronarnim krvnim sudovima. Često je prisutna nema ishemija zbog neuropatije vegetativnog nervnog sistema i oštećenja aferentnih vlakana simpatikusa koja prenose bolne senzacije iz miokarda (48). Vrlo često su prisutne tegobe koje nisu specifične za kliničku sliku koronarne bolesti: slabost, malaksalost, muka, povraćanje, otežano disanje i konfuzija. Ovakve tegobe su često uzrok diferencijalno-dijagnostičkih poteškoća. Kod bolesnika sa dijabetesom ovakva simptomatologija se sreće u 30-40% osoba za razliku od 5 do 15% bolesnika bez dijabetesa. Na postojanje ovakvog problema, takozvanog nemog infarkta, ukazuju i podaci iz Framingamske studije gde je kod 23% bolesnika dijagnoza infarkta miokarda postavljena rutinskom elektrokardiografijom.

Zbog toga najveći broj bolesnika i ne prepozna tegobe, te sa komplikacijama koronarne bolesti sa zakašnjenjem stižu u bolnicu. Često se ovakvi bolesnici ne smeštaju u koronarnu jedinicu, što je pored inicijalnog kašnjenja uzrok velikog mortaliteta koji se kreće oko 50% i mnogo je veći nego kod bolesnika bez dijabetesa (49).

Češća je pojava srčane slabosti i poremećaja srčanog ritma (tahikardija, bradikardija, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija, blokovi grana, poremećaji AV sprovođenja). Kardiogeni šok je tri puta češći u odnosu na bolesnike bez dijabetesa, što je i najvažniji razlog visoke stope mortaliteta. Zapažena je i češća pojava reinfarkta što se povezuje sa kateholaminskom reakcijom i pogoršanjem metabolizma kardiomiocita zbog viška slobodnih masnih kiselina.

Infarkt miokarda je češći kod žena sa dijabetesom, što znači da je izgubljen zaštitni efekat ženskih polnih hormona kod ovih bolesnica. Pojava akutnih komplikacija dijabetesa (ketoacidoza i koma) u infarktu miokarda povećava smrtnost bolesnika sa akutnim infarktom miokarda na preko 80%. Sama lokalizacija infarkta miokarda je važna, a naročito lošu prognozu ima infarkt prednjeg zida leve komore.

Pri postavljanju dijagnoze koronarne bolesti takođe postoje izvesne specifičnosti. Tako se ST-depresija bez bolova sreće u 75% bolesnika sa dijabetesom, a samo u 25% bolesnika bez dijabetesa. Asimptomatska depresija ST segmenta u testu opterećenjem sreće se u 26 do 38% bolesnika sa dijabetesom, i to sedmog dana nakon poslednje epizode stenokardičnih bolova u nestabilnoj angini pektoris, a u grupi bez dijabetesa kod 4 do 8 %.

Nalaz testa opterećenjem se teže tumači kod bolesnika sa dijabetesom zbog češćeg prisustva komorbiditeta u smislu arterijske hipertenzije i kardiomiopatije koje izazivaju nespecifične elektrokardiografske promene. Zbog toga je ovaj test manje specifičan za dijagnozu koronarne bolesti u dijabetesu.

U odnosu na holter EKG kod bolesnika sa nestabilnom anginom pektoris, odnos asimptomatske ST-depresije prema ST-depresiji u epizodama bola je zastupljen 3 : 1, dok je u bolesnika bez dijabetesa taj odnos 1 : 1. Kada je u pitanju selektivna koronarografija, patološki nalaz je difuzan i prisutan u 55% bolesnika sa dijabetesom. Dvostruka i trostruka stenoza naročito na levoj koronarnoj arteriji je prisutna u 50% dijabetičara, a samo kod 1 % bolesnika bez dijabetesa (50).

Obzirom da se jedna četvrtina revaskularizacija izvodi na pacijentima koji boluju od dijabetesa tip 2, problem postaje još teži, kako zbog difuzne aterosklerotske bolesti koja zahvata najčešće sve koronarne arterije, tako i zbog veće verovatnoće nastanka restenoze nakon perkutane koronarne intervencije (PKI), češće tromboze stenta i okluzije venskih graftova nakon hirurške revaskularizacije. Ono što je sigurno, to je da rana invazivna strategija popravља ishod kod bolesnika sa dijabetesom koji su doživeli infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI).

Primarna PKI (pPKI) u poređenju sa fibrinolitikima na preko 6000 bolesnika u 19 randomizovanih kohortnih studija je imala bolju prognozu, kako kod nedijabetičara, tako i bolesnika sa DMT2. Kod bolesnika sa dijabetesom je dolazilo do povećanja mortaliteta nakon primene fibrinolitika. Međutim fibrinolićka terapija je kasnije započinjala kod dijabetičara i oni su imali duže ishemijsko vreme zbog atipične prezentacije bolesti.

U grupi bolesnika koji su podvrgnuti pPKI, tridesetodnevni mortalitet je bio izrazito smanjen (51). Meta-analiza bazirana na 10 randomizovanih kliničkih studija i više od 7800 bolesnika je pokazala znatno bolje preživljavanje bolesnika sa dijabetesom nakon hirurške revaskularizacije u odnosu na PKI. Petogodišnji mortalitet kod bolesnika sa dijabetesom koji su podvrgnuti PKI je bio 20% u poređenju sa 12% nakon aortokoronarnog premošćavanja. Istovremeno nije nađena razlika između grupa kada se radilo o nedijabetičarima (52). Zapaženo je i bolje preživljavanje bolesnika koji su bili na insulinskoj terapiji u odnosu na peroralne hipoglikemike. Stres hiperglikemija se pokazala kao značajan prediktor preživljavanja bolesnika, naročito za grupu bolesnika bez dijabetesa (53,54).

Napredak u tehnologiji u smislu oblaganja stenta lekovima, sirolimusom i paklitakselom nije u većem stepenu poremetio bolji ishod ovih pacijenata nakon hirurške revaskularizacije, kao što su pokazale studije "Future Revascularisation Evaluation in Patient with Diabetes Mellitus (FREEDOM)" i "Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Scores (SYNTAX)" (55,56). Ista studija je pokazala veću smrtnost nakon godinu dana u grupi bolesnika koja je dobila paklitakselom obloženi stent u odnosu na grupu sa hirurškom revaskularizacijom. Nakon pet godina praćenja MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) je bio znatno veći u grupi sa DMT2, kada su se uporedili PKI i hirurško aortokoronarno premošćavanje (coronary artery bypass surgery -CABG) (PKI: 46.5% vs. CABG 29%; $p < 0.001$).

Sledeće studije su pokazale da je optimalno koristiti PKI za revaskularizaciju pacijenata sa manje kompleksnim lezijama, a da je hirurška revaskularizacija najbolji izbor za one sa anatomski kompleksnom bolesti koronarnih arterija, naročito kod obolelih od dijabetesa. Samo u slučaju visoko rizičnih pacijenata za CABG (prethodni CABG, skorašnji infarkt miokarda, ejekciona frakcija leve komore manja od 30%, tretman sa intraaortnom balon pumpom) u trogodišnjem praćenju nije bilo značajne razlike između revaskularizacionih tehnika (studija Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation - AWESOME) (57).

Observaciona studija pacijenata iz švedskog registra koronarne angiografije i angioplastike (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) je na 94384 pacijenata koji su podvrgnuti PKI sa konsektivnom implantacijom stenta pokazala značaj nove generacije stentova. Zabeleženo je smanjenje rizika za nastanak klinički značajnih stenoza za 38% i manju smrtnost za 23% u poređenju sa starim drug-eluting stentovima (DES) (58). Studija DIABETES je značajna zato što je pokazala 75% manje revaskularizacija ciljne arterije u obolelih sa DMT2 koji su tretirani PKI i implantacijom stentova obloženih sirolimusom u odnosu na bare-metal stent-ove (BMS). Ovakav rezultat je potvrdila i meta-analiza od 35 studija, koja je, upoređujući novu generaciju DES sa BMS stentovima pokazala sličnu efikasnost sirolimusom i paklitakselom obloženih stentova. Međutim, rizik od smrti je bio čak dva puta veći u grupi bolesnika koji su dobili sirolimusom obloženi stent sa dvojnog terapijom kraćom od šest meseci (59). Dakle, dvojna antitrombocitna terapija u slučaju DES stentova mora da traje najkraće šest meseci.

Dalje je utvrđeno da su DES udruženi sa ređim ponavljanjem revaskularizacija u odnosu na BMS i bez značajne razlike u pogledu insulin-zavisnih ili nezavisnih pacijenata (60). Druga generacija evorolimusom obloženih stentova nije se pokazala superiornije u odnosu na paklitakselom obložene DES. Zotarolimusom obložen stent je bio manje efikasan u pogledu ponavljanih revaskularizacija ciljne arterije u odnosu na sirolimusom obložene stentove kod pacijenta sa dijabetes melitusom (61).

Antitrombocitna terapija bolesnika sa dijabetesom nakon koronarne revaskularizacije se ne razlikuje od terapije nedijabetičara. Neophodna je radi prevencije tromboze stenta. Obzirom da se dijabetes melitus ubraja u faktore rizika za trombozu stenta, čini se da nije logično postojanje iste antitrombocitne terapije kod bolesnika sa i bez dijabetesa (62). Primećeno je da pacijenti sa koronarnom bolesti i T2DM imaju veći porast agregacije trombocita na kraju 24-časovnog doznog intervala u poređenju sa grupom bez dijabetesa (63). Sa druge strane, studija na 10954 bolesnika od kojih su 2368 bili dijabetičari, u toku pet godina je pokazala izraženije povoljne efekte aspirina na grupu dijabetičara sa koronarnom bolesti nego nedijabetičara (64). Takođe je pokazano da prasugrel ima najmanje neželjenih efekata kod pacijenata sa dijabetesom i akutnim koronarnim sindromom, te da ima bolji antitrombocitni efekat u poređenju sa klopidogrelom, bez porasta incidence ozbiljnog krvarenja.

Inhibitori IIb/IIIa glikoproteinskih receptora (GPI) imaju bolji efekat na neželjene kliničke događaje kod dijabetičara sa STEMI koji se podvrgavaju PKI u poređenju sa nedijabetičarima. Suprotno od antitrombocitne terapije, svi dostupni antitrombini, izuzev enoksaparina, su pokazali jednak ili slabiji efekat na dijabetičare u poređenju sa nedijabetičarima. Enoksaparin je bio superiorniji od nefrakcionisanog heparina u smanjenju neželjenih događaja u dijabetičara sa STEMI koji su dobili trombolitičku terapiju (65).

U odnosu na "Myocardial Blush Grade" i ST segment rezoluciju, dijabet je bio udružen sa manjim stepenom reperfuzije u poređenju sa nedijabetičarima (66). Kod bolesnika koji su bili uključeni u HORIZONS studiju procenjivan je ishod nakon trideset dana i nakon tri godine. Utvrđeno je da je rizik od smrti značajno povišen, kako nakon 30 dana (1,8% prema 4,5%, $p=0,0002$), tako i nakon tri godine (5,4% prema 11%, $p<0,0001$), ali da odgovorni mehanizam nije povezan sa oštećenom reperfuzijom miokarda (67, 68). Međutim kod pacijenata starosne dobi ≥ 80 godina veličina ateroskleroze i intrahospitalna prognoza nakon primarne perkutane intervencije (PCI) se nije značajno razlikovala u odnosu na nedijabetičare slične starosti, ali je dijabetes bio nezavisan faktor rizika za jednogodišnji

mortalitet nakon uspešne pPCI (69). Studija na 3339 pacijenata od kojih su 361 bili bolesnici sa dijabetesom nije pokazala značajnu razliku u stepenu tromboze stenta između grupa, ali je dijabetes povećavao rizik od infarkta miokarda, revaskularizacije ciljne lezije i smrti (70).

Međutim, iako reperfuziona tehnika popravlja preživljavanje dijabetičara koji su oboleli od STEMI, ipak je mortalitet i dalje znatno viši nego u populaciji nedijabetičara. Sa druge strane, još uvek približno 12% bolesnika umire unutar šest meseci nakon STEMI što je dovoljan razlog da se kontinuirano radi na proučavanju uticaja faktora rizika, kvaliteta zdravstvene zaštite i istraživanju modaliteta lečenja.

1.4. Inflamatorni status u vezi perkutane koronarne intervencije

Perkutana koronarna intervencija, kao nehirurška revaskularizaciona metoda lečenja koronarne okluzivne bolesti, i pored napretka u tehnici i tehnologiji i dalje ima značajan broj komplikacija. Pored kliničkih karakteristika bolesnika, efikasnost ove metode je ograničena i intenzitetom inflamatornog odgovora pre same intervencije. Ovaj odgovor je zbir sistemskog i lokalnog inflamatornog odgovora i razlikuje se za svakog bolesnika ponaosob. Povišena individualna reaktivnost bolesnika značajno kompromituje uspeh intervencije. Utvrđeno je da pojedini bolesnici imaju povišene biomarkere inflamacije i nakon nekomplikovane koronarnografije, a pogotovu nakon PKI u odnosu na druge bolesnike (71).

Kod bolesnika sa stabilnom anginom pektoris implantacija stenta izaziva jači inflamatorni odgovor nego kod onih koji su podvrgnuti samo balon-dilataciji (72). Pojačano naprezanje krvnog suda indukuje lokalnu ekspresiju proinflamatornih citokina. Rastezanje zida krvnog suda dovodi do pojačanja ekspresije CRPmRNK u unutrašnjoj mamarnoj arteriji i u veni safeni, i to preko aktivacije jonskih kanala i indukcije NF- κ B (73).

Pacijenati sa nestabilnom anginom pektoris i povišenim preproceduralnim vrednostima CRP-a imaju pojačan postproceduralni inflamatorni odgovor. Takođe, preproceduralno povišene vrednosti CRP su udružene sa višom frekvencom in-stent restenoze. Neke studije su pokazale da je preproceduralna koncentracija CRP-a nezavisan prediktor neželjenih kardijalnih događaja, ali ne i restenoze (74,75).

Najozbiljnija i najčešća komplikacija PKI je pojava restenoze. Uvođenje stentova koji su obloženi lekom je procenat restenoze smanjio na manje od 10%, što se pokušalo objasniti redukcijom sistemskog inflamatornog odgovora (76). Međutim, i dalje nije sasvim jasan uticaj DES na sistemsku inflamaciju s jedne strane, a sa druge strane uticaj inflamacije na restenozu (77). DES smanjuje procenat restenoze, a sa tim i broj PKI, ali ne menja dugoročnu prognozu u kliničkom ishodu (ponovni infarkt miokarda i smrt) koji je isti za obe vrste stentova (78). Međutim, ima i manje konzistentnih nalaza (79).

Studije su pokazale i to da sistemski inflamatorni odgovor ne zavisi od vrste stenta, te da CRP nema korelaciju sa neointimalnom hiperplazijom (80). Neointimalna hiperplazija je glavni uzrok restenoze. Karakterišu je tri etape: zapaljenje, granulacija i remodelovanje. Sirolimus ima antiinflamatorno, imunosupresivno, antiproliferativno i antimigratorno dejstvo, dok paklitaksel ima antiproliferativno i antimigratorno dejstvo. Sirolimus (rapamicin) je makrociklični laktan sa imunosupresivnim efektom. Efekte ostvaruje delovanjem na mTOR (mammalian Target of Rapamycin), molekul sličan familiji fosfatidilinozitol-kinaza, koje učestvuju u regulaciji translacije proteina, ćelijskom ciklusu i proliferaciji ćelija (81). Zaustavlja rast ćelije u G1 fazi. Sirolimus je i inhibitor inflamacije nakon povrede krvnog suda preko inhibicije proliferacije i aktivacije T-ćelija. Ove ćelije imaju važnu ulogu u nastanku kliničkih događaja nakon PKI (82).

Sama procedura PKI dovodi do mehaničkog oštećenja epikardne koronarne arterije. Ono nastaje kako zbog predilatacije balonom, tako i implantacije stenta na mestu dilatacije. Rastezanje zida obolelog krvnog suda ili elastični uzmak imaju za posledicu smanjenje plaka (kompresija/embolizacija) sa njegovom aksijalnom redistribucijom, proksimalno i distalno van stenta. Odmah po plasiranju stenta dolazi do denudacije endotela, ruptуре plaka, a često i disekcije medije i adventicije i širenja celog segmenta arterije (83).

Aterosklerotski materijal i subendotelni matriks postaju izloženi toku krvi (kolagen, von Willebrand-ov faktor i tkivni faktor)(84).

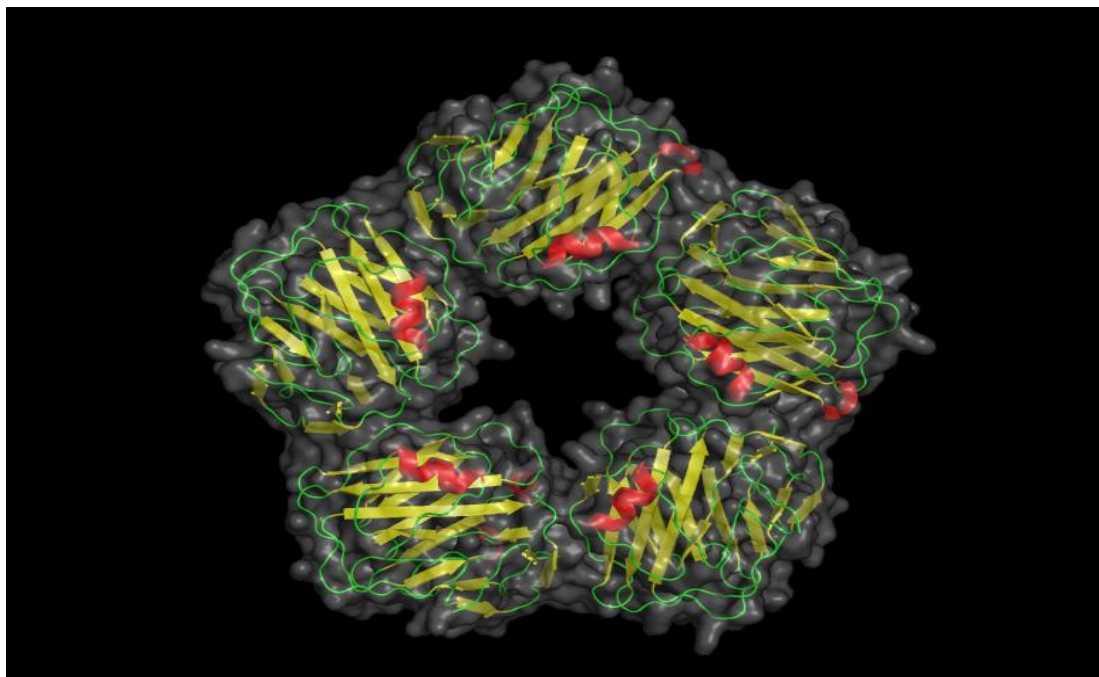
Nekoliko minuta nakon inicijalnog događaja, sloj trombocita i fibrina se deponuje na mestu lezije krvnog suda. Dolazi do agregacije trombocita na kolagen i von Willebrandt-ov faktor preko specifičnih receptora, tj. glikoproteina, i to GP VI, GP Ia/Ia; GPI-IX započinje proces aktivacije trombocita (85). Aktivirani trombociti ekspimiraju adhezione molekule, kao što je P-selektin koji privlači leukocite preko trombocitnog receptora PSGL-1, te započinje proces kotrljanja leukocita na mestu povrede. Leukociti se čvrsto vežu preko

integrina Mac-1 preko direktnih receptora trombocita, kao što je GPIIb/IIIa i unakrsno sa fibrinogenom preko GP IIB/IIIa receptora (86). Neutrofili se javljaju odmah nakon postavljanja stenta i u sledeća tri dana, da bi se nakon toga broj postepeno smanjivao do oko 30-og dana nakon intervencije. Makrofazi i T-limfociti su prisutni kako u ranoj, tako i kasnoj fazi i preko šest meseci nakon implantacije stenta (87).

Razumevanje patofiziologije vaskularne povrede nakon implantacije stenta je značajno za razumevanje ranih i kasnih komplikacija intervencije, odnosno akutne i hronične tromboze stenta, kao i restenoze. Kliničko ispoljavanje komplikacija je u vidu infarkta miokarda, stabilne i nestabilne angine pectoris. Centralni događaj vaskularnog odgovora na PKI je aktivacija trombocita, koja uz postojeću hiperreaktivnost u koronarnoj okluzivnoj bolesti često dovodi do aterotrombotskih komplikacija (88). Trombocitno-fibrinski depozit je osnov za akutnu trombozu stenta, ali i za restenozu zbog oslobađanja trombocitnih faktora rasta. Oni zajedno sa faktorima rasta iz leukocita i glatko-mišićnih ćelija dovode do proliferacije i migracije ćelija i formiranja neointime, koja leži u osnovi fenomena restenoze (89).

Neointima se sastoji od glatko-mišićnih ćelija i ekstracelularnog matriksa koji vremenom preovladava. Nakon toga dolazi do reendotelizacije i remodelovanja krvnog suda. Ovaj proces restenoze zavisi kako od lokalnih inflamatornih faktora, tako i od sistemske inflamacije (90). Nivo inflamatornih markera IL-6, IL-1 β i CRP dostiže maksimalnu vrednost 24 h nakon PKI i vremenom opada, da bi dostigla nivo od pre PKI tek nakon 30 dana. Nije ustanovljena značajna razlika u koncentraciji inflamatornih markera u zavisnosti od postdilatacionog pritiska i broja implantiranih stentova (91).

1.5. C- reaktivni protein



Slika 3. Model molekula CRP (User Skolstoe, English wikipedia)

Godine 1930. su Willian S. Tillet i Thomas Francis Jr. istraživali mogućnosti lečenja pneumokokne pneumonije. Otkrili su molekul iz seruma koji ima sposobnost da reaguje sa C-polisaharidom iz kapsule pneumokoka, ali nisu ustanovili njegovu prirodu (92). Tek više godina kasnije su Abernethy, Avery and Colin MacLeod utvrdili da je tzv. C-supstanca koja reaguje sa C-polisaharidom ustvari protein i opisali njegove osobine (93). To je ujedno bio i prvi od identifikovanih “Pattern Recognition Receptor-a” (94).

Gen za biosintezu ovog proteina se kod čoveka nalazi na prvom hromozomu (1q23.2) (95). Zbog specifične pentamerske strukture se ubraja u grupu pentaksinskih proteina, zajedno sa serum amiloidom P, ženskim proteinom (FP) i pentaksinom-3 (PTX3). Sastoji se od pet identičnih nekovalentno vezanih prstenova, svaki molekulske mase 23 kD sa zajedničkim kalcijum-zavisnim ligandom. Slične strukture se nalaze u biljnom svetu, naročito u familiji leptirnjača i nazivaju se – lektini. CRP se sreće i kod beskičmenjaka kao što je vrsta atlantske krabe (*Limulus polyphenus*) i sastavni je deo hemolimfe (96).

Radi se o proteinu akutne faze zapaljenja koji se pojavljuje u cirkulaciji kao odgovor na inflamatorne citokine interleukin-6 (IL-6), IL-1 i tumor nekroza faktor (TNF). Sintetiše se u jetri, adipocitima i makrofazima. Sastavni je deo urođenog imuniteta i reaguje sa

fosforilholinom koji se nalazi na površini nekrotičnih i apoptotičnih ćelija, ali i na površini trombocita. Indukuje aktivaciju komplementa, povećava „uptake” i oksidaciju LDL-a, inhibiše produkciju NO, povećava produkciju tkivnog faktora, pojačava ekspresiju adhezivnih molekula, inhibiše fibrinolizu preko porasta ekspresije plazminogen aktivatora inhibitora-1 (PAI-1) i stimuliše infiltraciju monocita u zid krvnog suda.

Odlukuje se visokom osetljivošću na zapaljenjske procese, ali ima malu specifičnost. Referentne vrednosti u krvi iznose 0,8 mg/L, a kod 90% ljudske populacije su niže od 5 mg/L. Porast CRP se dešava na oko šest sati nakon akutnog stimulusa; maksimalne vrednosti dostiže nakon 24 do 48 časova, a poluživot mu je 18-19 časova. Normalizuje se oko petog dana nakon infarkta miokarda (97).

Početakom 2009. godine su objavljeni rezultati ISAR studije, koji su pokazali da bazalne vrednosti CRP-a mogu da predvide mortalitet i neželjene kardiovaskularne događaje kod bolesnika nakon PKI, dok su rezultati u odnosu na nastanak restenoze bili kontroverzni (98). Detaljnim pretraživanjem dostupne literature, eksperimentalnih studija, epidemioloških istraživanja i velikih kliničkih studija 2013. godine nije sakupljeno dovoljno dokaza za rutinsko testiranje hsCRP u predviđanju rizika, a ni kao alat za započinjanje terapije statinima (99). Studija na 160 bolesnika koji su podvrgnuti PKI-i je pokazala da se nivo CRP, kao i nivoi IL-6 i IL-1 β ne razlikuju u odnosu na primenjen postdilatacioni pritisak, a takođe nije bilo razlike ni u odnosu na broj primenjenih stentova (100).

Brojne studije su ispitivale periproceduralni značaj CRP u prognozi komplikacija PKI.

Studije	Model	Praćenje	Rezultat
Gottsauner-Wolfet et al. (101)	CRP postproced. n=40	angiografsko, 6 meseci MACE	CRP povišen kod pacijenata sa restenozom
Gaspardone et al. (102)	CRP postproced. n=76	kliničko, 12 meseci MACE	Incidenca MACE je veća kod višeg CRP
Schillinger et al. (103)	CRP postproced. n=108	IVUS, 6 meseci MACE	CRP 48h je značajno udružen sa restenozom
Dibra et al. (104)	CRP posproced. n=1800	Angiografija i klinička restenoza, 6 meseci	Povišeni CRP koreliše sa restenozom i MACE
Buffon et al. (105)	CRP preproced. n=121	kliničko, 12 meseci	Povišen CRP koreliše sa kliničkom restenozom
Chan et al. (106)	CRP preproced. n=937 MACE	kliničko, 12 meseci	Povišen CRP koreliše sa kliničkom restenozom
Dibra et al. (107)	CRP preproced. n=1152	angiografsko, 6 meseci	Povišen CRP koreliše sa MACE ali ne i sa restenozom

Eksperimentalno, na biološkom modelu, dokazano je da IL-6 ne indukuje sintezu CRP-a u odsustvu mehaničkog rastezanja krvnog suda. Međutim, IL-6 povećava mehaničkim stresom indukovanu sintezu CRP-a preko istežanja aktiviranih kanala za NF- κ B put (108,109). Zajedno sa ukupnom reaktivnošću trombocita merenom adenzin difosfatom i arahidonskom kiselinom, CRP snažno identifikuje grupu bolesnika sa infarktom miokarda i elevacijom ST-segmenta koja nosi visok rizik od kardiovaskularne smrti (110). Utvrđeno je i da su najveće vrednosti CRP-a i srednje zapremine trombocita dobar marker za razvoj transmuralnog infarkta koji se može uporediti sa visokim vrednostima CK-MB i hs-cTnT (111).

U studiji na 1167 bolesnika, muškaraca i žena, sa infarktom miokarda sa elevacijom ST-segmenta, ispitivan je značaj CRP-a, mokraćne kiseline i ukupnog bilirubina na velike neželjene srčane događaje (MACEs). Kod žena nijedan marker nije bio udružen sa češćom pojavom velikih neželjenih srčanih događaja, dok su se CRP i ukupni bilirubin pokazali kao nezavisni prognostički faktori kod muškaraca (112). Nivoi CRP u serumu na prijemu su udruženi sa povišenim pritiskom punjenja leve komore kod bolesnika sa prvim infarktom miokarda lečenim PKI-om (113). U studiji na 290 bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom CRP nije povećao prognostički značaj GRACE skora (114).

U novije vreme je ponovo poraslo interesovanje za CRP. Ranije je smatran markerom inflamacije, a danas se zna da je on više od toga, odnosno da se radi o medijatoru inflamacije (115). U organizmu su prisutne dve konformacije molekula CRP koje se razlikuju po ulozi u inflamaciji. Pentamerna forma CRP služi kao cirkulišući prekursor za monomerni oblik CRP sa proinflamatornom ulogom. Njegova disocijacija se odvija uz pomoć aktiviranih trombocita i aktiviranih i/ili apoptotičnih ćelija, najverovatnije uz pomoć fosfolipaze A₂ (116) i lizofosfatidilholina na površini aktiviranog trombocita. Smatra se i da pH vrednost krvi može uticati na konformacione promene CRP (117) što je udruženo sa pojačanjem intenziteta inflamacije. U zapaljenjskom tkivu karotidnih i aortnih plakova (118) su uz pomoć specifičnih antitela pronađeni CRP monomerski depoziti.

Zbog svega navedenog u poslednje vreme raste interesovanje za ispitivanje inhibitora disocijacije pCRP, kao što je 1,6-bi(fosfoholin)-heksan (119). Vršena je inkubacija mCRP sa endotelnim progenitorskim ćelijama kada je došlo do ekspresije gena za produkciju interferona (IFI_{44L}, IFI₄₄, IFI₂₇, IFI₆, MX₁, OAS₂), što se nije dogodilo pri inkubaciji sa pentamernim oblikom. Takođe, opisani su i različiti uticaji mCRP i pCRP na funkciju

monocita i trombocita (120). Zaključak je da disocijacija pentamernog oblika u monomerni CRP lokalizuje i pojačava inflamaciju.

Pored toga što je CRP otkriven u intimi aterosklerotske lezije, pronađen je i u makrofagima aterosklerotskog plaka. Preko CRPmRNA je dokazana produkcija CRP od strane makrofaga. Važno je otkriće da po izlaganju makrofaga hiperglikemiji dolazi do pojačane ekspresije CRPmRNA u makrofagima koji potiču iz same aterosklerotske lezije (121). U odnosu na bolesnike bez dijabetesa, kod bolesnika sa dijabetesom je pronađena povećana koncentracija CRP-a u plaku karotidne arterije nakon endarektomije za čak 62% više ($p=0,05$) nego u plaku bolesnika bez dijabetesa. Autori zaključuju da kod bolesnika sa dijabetesom postoji pojačana produkcija CRP-a u karotidnom plaku i makrofagima (122).

CRP utiče i na stabilizaciju i čvrstinu fibrinskog ugruška. Najvišem kvartilu povišene koncentracije CRP odgovarao je najčvrći fibrinski ugrušak meren tromboelastografijom. Koncentracija fibrinogena kod pacijenata sa različitim kvartilima se nije značajno razlikovala (123). Na površini oštećene ćelije CRP vezuje C1q komponentnu komplementa, čime započinje aktivaciju komplementa. Istovremeno regrutuje i inhibitore aktivacije komplementa kao što je C4-noseći protein (C4bp) i faktor H koji sprečava progresiju aktivacije na nivou C3 komponente i inhibira nastanak inflamacije. Direktno inhibira sintezu azot-oksida (NO) preko destabilizacije endotelne NO-sintetaze. Nakon toga dolazi do inhibicije angiogeneze i stimulacije apoptoze endotelnih ćelija (124).

Kao značajna komponenta urođenog imuniteta, CRP vezuje fosforilholin oksidovanih LDL čestica i pomaže makrofagnu fagocitozu. Oksidovane LDL partikule imaju snažan efekat na kardiomiocite, izazivajući oštećenje i poremećaj električne aktivnosti (125). Učestvuju u lancu oksidativnog stresa i na taj način ubrzavaju nastanak ateroskleroze, posebno kod bolesnika sa dijabetesom (126). Visok nivo oksidovanih LDL čestica u krvi je prediktor kardiovaskularnih događaja kod ove grupe bolesnika (127).

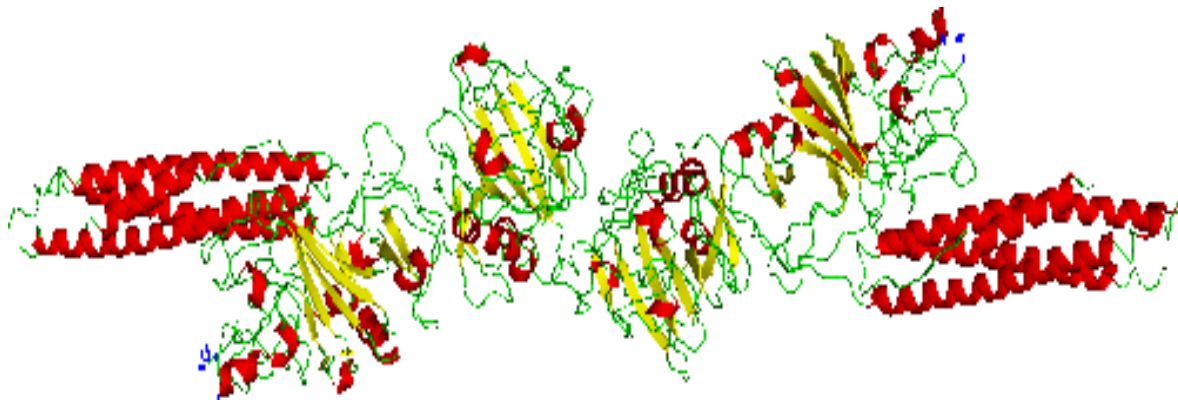
Kao komponenta urođenog imunskog odgovora CRP se sreće kod beskičmenjaka, kao i kičmenjaka. Osnovna svrha ovog molekula je da na mestu oštećenog tkiva započne reparativne procese u čijoj se osnovi nalazi kontrolisan inflamatorni odgovor. Ukoliko zapaljenjski stimulus izlazi iz okvira normalnog ili je intenzitet imunološkog odgovora neadekvatan, inflamacija se širi i poprima diskordantni tok koji se ne može više zaustaviti. Molekul CRP-a u početku pentamernog oblika na mestu inflamacije se depolimerizuje i u reparaciji učestvuje kao monomerni oblik. Vršiti opsonizaciju, pojačava fagocitozu, pokreće

koagulacionu i kaskadu komplementa, neutrališe oksidovane čestice LDL. Kalcijumski ligandi se talože na mestu lezije u cilju formiranja čvrste barijere i ograničenja inflamatornog procesa. Kao morfološka posledica ovih zbivanja na krvnim sudovima se pojavljuju lezije, ateromatozne ploče, fibrozne kape i kalcifikati. U procesu reparacije i ograničavanja oštećenja tkiva uz CRP značajno mesto zauzima i fibrinogen.

1.6. Fibrinogen

Radi se o rastvorljivom glikoproteinu plazme koji učestvuje u formiranju krvnog ugruška. Heksamerne je strukture i sastoji se od dva seta linearno postavljenih globularnih lanaca ($A\alpha$, $B\beta$ i γ) koji su međusobno povezani tankim disulfidnim mostovima, ukupne molekulske težine 340 kDa. Sintetiše se u hepatocitima. Učestvuje u koagulaciji krvi tako što se pod dejstvom trombina fragmentiše do fibrina koji učestvuje u formiranju krvnog ugruška, zahvaljujući vezi sa faktorom XIII i inkorporaciji inhibitora fibrinolize alfa-2 antiplazmina i TAFI-a (trombin aktivirajući fibrin inhibitor). Aktivacija FXIII je uz pomoć trombina i plazminogen aktivatora (t-PA) katalizovana fibrinom.

U prirodnom obliku fibrinogen može povezivati trombocite preko površinskih glikoproteina GpIIb/IIIa, ali mu je glavna prekursorska uloga za fibrin. N-terminalni krak svih lanaca se završava aminokiselinom cisteinom koji učestvuje u interakciji sva tri lanca. C-terminalni kraj se sastoji od 225 aminokiselinskih rezidua koje funkcionišu kao jedinica za prepoznavanje i protein-protein interakcije. Fibrinogen α i β lanci sadrže male peptidne sekvence – fibrinopeptide, koji onemogućavaju spontanu polimerizaciju fibrinogena. Normalna koncentracija u plazmi zdravih ljudi se kreće od 2 do 4 mg/L.



Slika 4. Kristalna struktura molekula fibrinogena

(<http://www.ebi.ac.uk/pdbe-srv/view/entry/1m1j/summary>)

Velika metaanaliza iz 2005. godine je otkrila umereno jaku udruženost povišenih nivoa fibrinogena u krvi sa koronarnom kluzivnom bolesti, moždanim udarom i ostalim vaskularnim i nevaskularnim uzrocima smrti kod ljudi srednjeg doba (128). Povezanost sa koronarnom bolesti je utvrđena podjednako u grupi kako bez, tako i sa dijabetesom. Međutim, nakon dodavanja fibrinogena u ustanovljene faktore rizika se ne popravlja prediktivna moć, te se smatra da u tom smislu nema veći klinički značaj (129).

Visoki nivoi u serumu se nalaze kod pacijenata nakon implantacije stenta, naročito kod onih koji razvijaju neželjene događaje poput reinfarkta i restenoze (130). U studiji koja je pratila 387 bolesnika koji su zbog infarkta miokarda lečeni pPKI, viši nivoi fibrinogena i veća ukupna dužina implantiranih stentova su bili povezani sa više šestomesečnih velikih neželjenih srčanih događaja (MACE) nakon PKI. Nije pronađena korelacija sa tienopiridinskom reaktivnosti trombocita, niti je niži nivo fibrinogena bio udružen sa češćim krvarenjem (131).

Novije studije su posebno skrenule pažnju na alternativno spajanje γ A polipeptidnih lanaca, čime nastaje lanac γ' sa specifičnom sekvencom C-terminalnog kraja koji se nalazi u 8-15% zdravih pojedinaca. Dokazano je da je povišena koncentracija ove vrste lanaca povezana sa povišenom incidencom koronarne okluzivne bolesti, infaktom miokarda i moždanim udarom. Fibrinski ugrušak koji sadrži γ A/ γ' kombinaciju polipeptida je značajno otporniji na fibrinolitičke faktore u krvi. Smatra se da u proinflamatornom stanju, kakvo je kardiovaskularna bolest, IL-6 povećava sintezu γ A/ γ' lanaca u jetri, a smanjuje sintezu γ A/ γ A, što u nekim situacijama indukuje protrombogenu aktivnost krvi (132).

U Marokanskoj populaciji je utvrđena pozitivna i značajna korelacija plazma fibrinogena sa raširenošću koronarne bolesti kod bolesnika koji boluju od dijabetesa tip 2 (133).

Na osnovu navedenih činjenica, inflamacija je nerazdvojivi pratilac infarkta miokarda i igra ključnu ulogu u procesu zarastanja i formiranja ožiljka. CRP i fibrinogen se kao najpristupačniji markeri sistemskog zapaljenja koriste u kliničkoj praksi, te su stoga veoma dostupni i jeftini testovi za svakodnevnu upotrebu. Njihova uloga kao prediktora nastanka srčane slabosti i mortaliteta nakon infarkta miokarda je već ispitivana. Dijabetes kao faktor rizika za nastanak kardiovaskularne bolesti je takođe udružen sa pojačanom inflamacijom. Povišeni biomarkeri sistemskog zapaljenja, CRP i fibrinogen su razmatrani u smislu da izazivaju dijabetes tip 2, kao i komplikacije dijabetesa. Bolesnici sa infaktom miokarda se

tretiraju sa PKI. Međutim, i sama intervencija je udružena sa povišenim inflamatornim odgovorom.

Još uvek nije dovoljno poznato da li postoje neke razlike u inflamatornom odgovoru između bolesnika sa i bez dijabetesa koji su tretirani pPKI-om. Nije dovoljno jasan ni prognostički značaj za bolesnike sa i bez dijabetesa kada se ovi biomarkeri posmatraju pojedinačno.

2. CILJ NAUČNOG ISTRAŽIVANJA

Osnovni cilj studije je da proceni povezanost sistemskog inflamatornog odgovora i ishoda lečenja akutnog infarkta miokarda kod bolesnika sa ili bez prisustva dijabetesa tipa 2 koji su lečeni primarnom perkutanom koronarnom angioplastikom.

Primarni ciljevi studije su:

1. procena hospitalne smrti iz svih razloga;
2. procena hospitalne smrti iz koronarnih razloga;
3. hospitalni reinfarkt;
4. smrtnost iz svih razloga za šest meseci.

Sekundarni ciljevi studije su:

1. hospitalni kompozitni ishod (koronarna smrt, periproceduralni cerebrovaskularni inzult, reinfarkt miokarda, ponovljena revaskularizacija);
2. sistolna disfunkcija leve komore na otpustu;
3. dijastolna disfunkcija leve komore na otpustu.

3. RADNE HIPOTEZE

1. Sistemska inflamatorni odgovor u podgrupi bolesnika sa dijabetesom i prvim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta koji su lečeni primarnom perkutanom intervencijom je intenzivniji u odnosu na podgrupu bolesnika bez dijabetesa.
2. Neželjeni događaji nakon primarne koronarne perkutane intervencije su češći u podgrupi bolesnika sa dijabetesom.
3. C-reaktivni protein i fibrinogen su podjednako dobri markeri za predviđanje neželjenih ishoda kod obe podgrupe bolesnika.

4. METODOLOGIJA RADA

U planiranoj prospektivnoj kliničkoj i koronarografskoj studiji je vršena analiza podataka: epidemioloških pokazatelja, klinička procena bolesnika na prijemu (Killip klasa, modifikovani Selvesterov elektrokardiografski skor, biohemijski parametri), ehoardiografska analiza, selektivna koronarografija, koronarografski nalaz nakon primarne perkutane koronarne intervencije, kliničko praćenje bolesnika sa analizom hospitalne smrtnosti iz koronarnih i svih razloga smrti i šestomesečnog mortaliteta iz svih razloga.

Studija je realizovana u Vojnomedicinskoj akademiji, odnosno organizacionim jedinicama: Klinici za urgentnu internu medicinu, sali za kateterizaciju srca Instituta za radiologiju i Kliničkoj biohemijskoj laboratoriji.

4.1 Ispitanici

U studiju je uključeno 475 konsekutivnih bolesnika, muškog i ženskog pola, starosne dobi od 45 do 80 godina, koji su nakon postavljene dijagnoze prvog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta lečeni revaskularizacionom metodom - primarnom perkutanom koronarnom angioplastikom.

Bolesnici su podeljeni prema prisustvu dijabetesa tipa 2 na podgrupu sa dijabetesom i podgrupu bolesnika bez dijabetesa. Dijabetes je definisan kao istorija hiperglikemije lečene insulinom, oralnim hipoglikemicima ili dijetom. Osim bolesnika sa ranije dijagnostikovanim dijabetesom, manji broj je otkriven tokom hospitalizacije tako što je drugog dana svima određivan glikolizovani hemoglobin, te su sa vrednostima preko 6,5% svrstavani u podgrupu bolesnika sa dijabetesom.

4.2. Metode rada

Istraživanje je podeljeno u nekoliko faza:

1. Za svakog bolesnika je na osnovu anamnestičkih podataka i validne medicinske dokumentacije procenjivano vreme nastanka anginoznih tegoba ili ekvivalenata anginoznom bolu, a radi izračunavanja vremena do reperfuzije.
2. Kod prijema je svakom bolesniku urađen standardni 12-okanalni elektrokardiogram i izmeren arterijski krvni pritisak sfigmomanometrom na nadlaktici leve ruke. Elektrokardiografski je procenjivano prisustvo atrijalne fibrilacije i postojanje Q zupca. Na osnovu distribucije promena ST segmenta, T talasa i Q zupca je procenjivana lokalizacija infarkta i izračunavan Selvester-ov modifikovani skor za procenu veličine infarkta.
3. Arterijska hipertenzija je definisana kao sistolni krvni pritisak ≥ 140 mmHg, dijastolni krvni pritisak ≥ 90 mmHg ili upotreba antihipertenzivne terapije. Bolesnici su smatrani pušačima ukoliko su pušili ≥ 1 cigarete dnevno u vreme prijema ili 12 meseci ranije. Klinička procena srčane slabosti u akutnom infarktu miokarda na prijemu je izvršena prema Killip klasifikaciji. Klasi Killip 1 pripadaju bolesnici bez kliničkih manifestacija srčane slabosti. Killip 2 klasa podrazumeva prisutnost jasnih znakova srčane slabosti u smislu postojanja pukota nad donjim polovinama pluća i/ili S3 galopa prilikom auskultacije srca. U klasu Killip 3 se ubrajaju bolesnici sa ozbiljnom srčanom slabosti i znacima kongestije na oba plućna polja. Poslednjoj i najtežoj Killip 4 klasi, pripadaju bolesnici sa znacima kardiogenog šoka (sistolni krvni pritisak manji od 90 mm Hg i znaci periferne vazokonstrukcije u smislu cijanoze, hladne periferije i oligurija). Prema prisutnim znakovima srčane slabosti na kliničkom pregledu, bolesnici su razvrstani u grupu 0 kojoj pripadaju bolesnici bez znakova srčane slabosti (Killip klasa1) i grupu 2, ukoliko su imali kliničke znake srčane slabosti (Killip klasa od 2 do 4).
4. Metodom venepunkcije, na sterilan način je uziman jednom dnevno u toku 48 časova uzorak krvi radi analize aktivnosti C-reaktivnog proteina, fibrinogena, moždanog natriuretičnog peptida (Brain-Natriuretic-Peptide, BNP), MB izoenzima kreatinin-kinaze (CK-MB), enzima laktat dehidrogenaze (LDH), koncentracije glukoze, glikolizovanog hemoglobina i ukupnog holesterola. Uzorak krvi je analiziran na aparatu "Siemens Dade

Behring Dimension RXL Chemistry Analyzer" u biohemijskoj laboratoriji Vojnomedicinske akademije u Beogradu.

5. Bolesnici, kojima je na osnovu kliničke slike, u smislu anginoznih tegoba ili ekvivalenata anginoznim tegobama (vrtočlavica, nesvestica, osećaja nedostatka vazduha, mučnine i povraćanja,...) i promena na elektrokardiogramu, postavljena dijagnoza infarkta miokarda sa ST segment elevacijom, dobili su intravenski bolus heparina, a zatim dvojnju antitrombocitnu terapiju, i to 300 mg aspirina, 600 mg klopidogrela ili 180 mg tikagrelora. Nakon toga su upućivani u salu za kateterizaciju srca. Elektrokardiografski kriterijumi za infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta su bili prema važećim kriterijumima Evropskog udruženja kardiologa iz 2012. godine. Po novoj definiciji, ovakav infarkt miokarda pripada infarktu miokarda tip 1.
6. Primarna perkutana koronarna intervencija je za svakog bolesnika urađena u okviru 12 sati od pojave bola ili drugih ekvivalentnih tegoba. Koronarografski nalaz je odmah analiziran za svakog bolesnika i kod postojanja značajne okluzivne stenoze procenjene kao uzroka akutnog infarkta miokarda je urađena perkutana koronarna angioplastika sa implantacijom stenta koji je obložen ili neobložen lekom. Po proceni interventnog kardiologa, bolesnik je dobijao koronarni vazodilatator i/ili lek iz grupe GP IIb/IIIa inhibitora. Tokom izvođenja procedure, kao i nakon završetka, praćene su sve nastale komplikacije i upisivane su u poseban protokol zapažanja. Nakon intervencije svakom bolesniku je urađen EKG. Radi procene rezolucije ST segmenta, EKG je procenjivan nakon četiri časa. Izostanak smanjenja ST elevacije za 70% je upućivao na izostanak rezolucije.
7. U sledećoj fazi je vršen monitoring elektrokardiograma, krvnog pritiska, oksimetrije i kliničkog stanja bolesnika u Klinici za urgentnu internu medicinu. U slučaju pojave, komplikacije su upisivane u poseban protokol, a kod pojave anginoznog bola se pristupalo rekoronarografiji radi procene eventualne tromboze stenta.
8. Pred otpust, ehokardiografski u miru, procenjivana je sistolna i dijastolna funkcija leve komore. Dopler 2D ehokardiografija: istisna frakcija (EF) je procenjivana modifikovanom metodom po Simpson-u iz apikalnog preseka. U cilju procene dijastolne funkcije leve komore praćeni su: volumen indeks leve pretkomore (LAVI), indeks mase leve komore (LVMI), maksimalna brzina ranog brzog (E) i kasnog punjenja (A). Anularni tkivni dopler je obuhvatio sledeća merenja: maksimalna brzina kretanja mitralnog prstena u ranoj

dijastoli na septalnoj (e_s) i na lateralnoj strani (e_l). Izračunavana je srednja vrednost (e_{sr}), a zatim i količnik E/e_{sr} .

Bolesnici sa procenjenom $EF < 40\%$ su svrstani u grupu bolesnika sa sistolnom disfunkcijom leve komore. Grupa bolesnika sa $EF \geq 50\%$, sa znacima dijastolne disfunkcije leve komore ($LAVI > 34 \text{ ml/m}^2$; $LVMI > 115 \text{ g/m}^2$ za muški pol ili $LVMI > 95 \text{ g/m}^2$ za ženski pol, $E/e_{sr} \geq 13$) su svrstani u grupu bolesnika sa očuvanom ejakcionom frakcijom leve komore, a prisutnom dijastolnom disfunkcijom. Odnos $E/A > 0,5$ je služio kao pomoćni kriterijum.

9. Intrahospitalna smrtnost je broj smrtnih slučajeva koji su zabeleženi od prvog dana nakon uspešne pPKI do otpusta u bolnicu. Šestomesečna smrtnost je obuhvatila smrtne ishode od 30 do 180 dana od prijema bolesnika na bolničko lečenje.
10. Šestomesečna srčana slabost je određivana na osnovu podataka o hospitalizaciji bolesnika zbog simptoma/znakova srčane slabosti.

4.3 Statistička analiza

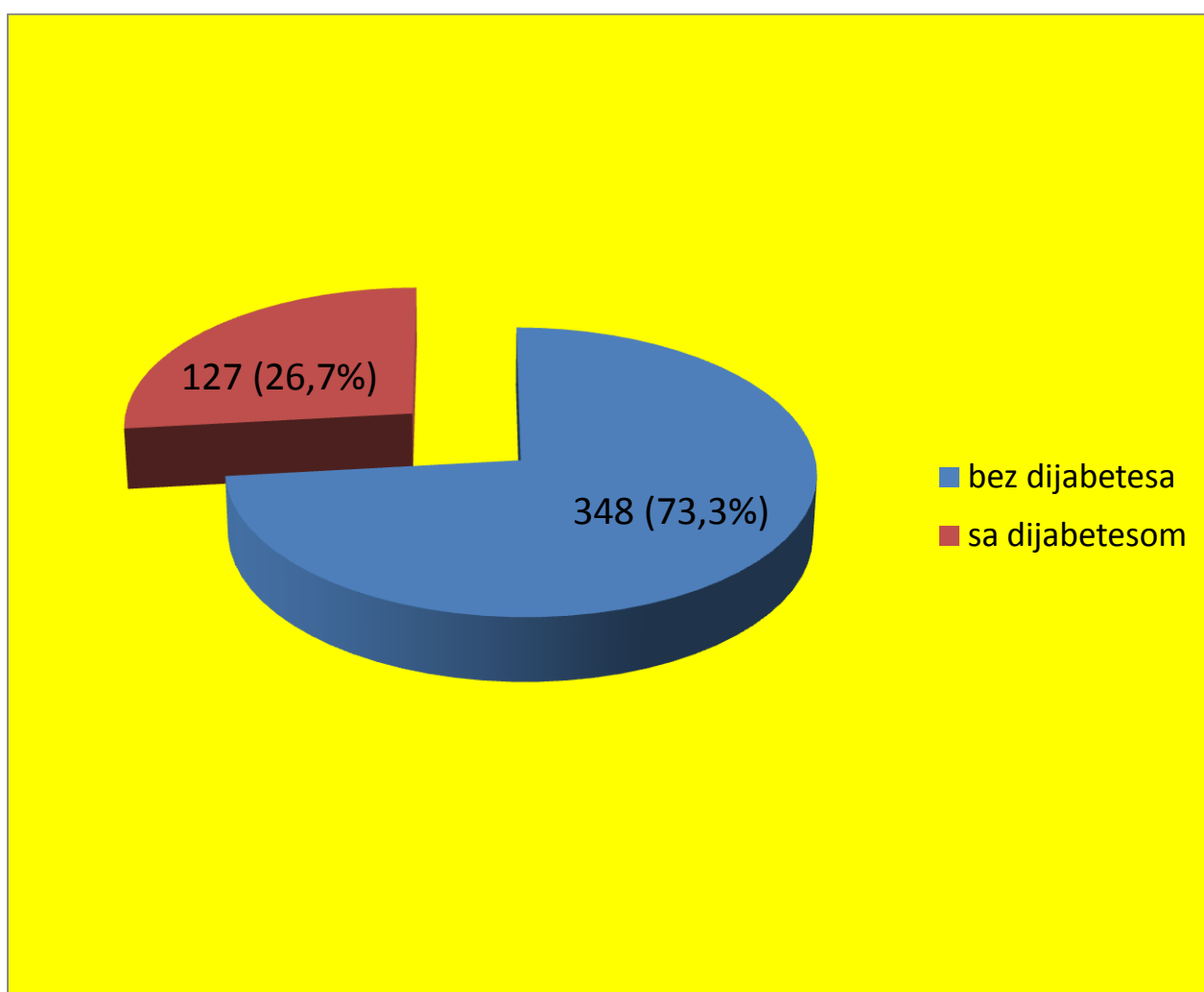
Dobijeni rezultati su statistički obrađeni pomoću softverskog paketa za obradu podataka „IBM SPSS Inc.“, verzija 20, Chicago, Illinois, USA. U zavisnosti od vrednosti, parametri su iskazani kao srednja vrednost $X_{sr} \pm SD$, kao medijana i/ili u procentima.

Statistički značaj je procenjivan Student T-testom ili Mann-Whitney, u zavisnosti od pravilnosti raspodele dobijenih podataka.

Izračunavan je i koeficijent korelacije (Pearson-ov ili Spearman-ov) za utvrđivanje međuzavisnosti praćenih parametara, kao i kompozitni kumulativni ishod srčane slabosti i smrti u šest meseci. Analiza preživljavanja je rađena po Kaplan-Mayer-u, kao i kombinovani ishod: smrt iz svih razloga i srčana slabost. Podaci su prikazani tabelarno i grafički.

5. REZULTATI RADA

Studija je obuhvatila 475 konsektivnih bolesnika oba pola, starosne dobi od 49 do 77 godina. Od ukupnog broja bolesnika, 127 (26,7%) je obolelo od dijabetesa melitusa tip 2 (grafikon br.1). Oni su stariji od bolesnika bez dijabetesa ($p= 0,038$) a u grupi je bilo više žena (35,4% prema 25,3%; $p= 0,037$) (tabela 1).



Grafikon 1: Broj bolesnika sa dijabetesom

Tabela 1. Demografske karakteristike

KARAKTERISTIKA	DMT2 n= 127	Bez DMT2 n= 348	p (t-test)
Starosno doba (god)	64,2±12,2	61,6±12,2	0,038*
Pol (ženski) n (%)	45 (35,4)	88 (25,3)	0,037*

n-broj ispitanika; *p<0,05

U odnosu na tradicionalne faktore rizika (tabela 2), češća je zastupljenost arterijske hipertenzije u grupi bolesnika sa dijabetesom (p= 0,034), dok je veći broj pušača u grupi bolesnika bez dijabetesa (p= 0,003). Koncentracija ukupnog holesterola se nije razlikovala između grupa.

Tabela 2. Tradicionalni faktori rizika

KARAKTERISTIKA	DMT2 n= 127	Bez DMT2 n= 348	p (t-test)
Pušenje n (%)	51 (41,1)	192 (56,8)	0,003*
Arterijska hipertenzijan (%)	96 (76,2)	229 (65,8)	0,034*
Holesterol >5 mmol/L n (%)	65 (57,0)	205 (64,1)	0,216

n-broj ispitanika; *p< 0,05

Bolesnici sa dijabetesom su češće imali kliničko ispoljavanje srčane slabosti na prijemu, što je stepenovano po Killip klasifikaciji (p= 0,006) i češća je pojava poremećaja ritma po tipu atrijske fibrilacije (p=0,046). Elektrokardiografski određivana veličina infarktne područja modifikovanim Selvestrovim skorom se nije razlikovala između dve grupe bolesnika, što je bio slučaj i u odnosu na pojavu Q zupca na elektrokardiogramu (tabela 3).

Tabela 3. Neke karakteristike bolesnika na prijemu

KARAKTERISTIKA	DMT2 n= 127	Bez DMT2 n= 348	p (t-test)
Selvester-ov modifikovani EKG skor >15% n (%)	44 (39,6)	115 (36,4)	0,569
Q zubac na prijemu n (%)	51 (42,1)	129 (37,8)	0,448
Vreme do reperfuzije u satima Med (25 th -75 th)	5,0 (3,0-8,0)	3,5 (2,0-6,0)	0,005*
Killip >1 n (%)	33 (26,0)	51 (14,7)	0,006*
Atrijalna fibrilacija n (%)	20 (15,9)	32 (9,2)	0,046*

n-broj ispitanika; *p<0,05

Tabela.4. Lokalizacija infarktne područja

KARAKTERISTIKA	DMT2 n= 127	Bez DMT2 n= 348	p (t-test)
Prednje prošireni infarkt n (%)	24 (18,9)	62 (17,8)	0,789
Infarkt prednjeg zida n (%)	24 (18,9)	83 (23,9)	0,267
Infarkt donjeg zida i desne komore n (%)	21 (16,5)	36 (10,3)	0,078
Inferoposteriorni infarkt n (%)	29 (22,8)	62 (17,8)	0,236
Infarkt lateralnog zida n (%)	28 (22,0)	97 (27,9)	0,239

n-broj ispitanika

U tabeli 4 je prikazana lokalizacija infarktne područja procenjena elektrokardiografski. Uočava se da nema statistički značajne razlike u procentu pojave određene lokalizacije infarkta miokarda između grupa bolesnika sa i bez dijabetesa.

Tabela 5 prikazuje uporedni nalaz selektivne koronarne angiografije. Nije primećena statistički značajna razlika u infarktnoj arteriji između posmatranih grupa bolesnika.

Tabela 5. Infarktne arterije određene metodom koronarne angiografije

KARAKTERISTIKA	DMT2 n= 127	Bez DMT2 n= 348	p (t-test)
Višesudovna bolest n (%)	87 (70,7)	215 (61,8)	0,081
Glavno stablo n (%)	2 (1,6)	4 (1,1)	0,660
Prednja desced. a. n (%)	45 (35,4)	142 (40,8)	0,340
Cirkumfleksna a. n (%)	18 (14,2)	46 (13,2)	0,764
Desna koronarna a. n (%)	56 (44,1)	140 (40,2)	0,463
PD grana n (%)	1 (0,8)	1 (0,3)	0,464
OM grana n (%)	2 (1,6)	11 (3,2)	0,528
Prva dijagonalna a. n (%)	1 (0,8)	2 (0,6)	1,00
Venski graft n (%)	2 (1,6)	1 (0,3)	0,176

n – broj bolesnika; PD – zadnja silazna grana; OM – optuzna grana

Protok TIMI 0/1 dobijen selektivnom koronarografijom pre učinjene pPKI je češće beležen u grupi bolesnika bez dijabetesa ($p < 0,001$). Protok TIMI 2 je zastupljeniji u grupi bolesnika sa dijabetesom, što je statistički značajno ($p < 0,001$). Nakon učinjene procedure pPKI se nije pojavila statistički značajna razlika u postignutom TIMI protoku u posmatranoj infarktnoj arteriji. Nije zabeležena razlika u rezoluciji ST segmenta ($p = 0,068$) između dve grupe bolesnika (tabela 6).

Tabela 6. Procenjeni protok u koronarnim arterijama pre i nakon procedure

KARAKTERISTIKA	DMT2 n= 127	Bez DMT2 n= 348	p (t-test)
TIMI protok pre pPKI			
TIMI 0/1 n (%)	90 (70,9)	296 (85,1)	<0,001*
TIMI 2 n (%)	26 (20,5)	32 (9,2)	<0,001*
TIMI 3 n (%)	10 (7,9)	20 (5,7)	0,399
TIMI nakon pPKI			
TIMI < 3 n (%)	18 (14,2)	62 (17,8)	0,407
Rezolucija ST segmenta n (%)	49 (39,2)	103 (29,6)	0,068

n=broj ispitanika; * $p < 0,001$

Kada je reč o vrsti implantiranog stenta na mesto infarktne lezije, nije bilo razlike u pogledu BMS, a statistički značajna razlika se pojavila u odnosu na DES (15,7% prema 8,3%, $p = 0,026$), koji je češće dobijala grupa bolesnika sa dijabetesom (tabela 7).

Tabela 7. Vrsta korišćenog stenta u toku pPKI

KARAKTERISTIKA	DMT2 n= 127	Bez DMT2 n= 348	p (t-test)
BMS stentovi	86 (67,7)	235 (67,5)	1,000
DES stentovi	20 (15,7)	29 (8,3)	0,026*
Scaffold	2 (1,6)	0 (0,0)	0,071

BMS-bare metal stent; DES- stent obložen lekom; n(%)- broj ispitanika; *p<0,05

Tabela 8 prikazuje biohemijske parametre određene iz uzoraka krvi bolesnika. Bolesnici sa dijabetesom su imali više vrednosti medijane CRP (p=0,046) i fibrinogena (p=0,026), dok su bolesnici bez dijabetesa imali više koncentracije izoenzima CK-MB u serumu (p=0,024). Nije zabeležena značajna razlika u odnosu na aktivnost enzima LDH i koncentraciju BNP, iako je medijana koncentracije BNP veća kod bolesnika sa dijabetesom.

Tabela 8. Praćeni biohemijski parametri

KARAKTERISTIKA	DMT2 n= 127	Bez DMT2 n= 348	p (t-test)
CRP (mg/L) med (25 th -75 th)	29,6 (10,4-91,8)	22,4 (9,79-49,5)	0,046*
Fibrinogen (mg/L) med (25 th -75 th)	4,7 (3,6-6,3)	4,3 (3,6-5,4)	0,026*
CK-MB (IU/L) med (25 th -75 th)	173 (105-326)	210 (123-356)	0,024*
LDH (IU/L) med (25 th -75 th)	1077 (510-1650)	969 (553-1548)	0,741
BNP (pg/L) med (25 th -75 th)	239,3 (129,2-469,8)	194,5 (98,4-386,1)	0,139

n – broj ispitanika; *p<0,05

Kada se radi o primarnom ishodu studije koji je obuhvatio hospitalnu smrt iz svih razloga, hospitalnu smrt iz koronarnih razloga, hospitalni reinfarkt, i smrtnost nakon 6 meseci iz svih razloga, nije zabeležena statistički značajna razlika između grupa bolesnika (tabela 9).

Tabela 9. Primarni ciljevi studije

KARAKTERISTIKA	DMT2 n= 127	Bez DMT2 n= 348	p(t-test)
Hospitalna smrt iz svih razloga n (%)	11 (8,7)	18 (5,2)	0,191
Hospitalna smrt zbog koronarne bolesti n (%)	6 (4,8)	15 (4,3)	0,804
Hospitalni reinfarkt n (%)	3 (2,4)	7 (2,0)	0,732
Ukupna smrtnost – šest meseci	4 (8,2)	18 (12,7)	0,137

n(%)- broj ispitanika

U pogledu sekundarnih ciljeva, odnosno kompozitnog endpointa, srčane slabosti sa sniženom istisnom funkcijom leve komore i očuvanom istisnom funkcijom leve komore, dobijeni su sledeći podaci: nije ustanovljena statistički značajna razlika u pogledu kompozitnog ishoda (kor. smrt, perip. CVI, reinfarkt, ponavljena revaskularizacija), ali je viđena statistički značajna razlika u smislu češće pojave srčane slabosti sa sniženom istisnom funkcijom leve komore (16,7% prema 8,7%, $p=0,018$) ali i srčane slabosti sa očuvanom istisnom funkcijom leve komore (66,1% prema 45,4%, $p<0,001$) u grupi bolesnika sa dijabetesom (tabela 10).

Tabela 10. Sekundarni ciljevi studije

KARAKTERISTIKA	DMT2 n= 127	Bez DMT2 n= 348	p (t-test)
Hospitalni kompoz. cilj (kor.smrt, perip.CVI, reinfarkt, ponav.revask.)	11 (8,8)	21 (6,1)	0,304
Sistolna disfunkcija leve komore	21 (16,7)	30 (8,7)	0,018*
Dijastolna disfunkcija leve komore	84 (66,1)	158 (45,4)	<0,001[#]

n(%)- broj ispitanika; *p<0,05; [#]p<0,001

Analiza varijanse na markere sistemskog inflamatornog odgovora, CRP i fibrinogen u odnosu na primarne i sekundarne ciljeve studije, pokazala je nezavisni prediktorni značaj CRP OR95%CI; p[1,013(1,004-1,022);0,004] i fibrinogena OR95%CI; p[1,529(1,023-2,287);0,039] za hospitalnu smrtnost u grupi bolesnika bez dijabetesa. C-reaktivni protein ima prediktorni značaj i za kompozitni ishod (koronarna smrt, periproceduralni moždani udar, reinfarkt, ponovljena revaskularizacija) OR95%CI; p[1,012(1,004-1,021);0,003] za istu grupu bolesnika.

C-reaktivni protein je pokazao nezavisni prognostički značaj u grupi bolesnika bez dijabetesa za dijastolnu disfunkciju leve komore OR95%CI; p [1.039(1,019-1,060); 0,001] i smrt nakon šest meseci OR95%CI; p[1,013 (1,000-1,027); 0,048] (tabele 11,12,13,14).

Tabela 11. Univarijantna analiza za grupu bolesnika sa DMT2

KARAKTERISTIKA	CRP (mg/L) Med (25 th -75 th); p (t-test)	Fibrinogen (mg/L) Med (25 th -75 th); p (t-test)
Hospitalna smrt	28,0 (10,2-87,7) 0,425	4,0 (3,6-6,3) 0,097
Hospitalna koronarna smrt	28,0 (10,0-87,7) 0,302	4,7 (3,6-6,3) 0,286
Hospitalni reinfarkt	88,0 (3,5-135,0) 0,782	4,7 (3,6-6,3) 0,926
Kompozitni endpoint	28,0 (10,5-90,6) 0,927	4,7 (3,6-6,3) 0,324
Sistolna disfunkcija leve komore	80,0 (23,0-135,0) 0,012*	5,9 (4,1-7,6) 0,096
Dijastolna disfunkcija leve komore	29,6 (10,4-91,8) 0,121	4,7 (3,6-6,3) 0,106
Smrt nakon 6 meseci	46,0 (8,2-132,0) 0,723	4,8 (3,3-6,2) 0,763

*p<0,05

Tabela 12. Univarijantna analiza za bolesnike bez DMT2

KARAKTERISTIKA	CRP (mg/L) Med (25th-75th); p (t-test)	Fibrinogen (mg/L) Med (25th-75th); p (t-test)
Hospitalna smrt	21,3 (9,6-46,3) <0,001	4,3 (3,5-5,3) 0,024*
Hospitalna koronarna smrt	22,0 (9,6-47,4) 0,007*	43,0 (3,5-5,3) 0,014*
Hospitalni reinfarkt	39(15,5-109,3) 0,675	4,6 (3,2-6,7) 0,546
Kompozitni endpoint	20,7 (9,0-46,3) 0,016*	4,2 (3,6-5,3) 0,407
Sistolna disfunkcija leve komore	39,9 (9,4-140,0) 0,043*	5,3 (3,6-6,0) 0,038*
Dijastolna disfunkcija leve komore	22,4 (9,8-49,5) <0,001	4,3 (3,6-5,4) <0,001
Smrt nakon 6 meseci	117,6 (52,7-144,0) <0,001	5,2 (4,2-6,1) 0,078

*p<0,05

Tabela 13. Multivarijantna analiza bolesnika sa DMT2

KARAKTERISTIKA	CRP OR95% CI; p# (t-test)	Fibrinogen OR% 95CI; p# (t-test)
Sistolna disfunkcija leve komore	1,0 (0,98-1,024) 0,970	1,62 (0,803-3,28) 0,300

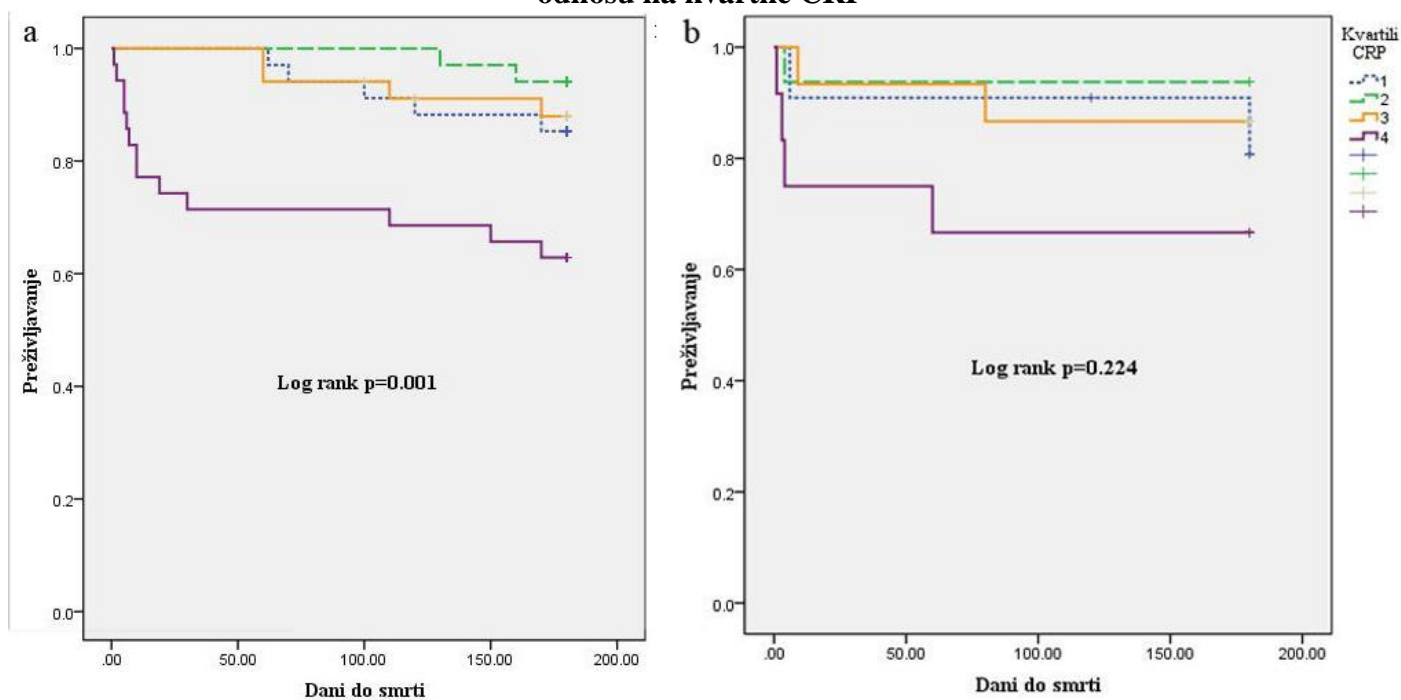
nakon uzimanja u obzir: starosno doba, pol, pušenje, arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija, Killip klasa veća od 1, CK-MB, DES, TIMI0/1, TIMI2.

Tabela 14. Multivarijantna analiza bolesnika bez DMT2

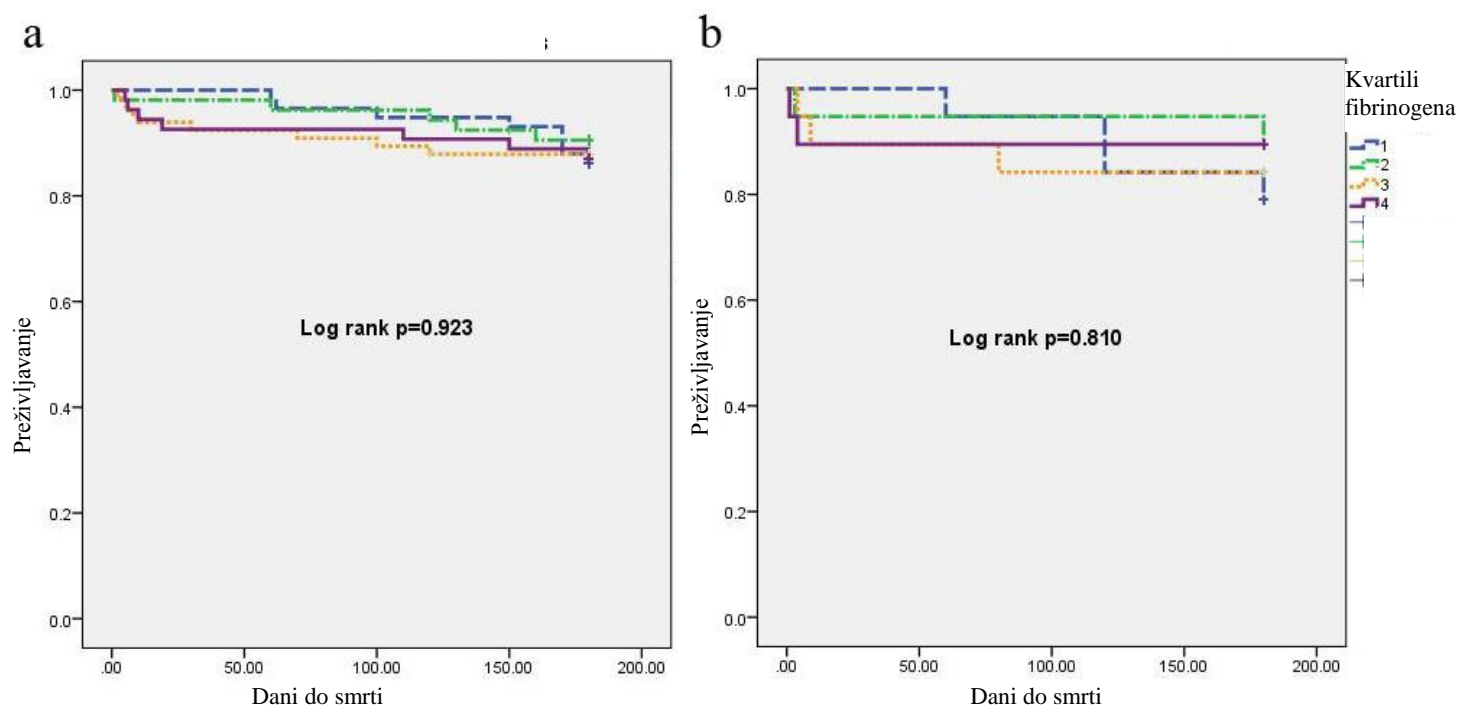
KARAKTERISTIKA	CRP OR% 95CI; p# (t-test)	Fibrinogen OR%95 CI; p# (t-test)
Hospitalna smrt	1,013 (1,004-1,022) 0,004*	1,529 (1,023-2,287) 0,039*
Hospitalna koronarna smrt	1,012 (0,991-1,034) 0,273	1,852 (0,574-5,971) 0,302
Kompozitni "endpoint"	1,012 (1,004-1,021) 0,003*	1,230 (0,865-1,750) 0,250
Sistolna disfunkcija leve komore	1,005 (0,995-1,015) 0,326	0,882 (0,553-1,220) 0,330
Dijastolna disfunkcija leve komore	1,039 (1,019-1,060) <0,001	1,301 (0,124-1,832) 0,132
Smrt nakon 6 meseci	1,013 (1,000-1,027) 0,048*	1,404 (0,820-2,404) 0,216

*p<0,05; # nakon uzimanja u obzir: starosno doba, pol, pušenje, arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija, Killip klasa veća od 1, CK-MB, DES, TIMI0/1, TIMI2.

Grafikon 2. Preživljavanje u grupi bolesnika bez dijabetesa (a) i sa dijabetesom (b) u odnosu na kvartile CRP



Grafikon 3. Preživljavanje u grupi bolesnika bez dijabetesa (a) i sa dijabetesom (b) u odnosu na kvartile fibrinogena



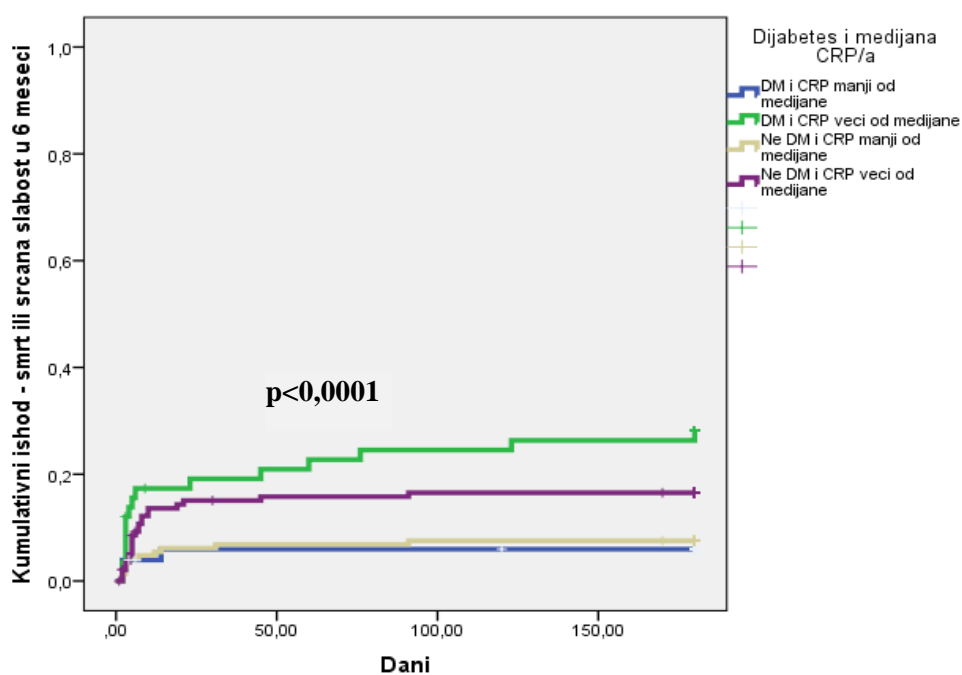
Tabelarno i grafički je prikazan kumulativni ishod za smrt i srčanu slabost u šest meseci (tabela 15 i grafikon 2). U tabeli 16 je prikaz preživljavanja u grupi bolesnika sa dijabetesom i CRP-om manjim od medijane 94,1%. Nešto manja vrednost je u grupi bez dijabetesa

i vrednostima CRP manjim od medijane i iznosi 92,5%. Šestomesečni kumulativni ishod u grupi sa dijabetesom i CRP-om većim od medijane je 72,4%, a u grupi bolesnika bez dijabetesa i CRP-om većim od medijane 83,9%. Ovo je prikazano i grafički.

Tabela 15. Kumulativni ishod: smrt ili srčana slabost u šest meseci

Dijabetes melitus (DM) i medijana CRP	Ukupan broj Bolesnika (n)	Ukupan broj događaja (m)	Preživljavanje	
			Ukupno	%
DM i CRP < Med	51	3	48	94,1
DM i CRP > Med	58	16	42	72,4
Bez DM i CRP<Med	146	11	135	92,5
Bez DM i CRP> Med	143	23	120	83,9
UKUPNO	398	53	345	86,7

Grafikon 4. Kumulativni ishod: smrt ili srčana slabost u šest meseci



6. DISKUSIJA

U studiji je učestvovalo ukupno 475 konsekutivnih bolesnika od kojih 127 (26,7%) boluje od dijabetesa. Bolesnici sa dijabetesom su bili stariji ($64,2 \pm 12,2$ prema $61,6 \pm 12,2$ g., $p=0,038$) i procentualno je bilo zastupljeno više žena (35,4 prema 25,3%, $p=0,037$).

Udeo bolesnika sa dijabetesom u konsekutivnoj grupi bolesnika koji su zbog STEMI podvrgnuti pPKI se u različitim studijama kreće od 8,6 do 30% (134-137). Ovakva razlika u procentualnom udelu bolesnika sa dijabetesom je najverovatnije posledica metodoloških razlika u načinu izbora ispitanika. U studiji Knudsena i saradnika, kod bolesnika koji su primljeni u bolnicu sa dijagnozom akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST-segmenta, OGTT, koji je izveden veoma rano nakon infarkta miokarda, pokazao je poremećaj regulacije glukoze kod 46,9% bolesnika. Nakon tri meseca test je bio pozitivan u smislu poremećaja regulacije glukoze kod samo 24,9% bolesnika. Autori su zaključili da OGTT sproveden vrlo rano nakon infarkta miokarda ne daje značajne informacije o metabolizmu ugljenih hidrata na duže staze. Visok nivo glikolizovanog hemoglobina HbA1c na prijemu je predviđao poremećaj regulacije glukoze nakon tri meseca ($p<0,001$) (138).

U novijoj studiji iz ove godine, koja je proistekla iz baze podataka HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with RevasculatiZatiON and Stent in Acute Myocardial Infarction) procenat bolesnika sa poznatim dijabetesom od 3599 bolesnika bio je 16,5% (593), a sa novootkrivenim dijabetesom dodatnih 3,6%. Dijabetes je definisan kao istorija hiperglikemije lečene insulinom, oralnim hipoglikemijskim lekovima ili dijetom. Pod novootkrivenim dijabetesom se podrazumevalo odsustvo ranije postavljene dijagnoze, istorije lečenja i upisana dijagnoza na otpusnoj listi (139). U MONICA/KORA studiji, od 1124 bolesnika sa prvim infarktomiokarda, 461 ili 41% je obolelo od dijabetesa (140).

U više studija je potvrđeno da žene sa infarktomiokarda i ST-elevacijom imaju lošiji bazični kardiovaskularni profil, često su starije i imaju višu prevalencu dijabetesa, hipertenzije i dislipidemije (141-150). Do sada nije potpuno jasan razlog te činjenice. U traženju odgovora na to pitanje se često istraživao uticaj ženskih polnih hormona na sistemski inflamatorni odgovor. Novija saznanja upućuju da se efekat 17β -estradiola na makrofage

stimulisane lipopolisaharidom (LPS) „in vivo“ drastično razlikuje od stimulacije „in vitro“. Ranije posmatran kao anti-inflamatorni, uticaj estrogena „in vivo“ dovodi do povećanja produkcije proinflamatornih citokina IL-1 β , IL-6, IL-12 i inducibilne azot-oksida sintetaze (iNOS) kao odgovor na stimulaciju TLR-like receptora 4 (TLR-4) na makrofagima koji su stimulisani lipopolisaharidom (LPS) (151).

Naredne studije su pokazale da estrogeni značajno utiču na povećanje transkripcije nuklearnog NF- κ B što se povezuje sa sniženom fosfatidilinozitol-3 kinazom (PI3K) aktivnosti koja se beleži kod LPS-stimuliranih makrofaga ženki miševa koje su tretirane estrogenom (152). Ghisletti i dr. su zaključili da anti-inflamatorni efekat koji nastaje nakon kratkotrajne estrogenske ekspozicije „in vitro“ je udružen sa brзом aktivacijom PI3K/Akt puta, što inhibira transkripciju p65NF- κ B. Hronična ekspozicija, upravo suprotno, dovodi do smanjivanja aktivnosti PI3K/Akt puta i povećane produkcije proinflamatornih citokina. Negativni regularni uticaj ovog puta na produkciju citokina nakon TLR4, TLR2 i TLR5 stimulacije je dokazan kod humanih monocita i više makrofagnih ćelijskih linija (153). Farmakološka inhibicija PI3K puta indukuje ekspresiju IL-1 β , IL-6, IL-12p40 i iNOS u odgovoru na LPS, dok je ekspresija TNF- α lako povećana. Isto se dešava i u hroničnoj *in vivo* administraciji 17 β -estradiola. Nasuprot proinflamatornom potencijalu, estrogeni pokazuju protektivni uticaj na neke autoimune bolesti kao što je autoimuni encefalomijelitis.

U odnosu na adaptivni imunološki odgovor, estrogeni i progesteron potenciraju Th₂ imunološki odgovor, dovodeći do ekspresije Th₂ citokinskog profila koji favorizuje nastanak autoimunih bolesti kao što je lupus eritematosus. Na drugoj strani, androgeni hormoni potenciraju Th₁ imunološki odgovor i favorizuju drugu grupu citokina koji su odgovorni za nastanak reumatoidnog artritisa (154,155,156).

Kako se za aterosklerozu može reći da, na neki način, predstavlja autoimuno oboljenje, možda u navedenom delovanju hormona treba tražiti suštinsku razliku u lošijem ishodu koronarne bolesti kod žena. Naravno, navodeći drugačiju prezentaciju bolesti kod žena, duže ishemijsko vreme, često odlaganje primene adekvatnog fibrinolitičkog tretmana itd.

U Francuskoj je primećeno da se broj žena koje dožive infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta prominentnije povećava u odnosu na muški pol. Takođe je sve veći broj mlađih žena koje oboljevaju, a što se povezuje za faktore rizika kao što su pušenje i gojaznost. Nije sasvim jasno zašto žene imaju više komorbiditeta, naročito u pogledu dijabetesa, povišenog krvnog pritiska i hiperlipidemije od muškaraca (157,158,159). Prema nekim novijim studijama razlike u pogledu pojave komorbiditeta među polovima uopšte,

formiraju se u prenatalnom dobu procesom nazvanim "fetalno programiranje". Ukoliko u ovom ranom gestacijskom periodu plod bude izložen tzv. maternalnom stresu, dolazi do nastanka polno zavisnih uticaja na razvoj mozga. Polno dimorfni delovi mozga su hipotalamička paraventricularna jedra, centralna medijalna amigdaloidna jedra, hipokampus, medijalni i orbitalni prefrontalni korteks i prednji cingularni deo. Ovi delovi regulišu ponašanje, reakciju na stres, metaboličke funkcije, autonomni nervni sistem i vaskulaturu.

Pod uticajem prenatalnog stresa se ovi delovi mozga diferenciraju u određenom pravcu, što kod žena dovodi do česte pojave komorbiditeta u smislu velikih depresivnih poremećaja (MDD) koji su udruženi sa gojaznošću i metaboličkim sindromom. Kod muškaraca je prisutna češća udruženost kardiovaskularne bolesti i metaboličkog sindroma. Izračunato je da žene sa MDD u 62% slučajeva imaju češće komorbiditete u odnosu na muškarce sa istim depresivnim poremećajem (160).

Ovi se podaci slažu sa našom studijom gde je uočeno da žene sa dijabetesom češće oboljevaju od infarkta miokarda.

Premda su dosta heterogene vrednosti koncentracije CRP u obe posmatrane grupe, bolesnici sa dijabetesom u našoj studiji imaju višu medijanu CRP u odnosu na grupu bolesnika bez dijabetesa. Međutim značaj povišene koncentracije CRP za ovu grupu bolesnika nije pokazao prediktivnu vrednost, što bi se očekivalo zbog potenciranog inflamatornog odgovora u ovoj grupi bolesnika. Nasuprot tome, niže koncentracije CRP-a kod bolesnika bez dijabetesa pokazuju prediktivni efekat, što se ogleda u odnosu kako na neke primarne, tako i sekundarne ciljeve studije. Analiza varijanse je u odnosu na primarne ciljeve studije pokazala da je CRP nezavisan prediktor za hospitalnu smrt ($p=0,02$) i smrt nakon šest meseci ($p<0,001$), ali samo u grupi bolesnika bez dijabetesa.

U MONICA studiji, CRP na prijemu je bio snažan marker loše kratkoročne prognoze nakon akutnog infarkta miokarda. Međutim, za razliku od bolesnika bez dijabetesa, kod pacijenata sa dijabetesom CRP na prijemu nije bio nezavisno udružen sa dugoročnom prognozom, što je saglasno sa rezultatima naše studije (140).

U odnosu na sekundarne ciljeve studije, CRP je nezavisan prediktor za kompozitni "endpoint" ($p=0,003$) i dijastolnu disfunkciju leve komore ($p<0,001$), takođe za istu grupu bolesnika.

Poslednjih tridesetak godina je molekul CRP-a u žiži naučnog interesovanja u smislu procene prediktorne moći za kardiovaskularne događaje kod svih grupa bolesnika, a naročito kod obolelih od dijabetesa. Zbog toga je sprovedeno više studija, od kojih su neke potvrdile

(161-167), a dobar deo je odbacilo udruženost povišenih koncentracija CRP-a sa budućim kardiovaskularnim događajima (168-172).

Ako se zna da je CRP molekul jedan od „distalnih“ markera inflamacije i da se pojavljuje u krvi kao refleksija brojnih lokalizovanih procesa oštećenja i reparacije, možda je razumljivo da su dobijeni rezultati u smislu predviđanja budućih kardiovaskularnih događaja prilično kontroverzni.

Po nekim autorima, kada se studije kod bolesnika sa dijabetesom rade na ispitanicima sa visokom prevalencom ranijih kardiovaskularnih događaja, raste prognostički značaj povišenih koncentracija CRP-a. Obrnuto, kada su bolesnici sa dijabetesom i sa malom incidencom prethodnih kardiovaskularnih događaja, prediktorni značaj CRP-a opada (168,170). To bi značilo da bi CRP kao marker budućih događaja bio značajniji u sekundarnoj, nego u primarnoj prevenciji bolesti. U našoj studiji kod bolesnika sa dijabetesom koji su doživeli prvi infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta, CRP takođe nije pokazao prognostički značaj.

U Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) bolesnici sa dijabetesom i koronarnom bolesti su tokom praćenja imali povišene vrednosti CRP-a udružene sa većim brojem velikih kardiovaskularnih događaja. Studije Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) i Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) tokom praćenja nisu pokazale korelaciju niti bazalnih vrednosti, niti promena koncentracije CRP-a sa velikim kardiovaskularnim događajima.

Najnovija studija Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Study (RIO-T2D) je, slično BARI 2D studiji, pokazala da početno povišene vrednosti, kao i konstantno povišeni nivo CRP-a tokom dvogodišnjeg praćenja, stoje udruženi sa 80% povećanja rizika od velikih kardiovaskularnih događaja, nezavisno od konvencionalnih faktora rizika. Autori navode i da kontrolisana fizička aktivnost, striktna metabolička kontrola i farmakološke intervencije (statin, aspirin i tiazolidinedioni) mogu sniziti koncentraciju CRP-a kod bolesnika sa dijabetesom. Međutim, nije dokazano da li su korisni efekti posredovani delimično i sniženjem koncentracije CRP-a (173). Takođe, epidemiološke studije koje su koristile Mendelianovu randomizaciju nisu pokazale nikakvu kauzalnu vezu između CRP-a i ateroskleroze (174).

Dijabetes je udružen sa pojačanim inflamatornim odgovorom. Pokazano je da bolesnici sa dijabetesom koji dožive STEMI imaju više koncentracije inflamatornih citokina u odnosu na bolesnike sa STEMI bez dijabetesa (175). Koncentracija fibrinogena je, kao što je slučaj i sa CRP, takođe viša u grupi bolesnika sa dijabetesom, što ukazuje na značajniji

inflamatorni odgovor. Analizom varijanse, fibrinogen nije pokazao značajnu prediktivnu vrednost, kako za grupu bolesnika bez dijabetesa, tako i sa dijabetesom.

Postavlja se pitanje, kako to da su kod bolesnika sa dijabetesom vrednosti koncentracije CRP statistički značajno veće, a da ne postoji prediktorni značaj za ishod bolesnika? Najverovatniji razlog je uticaj većih fluktuacija koncentracije glukoze koje se dešavaju tokom kardiovaskularnog događaja kod bolesnika bez dijabetesa. Ona pokazuje specifičniji okidački mehanizam na oksidativni stres od hronične hiperglikemije u dijabetesu. Prethodno rečeno upućuje i na to da kod bolesnika sa dijabetesom cilj terapeuta ne bi trebao biti samo stabilizacija vrednosti HbA_{1c}, već i akutnih kolebanja glukoze (176).

Akutna hiperglikemija je udružena sa lošijim intrahospitalnim ishodom kod bolesnika koji dožive STEMI. Prisutna je pozitivna korelacija između povišenih vrednosti glukoze u serumu i broja leukocita u perifernoj krvi. Nivo glikemije i broj leukocita na prijemu su nezavisani prediktori rizika za loš intrahospitalni ishod (177). Značaj brzih promena glukoze u krvi se spominje više godina unazad (178,179).

U novijim radovima je pokazano da akutne promene koncentracije glukoze u plazmi značajno povećavaju apoptozu endotelih ćelija u arterijama pacova i indukuju njihovu disfunkciju, što je značajno manje izraženo u toku perzistentne hiperglikemije. Iako HOMA-IR i HOMA-β% (Homeostasis Model of Assessment for Insuline Resistance Index and β Cell Function) modeli ne pokazuju značajnu razliku između akutne fluktuacije i perzistentne hiperglikemije, nagle promene glukoze pokreću značajno veći oksidativni stres i inflamatorni odgovor endotelih ćelija u *in vivo* uslovima.

Ubrzo po izlaganju ćelija fluktuaciji nivoa glukoze, na površini endotela se otkriva ekspresija proteina koji su udruženi sa apoptozom, kao što su Bax, Bcl-2, pro-kaspaza i kaspaza-3p17. Pod njihovim uticajem raste permeabilnost mitohondrijske membrane, te se oslobađa citohrom C koji pomaže u ekspresiji kaspaze 3, najznačajnijoj proteazi u procesu apoptoze.

Sušтина je u tome da fluktuacija nivoa glukoze u krvi preko oksidativnog stresa favorizuje određeni profil citokina, kao što su IL-6, IL-17, TNF-α i aktivira NF-κB preko PKC i p38MAPK signalnih puteva. Osim toga, povećava ekspresiju ICAM-1 na endotelnim ćelijama povećavajući na taj način adheziju monocita za zid krvnog suda (180). Takođe je značajno da oksidativni stres tokom značajnih kolebanja glukoze preko metilgliksalata dovodi do gubitka transendotelijalnog električnog otpora, koji ostaje oštećen i šest sati nakon normalizacije glikemije.

Uz navedene promene pridružuju se i smanjena ekspresija gena za protein okcludin, a povećava se i njegova glikozilacija, što remeti junkcioni aparat endotelnih ćelija i narušava njihovu barijernu funkciju. Navedeni podaci su dobijeni na eksperimentalnom modelu mikrocirkulacije u mozgu pacova (181). Štaviše, na eksperimentalnom modelu su ispitivani inhibitori kinaza, koje, između ostalog, pokreće fluktuacija koncentracija glukoze, inhibitori PKC β II (Proteine-kinase β II) i JNK (c-JUN N-terminal kinase), a mogu smanjiti apoptozu endotelne ćelije, nivo inflamatornih citokina i popraviti oštećene insulinske ćelijske signale (182).

Bez obzira da li se radi o fluktuacijama koncentracije glukoze u krvi ili o hronično povišenim vrednostima kakve se nalaze u loše regulisanom dijabetesu, oksidativni stres je zajednički imenitelj komplikacija na krvnim sudovima. U našoj studiji, iako bez ustanovljene statistički značajne razlike, svi primarni i sekundarni ishodi studije pokazuju tendenciju prema lošijoj prognozi za bolesnike sa dijabetesom koji dožive infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta.

Oksidativni stres koji je naglašeno prisutan kod bolesnika sa dijabetesom je glavni razlog suboptimalnog efekta antitrombocitnih lekova (183). Kod ovih bolesnika su trombociti hiperaktivni, što se ogleda u povišenom nivou markera aktivacije na njihovoj površini (CD62P-PE i CD63-PE) (184). Trombociti doživljavaju ultrastrukturne i reološke promene koje su, uz promene u sastavu nekih plazmatskih komponenti kao što je smanjenje koncentracije CTRP9 (C1q and Tumor Necrotisans Factor related protein 9), krucijalni dokaz hiper-reaktivnosti trombocita kod eksperimentalnog medela, kao i bolesnika sa dijabetesom (185).

U eksperimentu na C57BL/6J transgenim miševima koji su randomizovani u dve grupe, na dijeti sa visokim sadržajem masti i na normalnoj izbalansiranoj ishrani, merena je koncentracija CTRP9 i agregabilnost trombocita. U poređenju sa miševima na normalnoj ishrani, prva grupa je pokazala značajno sniženje koncentracije CTRP9, a istovremeno porast odgovora trombocita na ADP-stimulisanu agregaciju ($p < 0,01$).

Kliničke studije su pokazale da rizik od infarkta miokarda inverzno koreliše sa ukupnim sadržajem adipokina u krvi (186-192). Dodavanje adiponektina značajno štiti srce od ishemijskih oštećenja (193,194). Izgleda da od cele familije tzv. adiponektinskih paraloga (CTRP1-15) najznačajniju aktivnost u smislu povećanja osetljivosti na insulin, antiinflamatornog dejstva i učešća u metaboličkim procesima kod gojaznosti imaju CTRP9 i CTRP12. U eksperimentu sa miševima obolelim od dijabetesa, da bi došlo do značajnog sniženja ADP-indukovane agregabilnosti, korišćene su supra-farmakološke doze CTRP9 što

ukazuje da pored sniženih koncentracija ovog adipokina u krvi životinja obolelih od dijabetesa postoji i oštećen odgovor na egzogeno unet adiponektin (195). Istraživanje u pravcu terapijske primene ovog adipokina može smanjiti povišeni kardiovaskularni rizik kod obolelih od dijabetesa.

Trombociti zdravih davalaca imaju kardioprotektivni efekat koji se gubi kada se u eksperimentu koriste trombociti bolesnika sa loše regulisanim dijabetesom (196). Zbog toga se smatra da je hiper-reaktivnost trombocita ključna za ubranu aterosklerozu i kardiovaskularne događaje kod bolesnika sa dijabetesom.

To je razlog i lošijeg antiagregacionog odgovora na aspirin kod bolesnika sa dijabetesom koji su doživeli infarkt miokarda, a koji je, po važećim preporukama, neophodan za sekundarnu prevenciju (197). Suprotno tome, izgleda da u primarnoj prevenciji kod bolesnika sa dobro kontrolisanim dijabetesom nema puno koristi od terapije acetilsalicilnom kiselinom. Razlog je što se kod ovih bolesnika, koji ranije nisu imali kardiovaskularni događaj, sreću normalni funkcionalni profili trombocita (198).

Jedan od četiri bolesnika pokazuje suboptimalan odgovor na klopidogrel (199). Zbog toga je za dostizanje optimalnog odgovora potrebno klopidogrel zameniti prasugrelom ili tikagrelorom u okviru prvih 24h nakon koronarne angioplastike (200). Rezidualna reaktivnost trombocita kod bolesnika na acetilsalicilnoj kiselini (ASA) i tikagreloru je 13%. To su bolesnici starijeg životnog doba koji su imali raniji infarkt miokarda, boluju od dijabetesa, hipertenzije ili su na terapiji nitratima i beta-blokatorima. Nakon multivarijantne analize, "confounding" faktori preostaju starost preko 70 godina, terapija sa beta-blokatorima i broj trombocita kao nezavisni prediktori povišene reaktivnosti trombocita (201).

Dejstvo antitrombocitnih lekova, tienopiridske i netienopiridinske grupe, često je odloženo zbog sporije resorpcije ili konverzije u aktivnu supstancu u jetri. Jedino kongrelor zbog intravenske primene ima brz i postojan efekat. Nakon blokade P2Y₁₂ receptora, onemogućena je aktivacija inhibitornog proteina Gi, zbog čega adenilna-ciklaza održava visok nivo cAMP-a, koji je obrnuto proporcionalan sa aktivacijom trombocita. Međutim, kada se kombinuje visok nivo P2Y₁₂ blokade sa višom dozom aspirina, može se izgubiti antitrombocitna zaštita. To se najverovatnije dešava zato što visoka inhibicija P2Y₁₂ receptora može da poništi tromboksan (TXA₂) receptorne signale u trombocitu i smanji produkciju TXA₂. Takođe, aspirin u višim dozama smanjuje produkciju prostanoida u drugim tkivima, kao što je PGI₂ u zidu krvnog suda (202).

Slična hiper-reaktivnost trombocita je zabeležena u krvi insulin-zavisnih, kao i insulin-nezavisnih bolesnika sa dijabetesom. Međutim, kod insulin-zavisnog dijabetesa klopido-rel ispoljava slabiji efekat na ADP-indukovanu agregaciju trombocita.

Ostali putevi koji dovode do agregacije trombocita, nezavisni od P2Y₁₂receptora, su podjednako disfunkcionalni u obe grupe bolesnika sa dijabetesom (203). Takođe je primećeno da žene pokazuju viši stepen insulinske rezistencije u odnosu na muški pol (204), što takođe može biti jedan od razloga da više žena sa dijabetesom oboljeva od akutnog infarkta miokarda.

Pre četrdeset godina su Colwell i saradnici kod bolesnika sa dijabetesom opisali povišenu senzitivnost trombocita za agregaciju na ADP i epinefrin, bez obzira na stepen izraženosti vaskularnih promena. Istovremeno je nađeno da je hiper-reaktivnost trombocita srazmerna povišenim koncentracijama von Willebrandt-ovog faktora (vWf) koji se nalazi pod uticajem faktora rasta. Trombociti bolesnika sa dijabetesom su se razlikovali od kontrolne grupe i po povišenoj sintezi prostaglandina E2 (PGE2). Autori su pretpostavili da bi sniženje hormona rasta, sniženje koncentracije vWf-a, kao i sniženje sinteze PGE2 moglo da spreči razvoj vaskularnih komplikacija koje prate dijabetes (205).

Ovaj podatak je interesantan uzevši u obzir postojanje insulinu sličnih hormona rasta (Insulin-like-growth factors-IGF), od kojih je najproučavaniji IGF-1. On se koristi, između ostalog, za povećanje mišićne mase kod osoba koje upražnjavaju „body-bilding“. Ovaj proteinski hormon se vezuje za insulinski receptor i proizvodi metaboličke efekte kao što su hipoglikemija i povećanje slobodnih masnih kiselina u krvi. Utiče na povećanje broja miocita u skeletnim mišićima, porast kostiju i unutrašnjih organa. Interesantno je da svoje efekte ostvaruje preko PIK3/Akt kinaznog puta koji koristi i insulin. Moguće je da u stanju insulinske rezistencije IGF-1 ima potencirane efekte, pogotovu ako se zna da na mestu njegove parenteralne aplikacije dolazi do lokalizovanog porasta masnog tkiva.

Insulinu-sličan hormon rasta se spominje kao posrednik između solubilnog receptora za završne produkte glikozilacije (sRAGE) i in-stent restenoze kod bolesnika sa dijabetesom koji su dobili stent obložen lekom (DES). Naime, u studiji Parka i saradnika je uočena pozitivna korelacija između plazma nivoa sRAGE, in-stent tromboze i RAGE-zavisnog inflamatornog odgovora. Ovaj model inflamatornog odgovora dovodi do proliferacije tkiva u stentu, koja je posredovana preko IGF-1 (206). Ovaj solubilni receptor se takođe razmatra kao mogući marker akutnog koronarnog sindroma, ali se postavlja problem kratkog vremenskog intervala povišene koncentracije (207).

Koncentracija solubilnog RAGE predstavlja odraz aktivnosti RAGE na površini mnogih tipova ćelija, između ostalog i endotelnih ćelija. Pod normalnim uslovima je ekspresija ovih transmembranskih receptora minimalna, ali se u uslovima koji izazivaju ćelijski stres njihova ekspresija značajno povećava (208). Ono što je važno je da, u uslovima hipoksije nakon koje sledi reoksigenacija tkiva, ekspresija ovih receptora značajno raste, kao što je i pokazano u eksperimentalnom modelu.

Okluzija prednje nishodne koronarne arterije kod miševa dovodi do značajne ushodne regulacije RAGE. Suprotno, kod RAGE "knockout" miševa je nakon izlaganja srca ishemija/reperfuzija oštećenju infarktno područje značajno smanjeno. Takođe, kada se parenteralno dodaju sRAGE ili inhibitori RAGE, smanjuje se oksidativni stres i proinflamatorno stanje, te se smanjuje stepen ateroskleroze kod miševa koji su biološki modeli za aterosklerozu i dijabetes (209).

Svoju ulogu sRAGE ostvaruju kompetitivnim antagonizmom sa RAGE, ali za razliku od ove vrste receptora sRAGE nemaju intracelularnu komponentu, te ne mogu prenesti proinflamatorni signal prema jedru ćelije. Koncentracija sRAGE se kod bolesnika sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta neposredno pred PKI povećava do četiri puta, smanjuje tri puta nakon prvog dana od PKI, a gotovo normalizuje u naredna dva dana. Zbog toga se smatra da je njihova osnovna uloga u vezi sa ishemija/reperfuzija oštećenjem (210,211).

Mali broj studija je istraživao uticaj dijabetesa na koncentraciju sRAGE kod bolesnika sa AKS. Dobijeni rezultati su pokazali da nema statistički značajne razlike sRAGE kod bolesnika sa AKS, sa i bez dijabetesa. Još neke studije su pokazale da dijabetes ne utiče značajno na koncentraciju sRAGE kod bolesnika sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta. Koncentracija sRAGE u bolesnika sa STEMI i non-STEMI se nije značajno razlikovala, ali su povišeni nivoi ukazivali na lošiji intrahospitalni ishod kod bolesnika (212,213).

Početakom juna ove godine su Lee i Berqmeier objavili studiju u kojoj su prikazali direktnu vezu između hiperglikemije sa jedne, i hiperprodukcije i hiper-reaktivnosti trombocita sa druge strane. Povišeni nivoi glukoze u krvi dovode do oslobađanja S100 kalcijum-vezujućeg proteina A8/A9 (S100A8/A9) od strane neutrofila, koji se vezuje za receptore završnih produkata glikozilacije (Receptor for Advanced glycation End Product-RAGE) na Kupferovim ćelijama jetre. Posledica ove konekcije je porast produkcije trombopoetina u jetri, proliferacija megakariocitne loze i povećano stvaranje IL-6 koji utiče na nastanak inflamatorne trombocitoze. Citokin IL-6 deluje na hepatocyte tako što izaziva

pojačanu sintezu trombopoetina, koji u reakciji sa c-MPL receptorima na megakariocitima i progenitorskim ćelijama kosne srži izaziva retikularnu trombocitozu. Dapagliflozin, Nanglukozni kotarnsporter-2 inhibitor, snižava broj neutrofila ili Kupferovih ćelija, onemogućava vezivanje S100A8/A9 proteina za RAGE i smanjuje dijabetesom izazvanu trombocitozu. Retikularna trombocitoza je reaktivno povećanje produkcije trombocita koji su nezreli i sadrže veću količinu RNK. Retikulatna trombocitoza se sreće u akutnoj fazi akutnog koronarnog sindroma i u mijeloproliferativnim bolestima (214,215).

U novije vreme ima sve više dokaza o značajnom uticaju mikroribonukleinskih kiselina (mikroRNA) na post-transkripcionu ekspresiju gena. Do danas je u genomu čoveka opisano oko 1000 malih nekodirajućih aminokisela kratkog lanca koje utiču na regulaciju oko 30% svih ljudskih gena u humanom genomu. Potvrđeno je da hiperglikemija kod eksperimentalnog modela za dijabetes tip 2 izaziva sniženje nivoa miR-223, miR-26b, miR-140 kod megakariocita i trombocita, što povećava sadržaj mRNK za P2Y₁₂ i P-selektin, zbog čega dolazi do ushodne regulacije ovih receptora. Na taj način se, sa jedne strane, promovise hiper-reaktivnost trombocita kod dijabetesa, a sa druge strane snižava efekat antitrombocitnih lekova. Od ukupnog broja mikroRNK, oko 50 je udruženo sa nastankom kardiovaskularnih bolesti (216,217).

Da nije sve jasno u vezi CRP-a govori i studija iz 2014. godine kada je određivana koncentracija ovog molekula kod gojaznih osoba sa i bez dijabetesa. Dobijena je jasna korelacija između koncentracije CRP i indeksa telesne mase (BMI), ali bez korelacije sa WHR odnosom koji je indikator visceralne gojaznosti, za koju se zna da je glavni izvor inflamatornih citokina. Ipak, izvesna sumnja u pogledu ovih rezultata postoji, obzirom da nisu upotrebljene CT ili NMR tehnike za procenu visceralne i potkožne gojaznosti. Koncentracija CRP-a se nije značajno razlikovala između gojaznih osoba sa i bez dijabetesa. Kako je BMI kod gojaznih osoba bez dijabetesa bio veći, očekivalo se i da će koncentracija CRP biti veća u ovoj grupi ispitanika. Međutim to nije bio slučaj. Zaključeno je da je izmerena koncentracija CRP posledica udruženog delovanja gojaznosti i dijabetesa. Rezultati studije su takođe pokazali da nema jasnog odnosa između koncentracije CRP i mikro ili makroangiopatije. Nađeno je da stepen glikemijske kontrole ne pokazuje signifikantnu korelaciju sa zapaljenjskim parametrima (218).

U studiji sa monozigotnim blizancima je procenjivan genetski uticaj gojaznosti na pojavu kardiovaskularnih događaja i smrti. Viši BMI nije bio udružen sa povišenim rizikom od infarkta miokarda i sa mortalitetom, ali je udružen sa češćom pojavom dijabetesa. Ovi

nalazi ukazuju da promena životnog stila radi redukcije gojaznosti više doprinose smanjenju rizika od dijabetesa nego kardiovaskularne bolesti ili smrti (219).

U našoj studiji u grupi bolesnika sa dijabetesom je češće bila zastupljena arterijska hipertenzija, što potvrđuje činjenicu da bolesnici sa dijabetesom imaju više komorbiditeta od bolesnika bez dijabetesa (76,2% prema 65,8%; $p=0,034$). Arterijska hipertenzija kao tradicionalni faktor rizika je i jedan od kriterijuma za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma, koji je promotor aterosklerotske bolesti.

Rizik od infarkta miokarda se duplira pri dijastolnom pritisku od 94 mm Hg i sistolnoj vrednosti od 140 mm Hg (220). Ona je dodatni faktor za nastanak kardiomiopatije koja napreduje od subkliničkog poremećaja dijastolne funkcije leve komore do pojave klinički vidljive dijastolne, a potom i sistolne disfunkcije leve komore.

Mehanizam pojave arterijske hipertenzije nije jasan. Neki od podataka ukazuju da je povezana sa hiperinsulinemijom i insulinskom rezistencijom udruženim sa porastom proinflamatornog citokina IL-6. Ta povezanost je naročito dokumentovana kod gojaznih osoba. Kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST-segmenta je opisana udruženost sa insulinskom rezistencijom.

In vitro studije su pokazale da povišena koncentracije glukoze u krvi aktivira snažni vazokonstriktorni citokin endotelin-1 (ET-1) koji je izolovan iz endotelijalnih ćelija. ET-1 ima inotropna, hemotaksijska, mitogena svojstva i utiče na aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema, te dovodi do porasta krvnog pritiska. Aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema pojačava oksidativno oštećenje ćelija i izaziva nastanak apoptoze i nekroze kardiomiocita, zbog čega nastaje intersticijalna fibroza miokarda (221). Farmakološka inhibicija ET-1 ili delecija hromozoma za endotelin kao posledicu ima nastanak so-senzitivne hipertenzije (222). Preko mitogenom-aktivirane protein kinaze (MAPK) utiče na hipertrofiju miokarda (223).

U PROCAM studiji je mortalitet bolesnika sa infarktom miokarda koji su bolovali i od hipertenzije bio značajno veći nego u grupi bolesnika bez hipertenzije. Zajedno sa dijabetesom, arterijska hipertenzija duplira rizik od nastanka srčane slabosti. U ostalim studijama, kao što su 4S, CARE and LIPID, bolesnici sa infarktom miokarda i anginom pectoris su imali 23 do 45% incidence hipertenzije. U našoj studiji sa konsekutivnim bolesnicima, incidenca hipertenzije je značajno veća i kreće se od 65,8% kod bolesnika bez dijabetesa do 76,2% kod obolelih od dijabetesa, što i odgovara podacima o češćoj prisutnosti komorbiditeta u ovoj bolesti.

U našoj studiji bolesnici sa dijabetesom češće imaju dijastolnu disfunkciju miokarda (66,1 prema 45,4; $p < 0,001$). Za to postoji više razloga. Pored toga što hronična hiperglikemija utiče preko ET-1 na osovину renin-angiotenzin-aldosteron, koji preko pojačanog oksidativnog stresa dovodi do nekroze i apoptoze kardiomiocita i posledične fibroze miokarda (224), ET-1 preko MAPK dovodi i do njegove hipertrofije (225).

Kod bolesnika sa dijabetesom je češća hipertenzija kao komorbiditet, a i ona potencira nastanak dijastolne disfunkcije. Osim toga, tokom dijabetesa masno tkivo ne može da skladišti potrebnu količinu slobodnih masnih kiselina, što dovodi do pojave neravnoteže između zahteva i dopremanja energije. Neravnoteža u oksidaciji masnih kiselina ili oksidaciji glukoze remeti metabolizam mitohondrija, zbog čega nastaje disfunkcija miokarda obe komore (226). Promene u oksidaciji masnih kiselina za posledicu imaju pojavu lipotoksičnosti i nagomilavanja ceramida u srčanom tkivu (227).

Akumulacija masti u kardiomiocitima je udružena sa slabljenjem kontraktilnosti miokarda i nastankom dijabetične kardiomiopatije. Pored toga, povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina pokreće i oštećene insulinske signalne puteve i aktivira peroksizom proliferator-aktivirani receptor- α (PPAR- α)/PGC-1 (228).

Srčani mišić pokazuje veliku fleksibilnost u korišćenju substrata za produkciju energije. Srce odraslog čoveka preko 70% energetske potrebe crpe iz beta-oksidacije masnih kiselina, ali može da koristi i glukozu, laktate, ketone i amino-kiseline. Zbog toga srčano tkivo poseduje veliku moć adaptacije na raznovrsna patološka stanja. Međutim, u tim uslovima prelazi na fetalni metabolički profil. Zbog toga se na biološkim modelima hipertrofije srca beleži značajna ekspresija fetalnih gena što se smatra trigerom za dalje patološko remodelovanje srca (229).

Nije zabeležena razlika u frekvenciji distribucije vrednosti ukupnog holesterola između dve grupe bolesnika. Pušača je bilo više u grupi bolesnika bez dijabetesa ($p=0,003$).

Veličina infarkta miokarda je određivana elektrokardiografskim modifikovanim Selvesterovim skorom i nije primećena statistički značajna razlika između bolesnika sa i bez dijabetesa. Razlika se nije pojavila ni u vezi prisutnosti Q zupca na elektrokardiogramu bolesnika na prijemu.

U našoj studiji su dobijene više vrednosti izoenzima CK-MB u grupi bolesnika bez dijabetesa [173 (105-326) IU/L prema 210 (123-356) IU/L; $p=0,024$], što indirektno ukazuje na veće polje nekroze kod ove grupe bolesnika. Moguće je da je broj kolaterala kod koronarnih krvnih sudova bolesnika sa dijabetesom veći, a sa druge strane, u našoj studiji je ova grupa bolesnika starije životne dobi.

Rezultat studije se ne slaže sa scintigrafski merenom veličinom infarkta miokarda primenom tehnecijum-99m-sestamibi izotopom, gde nisu nađene značajne razlike u veličini zone infarkta kod bolesnika sa dijabetesom i bez dijabetesa koji su podvrgnuti PKI (230).

Više studija je pokazalo da je dijabetes udružen sa povišenim rizikom od razvoja srčane slabosti (231). U odnosu na kliničko ispoljavanje srčane slabosti na prijemu, u grupi bolesnika sa dijabetesom zabeležena je šešća pojava Killip klase veće od 1 (26% prema 14,7%; $p=0,006$). S obzirom na to da selektivna koronarografija nije pokazala češću zastupljenost višesudovne koronarne bolesti kao što se očekivalo, najverovatniji razlog je postojanje predkliničke disfunkcije miokarda kod bolesnika sa dijabetesom. Više autora je potvrdilo češću pojavu dijastolne disfunkcije miokarda leve komore kod pacijenata sa dijabetesom. Ova disfunkcija je srazmerna dužini trajanja dijabetesa, a dodatno je pogoršava prisustvo brojnih komorbiditeta koji se sreću kod ovih bolesnika: koronarna bolest, arterijska hipertenzija, prekomorska fibrilacija, gojaznost, bubrežna disfunkcija i zadebljanje zida arterijskih krvnih sudova (232).

U našem radu, kod bolesnika sa dijabetesom su češće otkriveni znaci dijastolne disfunkcije leve komore (66,1 prema 45,4%; $p<0,001$). Dokazan je uticaj kardiovaskularne autonomne neuropatije kod bolesnika sa dijabetesom, koja je udružena sa većom prevalencom i ozbiljnijom formom dijastolne disfunkcije leve komore. Autonomna neuropatija kardiovaskularnog sistema i dijastolna disfunkcija leve komore su udruženi sa povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom (233).

Killip klasa na prijemu je udružena sa miokardnom perfuzijom, distalnom embolizacijom, veličinom infarkta prikazanom maksimalnim porastom enzima, ejekcionom frakcijom na otpustu i jednogodišnjim mortalitetom (234). Nastanku srčane slabosti doprinose i poremećaj metabolizma kardiomiocita, abnormalni intracelularni signali, transport kalcijuma kroz specifične kanale, fibroza, lokalna aktivacija sistema renin-angiotenzin i dejstvo produkata glikozilacije.

Porast HbA_{1c} za 1% povećava rizik od srčane slabosti za 8%. Castagno i saradnici su prepostavili da intenzivna glikemijska kontrola može prevenirati pojavu srčane slabosti. U meta-analizi od osam kontrolisanih randomizovanih studija na 37.000 ispitanika upoređene su strategije stroge i manje intenzivne glikemijske kontrole. Uprkos ostvarenoj razlici od 0,9% HbA_{1c} između grupa, intenzivna glikemijska kontrola nije smanjila rizik od razvoja srčane slabosti. U studiji se pokazalo i da je upotreba tiazolidina udružena sa porastom incidencije srčane slabosti (235).

Ne postoji strategija prevencije razvoja srčane slabosti u dijabetesu. Intenzivna kontrola faktora rizika za kardiovaskularnu bolest poboljšava radni kapacitet bolesnika, ali ne utiče na ehokardiografske promene između grupa bolesnika sa intenzivnom kontrolom i onih na standardnom tretmanu (236).

Od 2008. godine Agencija za hranu i lekove (Food and Drug Administration-FDA) zahteva da hipoglikemijski lek bude bezbedan u odnosu na kardiovaskularne efekte. Tiazolidindioni, odnosno peroksizom proliferatorom aktivirani receptor antagonisti su kontraindikovani u srčanoj slabosti. Studija Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose (EMPA-REG OUTCOME) je prva koja je prikazala smanjenje broja velikih neželjenih srčanih događaja (MACE), kardiovaskularnog mortaliteta i hospitalizacija zbog srčane slabosti sa N-glukoznim kotransporter 2 inhibitorom (SGLT2) empagliflozinom. To je bila randomizovana, duplo slepa, placebo-kontrolisana studija empagliflozina usmerena prvenstveno na kardiovaskularne događaje kod 7020 obolelih od dijabetesa, sa visokim kardiovaskularnim rizikom na standardnoj terapiji.

Ovaj hipoglikemijski lek smanjuje reapsorpciju glukoze u proksimalnim bubrežnim tubulima dovodeći do glikozurije, smanjuje glikolizovani hemoglobin (HbA1c), snižava sistolni krvni pritisak i smanjuje telesnu težinu. Prema preporuci Američkog udruženja za dijabetes (American Diabetes Association-ADA), Američkog udruženja kliničkih endokrinologa i Američkog koledža za endokrinologiju (Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology-AACE/ACE), SGLT2 inhibitori su opcija za prvu liniju lekova, ukoliko se metformin loše toleriše ili je kontraindikovan. Takođe je poželjna kombinacija sa metforminom ili drugim hipoglikemijskim lekovima, kao lek druge ili treće linije. Zaključak sprovedene studije je da bolesnici sa klinički ispoljenom kardiovaskularnom bolesti kod kojih nije dostignuta ciljna glikemija, SGLT2 inhibitor koji je pokazao povoljan kardiovaskularni efekat treba dodati hipoglikemicima radi smanjenja kardiovaskularnog rizika i svih uzroka smrti (Nivo 1, Step A dokaza za empagliflozin) (237,238).

Kada je u pitanju mikrovaskularna disfunkcija miokarda, potrebno je reći da je njena prevalenca relativno niska kod bolesnika sa dijabetesom (239). Udruženost mikrovaskularne bolesti i dijabetesa je dobro potkrepljena u nervnom sistemu, očima i bubrezima, ali je nalaz manje konzistentan kada je u pitanju miokard. Neke studije su pokazale da je hronična hiperglikemija udružena sa oštećenjem kako endotel – zavisne, tako i endotel – nezavisne mikrovaskularne funkcije, dok su druge pokazale da hiperinsulinemija i insulinska

rezistencija nisu udružene sa mikrovaskularnom disfunkcijom. Čak i dobra kontrola glikemije ne dovodi do bolje mikrovaskularne funkcije.

Zbog toga što optimalna glikemijska kontrola često ne odlaže kardiovaskularne događaje, potrebni su alternativni markeri za kontrolu dijabetesa koji će bolje oslikavati kardiovaskularni rizik. Mikrovaskularna disfunkcija nastaje rano u razvoju aterosklerotske bolesti kod bolesnika sa dijabetesom i nezavisno je povezana sa kardiovaskularnim događajima. Sa druge strane je nezavisno udružena sa pritiskom punjenja leve komore kod bolesnika sa dijabetesom (240).

TIMI 0/1 protok se statistički značajno češće beleži kod bolesnika bez dijabetesa (70,9% prema 85,1%; $p < 0,001$), dok je TIMI 2 protok više karakterističan za grupu bolesnika sa dijabetesom (20,5% prema 9,2%; $p < 0,001$). Moguće da je razlog tome postojanje bolje razvijene kolateralne cirkulacije u grupi bolesnika sa dijabetesom. Nakon intervencije pPKI u podjednakom stepenu je u obe grupe dostignut TIMI 3 protok, što je konzistentno sa rezultatima drugih studija (241).

U HORIZONS AMI studiji su bolesnici sa dijabetesom bili stariji, sa više faktora rizika za koronarnu bolest, više ranijih infarkta miokarda, revaskularizacija i srčane slabosti. Nije primećena razlika u TIMI3 protoku nakon PKI infarktne arterije, niti u stepenu perfuzije miokarda između pacijenata sa i bez dijabetesa (242). Nije evidentirana statistički značajna razlika u rezoluciji ST segmenta između dve grupe bolesnika ($p = 0,068$). U grupi bolesnika sa dijabetesom su češće korišćeni stentovi obloženi lekom ($p = 0,026$), ali izbor vrste stenta nije imao uticaja na primarne i sekundarne ciljeve studije.

Lokalizacija infarktne područja se nije razlikovala između dve grupe bolesnika, niti je ustanovljena razlika u vrsti infarktne arterije, kao ni u pojavi višesudovne bolesti. U odnosu na višesudovnu bolest, vidljiva je tendencija češće pojave višesudovne bolesti kod bolesnika sa dijabetesom (70,7% prema 61,8%), iako bez statističkog značaja ($p = 0,081$). Razlog je najverovatnije što se kod bolesnika u grupi sa dijabetesom radi o prvom infarktu miokarda. Takođe, iako su bolesnici u grupi sa dijabetesom statistički značajno stariji, ta razlika iznosi samo nešto manje od tri godine.

Poslednjih godina raste baza podataka sa dokazima o uticaju sredine na ekspresiju gena. Radi se o epigenetskim promenama koje nisu vezane za bazični lanac DNK, a koje predstavljaju brz adaptacioni mehanizam, odnosno promenu fenotipa tkiva na izmenjene uslove sredine. Otuda se pojavila i teorija "metaboličke memorije", po kojoj hiperglikemiju treba što intenzivnije lečiti i brzo ustanoviti metaboličku kontrolu da ne bi u protivnom došlo do epigenetskih promena koje će favorizovati ekspresiju određenih gena, a koji će zbog loše

metaboličke kontrole favorizovati fenotip subkliničke inflamacije, sa svim komplikacijama kakve se sreću kod bolesnika sa dijabetesom. Promene koje nastanu na epigenetskom nivou, ukoliko metabolički poremećaj traje duže vreme, kasnije se ne mogu ispraviti ili treba uložiti mnogo veće napore, te i pored kasnije dobre kontrole patološki procesi kontinuirano traju, kao što je slučaj sa mikroangiopatijom kod dijabetesa. Više studija je potvrdilo da, i pored dobre metaboličke kontrole, nema uticaja na napredovanje mikrovaskularnih promena, a sada postoje dokazi i za makrovaskularne promene. Otuda je teško izboriti se sa komplikacijama dijabetesa.

Inflamacija je veoma značajan biološki proces, čiji je cilj uspostavljanje ponovne homeostaze nakon oštećenja tkiva. Stanje inflamacije nastaje zbog disregulacije mnogih signalnih puteva, od kojih je većina pomenuta. Najznačajniji su signalni putevi preko NF- κ B, c-Jun NH₂-terminalne kinaze ili p38-MAPK, udruženog sa insulinskom rezistencijom, preko koga se razvijaju komplikacije kod bolesnika sa dijabetesom.

7. ZAKLJUČCI

1. Bolesnici sa dijabetesom koji su zbog infarkta miokarda podvrgnuti pPKI imaju više niveoe CRP i fibrinogena na prijemu u poređenju sa bolesnicima bez dijabetesa. Međutim, prognostički značaj ovih inflamatornih biomarkera za prognozu smrtnog ishoda u ovim grupama je kompletno različit.
2. Oba biomarkera, naročito CRP, su prediktori intrahospitalnog mortaliteta samo u grupi bolesnika bez dijabetesa. Takođe, CRP pokazuje granični statistički značaj za predviđanje šestomesečnog mortaliteta samo u grupi bolesnika bez dijabetesa.
3. Bolesnici bez dijabetesa čije su vrednosti CRP-a u četvrtom kvartilu imaju signifikantno veću smrtnost u odnosu na niže kvartile CRP-a u istoj podgrupi.
4. U odnosu na kumulativni kombinovani ishod, smrt iz svih razloga i srčanu slabost nakon šest meseci najlošiji ishod ima grupa bolesnika sa dijabetesom i CRP-om višim od medijane, a najbolji grupa bez dijabetesa i CRP-om manjim od vrednosti medijane.
5. Žene obolele od dijabetesa češće dobijaju infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta od muškaraca sa dijabetesom.
6. Reperfuziono vreme je duže u grupi bolesnika sa dijabetesom.
7. Klinički se srčana slabost na prijemu češće javlja u grupi bolesnika sa dijabetesom. Ova grupa bolesnika ima više bolesnika sa poremećajem srčanog ritma po tipu atrijalne fibrilacije.
8. TIMI 0/1 protok se na koronarnoj angiografiji češće evidentira u grupi bolesnika bez dijabetesa, a TIMI 2 u grupi sa dijabetesom.
9. Sistolna i dijastolna disfunkcija leve komore se značajno češće nalazi u grupi bolesnika sa dijabetesom.
10. Bolesnici sa dijabetesom imaju manju zonu nekroze miokarda sa jedne strane ali češću sistolnu i dijastolnu disfunkciju leve komore, viši BNP i češću pojavu srčane slabosti u odnosu na bolesnike bez dijabetesa.

11. Dijabetes melitus tip 2 i dalje, bez obzira na značajan napredak u terapiji i tehnikama lečenja, značajno doprinosi pogoršanju prognoze akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST-segmenta.

8. OGRANIČENJA STUDIJE

Ograničenja se ogledaju u tome što bi rezultate trebalo pratiti tokom dužeg vremenskog perioda. Sa druge strane, nismo bili u mogućnosti da dobijemo krivu pritisak-volumen radi invazivne procene sistolne i dijastolne funkcije leve komore. Testovi za hs-CRP nisu bili dostupni u našoj laboratoriji.

9. LITERATURA

1. Di Stefano R, Di Bello V, Barsotti MC, Grigoratos C, Armani C, Del'Omodarme M et al. Inflammatory markers and cardiac function in acute coronary syndrome: difference in ST- segment elevation myocardial infarction (STEMI) and in non- STEMI models. *Bio-med Pharmacother* 2009; 63 (10): 773-80.
2. Grozdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, Belik E, Shurygina E, Barbarush O. Insulin resistance and inflammation markers in myocardial infarction. *J Imflamm Res* 2013; 6: 83-90.
3. Hwang IK, Kim YK, Rha SW, Ra JE, Seo BS, Lee JKet al. Impact of insulin resistance on 1-year clinical outcomes in non- diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug- eluting stents. *J Cardiol* 2013; 61 (2): 1113-6.
4. Trifunovic D, Stankovic S, Sobic-Saranovic D, Marinkovic J, Petrovic M, Orlic D, et all. Acute insulin resistance in ST-segment elevation myocardial infarction in non-diabetic patients is associated with incomplete myocardial reperfusion and impaired coronary microcirculatory function. *Cardiovasc Diabetol* 2014:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4234386/>
5. Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, Akbasheva O, Karetnikova V, Barbarash O. Early Effect of Treatment Low-Dose Atorvastatin on Markers of Insulin Resistance and Inflammation in Patients with Myocardial Infarction. *Front Pharmacol* 2016: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5035767/>
6. Kannel W, McGee D. Diabetes and Cardiovascular risk factors: The Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
7. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12- yr cardiovascular mortality. *Diab Car* 1993; 16: 434- 44.
8. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med* 2017; 32(2): 239-247.

9. Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, Kreutzenberg SD, Fadini GP. Endothelial dysfunction in diabetes—the role of reparatory mechanisms. *Diabetes Care*. 2011; 34(2):285–90.
10. Mc Manus DD, Gore J, Yarzebski J, Spenser F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011; 124: 40- 47.
11. Ilić S, Deljanin-Ilić M, Mitić V, Nikolić A. Akutni koronarni sindrom na početku novog milenijuma. *Balneoclimatologia* 2003; 27 (1): 83- 100.
12. Valentin F. Atherosclerosis thrombosis and vascular De Luca, Gibson CM, Belandi F, No CM, Dudek D, Zeymer U, Arntz HR, Cutlip D, Maioli M, Zorman S, Mesquita Gabriel H, Emre A, Rakowski T, Gyongiose M, Huber K, Van't Hof AW. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, in higher mortality in patients with ST- segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and glycoprotein IIb- IIIa inhibitors. *Atheroscl* 2009; 207 (1): 181-18.
13. Mickovski N, Jakovljević B, Lapčević M. Klasifikacija, epidemiologija, faktori rizika i primarna prevencija ishemijske bolesti srca. *Srce i krvni sudovi* 2011; 30 (3): 145- 149.
14. Pearson T, Mensah G, Alexander RW, Anderson J, Cannon R, Criqui M, et all. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circul* 2003; 107: 499-511.
15. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel Risc Factors for Systemic Atherosclerosis. A Comparasion of C-Reactive protein, Fibrinogen, Homocysteine, Lipoprotein (a), and Standard Cholesterol Screening as Predictor of Peripheral Arterial Disease. *JAMA* 2001; 285(19): 2481-2485.
16. Valentin F. Atherosclerosis thrombosis and vascular biology. In: Goldman S. (ed) *Cecil text book of medicine*, 21st ed. New York: Saunders Company, 2000. pp. 291-304.
17. Gotto AM, Pownall HJ. *Manual of lipid disorders. Reducing the risk for coronary heart disease*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003.
18. Vasiljević Z. Akutni koronarni sindrom: patofiziološki mehanizmi, klasifikacija i klinički oblici. *Acta Clinica* 2006; 6 (1) 29- 36.
19. WHO Factsheet No 310, updated 2011, <http://www.who.int/mediacentre/fs310/en/index.html>

20. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L et al. Reperfusion therapy for ST/elevation myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31; 943- 957.
21. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M. The incidence, treatment strategies, outcomes of acute coronary syndromes in the “reperfusion network” of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol* 2007; 119: 212- 219.
22. Mc Manus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011; 124: 40- 47.
23. Patrick TO’G, Frederick GK, Donald E, Kushner G, James AL, James GF et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST- Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2013; 127: 1- 6.
24. Miljuš D, Mickovski-Katalina M, Savković S, Božić Z. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji. Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji: izveštaj broj 8. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović” Batut Beograd 2013.
25. Kahn MB, Cubbon RM, Mercer B, Wheateroft AC, Gherardi G, Aziz A, Baliqa V et al. Association of diabetes with increased all-cause mortality following primary percutaneous coronary intervention for ST- segment elevation myocardial infarction in the contemporary era. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9 (1): 3- 9.
26. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanorelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndrome *JAMA* 2007; 298 (7): 765- 75.
27. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circul* 2004; 109 (23): 27–32.
28. Hartge M, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diab and Vasc Dis Res* 2007; 2 (4): 84–88.
29. Hsueh WA, Quiñones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *The American Journal of Cardiology* 2003; 92 (4): 10-17.

30. Youngren JF. Regulation of insulin receptor function. *Cell Molec Lif Sci* 2007; 64 (7-8): 873- 891.
31. Withers DJ, Gutierrez JC, Towery H. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Natur* 1998; 391 (6670): 900–904.
32. Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, de Kreutzenberg S, Fadini GP. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of reparatory mechanisms. *Diab Car* 2011; 34 (2), 285–290.
33. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diab Med* 2011; 26 (12): 1185–1192.
34. Gage MC, Yuldasheva NY, Viswambharan H. Endothelium-specific insulin resistance leads to accelerated atherosclerosis in areas with disturbed flow patterns: a role for reactive oxygen species. *Atheroscl* 2013; 230 (1): 131–139.
35. Wende AR, Symons JD, Abel ED. Mechanisms of lipotoxicity in the cardiovascular system. *Curr Hypert Rep* 2012; 14 (6): 517–531.
36. Kellow NJ, Savage GN. Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67 (3) 239–248.
37. Price CL, Knight SC. Advanced glucation: a novel outlook on atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2007; 13(36): 3681-7.
38. Temma J, Matsuisa M, Horie T, Kuroda A, Mori H, Tamaki M, Endo I, et al. Non-invasive measurement of skin autofluorescence as a Beneficial Surrogate Marker for Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes. *J Med Invest* 2015; 62(3-4): 126-9.
39. Uribarri J, Cai W, Peppas M. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *Biological Sciences and Medical Sciences, J Geron* 2007.; 4 (62): 427–433.
40. Berg G, Schreier L, Miksztowicz V. Circulating and adipose tissue matrix metalloproteinases in cardiometabolic risk environments: pathophysiological aspects. *Horm Mol Biol Clin Inv* 2014; 17 (2): 79-87.
41. Li H, Bao Y, Zhang X, Yu Y. Free fatty acids induce endothelial dysfunction and activate protein kinase C and nuclear factor- κ B pathway in rat aorta. *Int J Cardiol* 2011; 152 (2): 218- 224.

42. Jung JA, Choi HS, Kim DH, et al. Epigallocatechin gallate stimulates glucose uptake through the phosphatidylinositol 3-kinase-mediated pathway in L6 rat skeletal muscle cells. *J Med Food* 2008; 11(3): 429-434.
43. Kim JA, Montagnani M, Kwang KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanism. *Circulation* 2006; 113 (15): 1888-1904.
44. Zheng XX, Xu YL, Li SH, Liu XX, Hui R, Huang XH. Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2011; 94 (2): 601- 610.
45. Wong AKF, Struthers AD, Choy AMJ, Lang CC. Insulin sensation therapy and the heart: focus on metformin and thiazolidinediones. *Heart Fail Clin* 2012; 8(4): 539-550.
46. Foretz M, Guigas B., Bertrand L, Polak M, Viollet B. Metformin: from mechanism of action to therapies. *Cell Metabol*; 20(6): 953-966.
47. Dillam WH. Diabetes mellitus induces changes in cardiac myosin in rat. *Diabetes* 1980;29 (7): 579-82.
48. Đorđević PB: Ishemijska bolest srca u dijabetesu. U:Đorđević PB. Diabetes mellitus, inovacija znanja I-III, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Republička stručna komisija za šećernu bolest i Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KC Srbije,Beograd, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd;1996:114-9.
49. Đorđević P, Lalić N. Dijabetes melitus i kardiovaskularna oboljenja.U *Kardiologija*.Ur.Nedeljković S.D.P. za izdavačku i trgovinsku delatnost Beograd.III izdanje; 2000:1954-61.
50. Đorđević P.Koronarna bolest. U. *Interna medicina*. Ur.Manojlović D. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd; 2000: 1274-8.
51. Timmer JR, Ottenvanger JP, de Boer MJ, Boerrma E, Grines CL, Westerhout CM, Simes RJ, Granger CB, Zijlstra F. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus; results from Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis- 2 trial. *Arch Inter Med* 2007; 167: 1353- 1359.
52. Hlatky MA, Boothrozd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutane-

- ous coronary intervention for multivessel disease; a collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet* 2009; 373: 1190- 1197.
53. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Attana P, Picariello C, Gensini GF. The prognostic role of in-hospital peak glycemia in STEMI patient with and without diabetes. *Acta diabet* 2012; 45 (5): 379- 386.
 54. Đorđević-Radojković D. Prognostički značaj stres hiperglikemije u akutnom infarktu miokarda sa elevacijom ST segmenta. Subspecijalistički rad, Medicinski fakultet Niš 2013.
 55. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stable E, Feldman TE, van der Brand M, Bass EJ, van Dyck U, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting to severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961- 972.
 56. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 56: 234- 245.
 57. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, Esposito R, Sethi G, Sacks J, Henderson W, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcomes of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1555- 1566.
 58. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerović E, Salch N, Venetznos D, James S. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of „new-generation” drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012; 33: 606-613.
 59. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfons F, Hernandez-Antolin R, Goicolea J, Banelos C, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularisation in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005; 112: 2175- 2183.

60. Kereiakes DJ, Cutlip DE, Applegate RJ, Wang J, Yagub M, Sood P, Su X, Su G, Farhad N, Rizvi A, Simonton CA, Sudhir K, Stone GV. Outcomes in diabetic and nondiabetic patients treated with everolimus or paclitaxel-eluting stents: results from the SPIRIT IV clinical trial (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System). *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2084-2089.
61. Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Kaltoft A, Kelbaek H, Abildgard U, Villadsen A, Aaroe J, Thayssen P, Krusell LR, Christiansen EH, Botker HE, Kristensen SD, et al. Outcome of sirolimus-eluting versus zotarolimus-eluting coronary stent implantation in patients with and without diabetes mellitus (a SORT OUT III Substudy). *Am J Cardiol* 2011; 108: 1232-1237.
62. Damjanović RM, Pavlović M, Apostolović S, et al. Prevencija tromboze stenta. *Srce i krvni sudovi* 2014; 33 (2): 123-127.
63. Christensen KH, Grove EL, Wurtz M, Kristensen SD, Hvas AM. Reduced antiplatelet effect during 24 hours in patient with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 103-111.
64. Harper D, Gottlieb S, Graff E, et al. Effect of aspirin treatment on survival in non insulin diabetic dependent patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Group. *Am J Med* 1988; 105: 494-497.
65. Farhan S, Hocht T, Wojta J, Huber K. Diabetic specific aspect in antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease. *Minerva Med* 2010; 101 (4): 239-253.
66. Tomašević M, Beleslin B, Ostojić M, Nedeljković M, Stojković S, Stanković G, Vukčević V, Arandžević A, Orlić D, Aleksandrić S, Dobrić M, Dedović V, Živković M. „No reflow” fenomen u kliničkoj praksi. *Balneoclimatologia* 2011; 35 (1): 87- 93.
67. Brener SJ, Mehran R, Dressler O, Cristea E, Stone GW. Diabetes mellitus, myocardial reperfusion, and outcome in patient with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty (from HORIZONS AMI). *Am J Cardiol* 2012; 95 (11): 1375-1377.
68. Timmer JR, van der Horst IC, de Luca G, Ottervanqer JP, Horntje JC, de Boer MJ et al. Comparison of myocardial perfusion after successful primary coronary intervention in patients with ST- elevation myocardial infarction in patient with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 95 (11): 1375-7.

69. Sosnowski C, Janezko- Sosnowski E, Wozniak J, Jasinski B, Suminski A, Wiernikowski A et al. Primary coronary intervention in diabetic octogenarians with acute ST- segment elevation myocardial infarction. *Kardiol Pol* 2007; 65 (10): 1181-6.
70. Jensen LO, Maeng M, Thayssen P, Tilsted HH, Terkelsen CJ, Kaltoft A, Lassen JF, Hansen KN. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes after primary percutaneous intervention in patient with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012; 109 (5): 629-635.
71. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patient with severe unstable angina. *Circul* 1998; 98: 2370-6.
72. Saleh N, Svane B, Jensen J, Hansson LO, Nordin M, Tornvall P. Stent implantation, but not pathogen burden, is associated with plasma C-reactive protein and interleukin- 6 levels after percutaneous coronary intervention in patients with stable angina pectoris. *Am H J* 2005; 149: 876-82.
73. Huang G, Luo C, Gu X, Wu Z, Wanq Z, Du Z, Hu C, Tanq L. Mechanical strain induces expression of C- reactive protein in human blood vessels. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330 (1): 206-11.
74. Li JJ, Ren Y, Yeunq AC, Xu B, Ruan XM, Yuanq YJ, Chen JL, Gao RL. Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis. *Tex Heart Inst J* 2010; 37 (1): 49-57.
75. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2007; 115: e356- e75.
76. Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation* 2005; 111:2257-73.
77. Anwaruddin S, Topol EI. Inflammation status. In *Text book of interventional cardiology*, Ed. Topol E. 5th edition. Saunders, Philadelphia 2008; chapter 1: 3- 23.
78. Stone GW, Lansky AJ, Pockok SJ, Gersh BJ, Phil D, Dangas G, et al. Paclitaxel- eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2009; 360: 1946-59.

79. Douglas PS, Brennan M, Anstrom KJ, Sedrakyan A, Eisenstein EL, Haque G, et al. Clinical effectiveness of coronary stents in elderly persons. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1629- 41.
80. Kang WC, Ahn TH, Moon CI, Han SH, Shin EK, Kim JS, et al. Comparison of inflammatory markers and angiographic outcomes after implantation of sirolimus and paclitaxel-eluting stents. *Heart* 2003; 89: 218- 24.
81. Bennet RM. In stent stenosis: Pathology and implications for the development of drug-eluting stents. *Heart* 2003; 89: 218-24.
82. Meuwisien M, Piek JJ, van der Wal AC, Chamuleau AJ, Koch KT, Teeling P, van der Loos CM, Tijssen GP, Becker AE. Recurrent unstable angina after directional coronary atherectomy is related to the extent of initial coronary plaque inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1271-76.
83. Kereiakes DJ, Gubrel PA. Peri-procedural platelet function and platelet inhibition in percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 1: 111- 21.
84. Welt FGP, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1769- 76.
85. Toutouzas K, Colombo A, Stefanidis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur H J* 2004; 25: 1679- 87.
86. Farb A, Wener DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictor of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002; 105: 2974- 80.
87. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, Percoco D, Tognazzo S, Cicchitelli G, et al. Value of platelet reactivity in predicting response to treatment and clinical outcome in patients undergoing primary coronary intervention insights into the STRATEGY Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2178- 85.
88. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van der Brand MJ, Boersma E, Zeiher A, Simoons ML, for the CAPTURE study investigators. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348: 1104- 11.
89. Salazar J, Martinez MS, Chavez- Castillo M, Nunez V, Anez R, Torres Y, et al. C- Reactive Protein: An In- Depth Look Into Structure, Function, and regulation. *Int Sch Res Notices* 2014; 15:doi: 10.1155/2014/653045

90. Libby P, Ridker P. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 33- 46.

91. Wu M, Gu X, Li Z, Zhou H, Lu G, Wu Z, Huang H, Tang L, Zeng J. C- Reactive Protein and inflammatory cytokines during Percutaneous Coronary Intervention. *J Vasc Res* 2016; 53: (1-2): 39-48.

92. Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*, 1930, 52: 561-571
 - a. <http://www.jem.org/cgi/reprint/52/4/561>

93. Abernethy TJ and Avery OT. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. I. Distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C polysaccharide of pneumococcus. *J Exp Med*, 1941, 73: 173-182
<http://www.jem.org/cgi/reprint/73/2/173>

94. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *Journal of Clinical Immunology* 2008; 28 (1): 1–13.

95. Bucova M, Bernadic M, Buckingham T. C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases. *Bratisl Lek Listy* 2008, 109: 333–340.

96. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111(12); 1805-12.

97. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Struct* 1999; 7(2): 169-77.

98. Ijima R, Byrne RA, Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Berger PB, et al. Preprocedural C-reactive protein levels and outcomes after percutaneous coronary interventions with and without abciximab: pooled analysis of four ISAR trials. *Heart* 2009; 95: 107-12.

99. Yusuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MP, Nasir K, et al. High- Sensitivity C- Reactive Protein and Cardiovascular Disease. A Resolute Belief or an Elusive Link? *J Am Coll Card* 2013; 65 (5): 398- 405.

100. Wu M, Gu X, Li X, Li Y, Zhou H, Lu G, Wu Z, Huang H, Tang L, Zeng J. C-reactive Protein and Inflammatory Cytokines during Percutaneous Coronary Intervention. *J Vasc Res* 2016; 53(1-2): 39-48.
101. Gottsauner-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz, Nikfardjam M, Stepan E, Wexberg P, et al. Plasma level of C-reactiv protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2000; 21(14): 1152-1158.
102. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, Tomai F, Pellegrino A, Chiariello L, Giofrè PA. Predictive value of C-reactiv protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol* 1998; 82(4): 515-518.
103. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Rumpold H, Ahmadi R, Sabeti S, Lang W, et al. Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery: association with 6-month in-stent restenosis. *Radiology* 2003; 227 (2): 516-521.
104. Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Dirschinger J, et al. Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting. *Am Heart J* 2005; 150 (2): 344-350.
105. Buffon A, Liuzzo G, Biassuci LM. Periprocedural serum level of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1512-1521.
106. Chan AV, Bhatt DL, Chew DP, Reginelli J, Schneider JP, Topol EJ, Ellis SG. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003; 107 (13): 1750-1756.
107. Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Dirschinger J, et al. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med* 2003 (9); 114: 715-722.
108. Zhou H, Li Y, Gu X, Zeng J, Li Y, Luo C, Ou B, Zhang Y, Wu Z, Tang L. Interleukin 6 augments mechanical strain induced C-reactive protein synthesis via the stretch-activated channel-nuclear factor κ B signal pathway. *Heart* 2013; 99(8): 570-578.
109. Huang G, Luo C, Gu X, Wu Z, Wanq Z, Du Z, Hu C, Tanq L. Mechanical strain induces expression of C-reactive protein in human blood vessels. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330 (1): 206- 11.

110. Marcucci R, Valente S, Gori AM, Chiostrì M, Paniccìa R, Giusti B, Cau V, Lazzeri C, Gensini GF, Abbate R. Global platelet hyperactivity and elevated C-reactive protein levels predict long term mortality in STEMI patients. *Thromb Res* 2104; 134(4): 884-888.
111. Kim D, Choi DH, Kim BB, Choi SW, Park KH, Song H. Prediction of Infarct Transmurality From C-Reactive Protein Level and Mean Platelet Volume in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: Comparison of the Predictive Values of Cardiac Enzymes. *J Clin Lab Anal* 2016; 30(6): 930-940.
112. Baumann S, Huseynov A, Koepp J, Jabbour C, Behnes M, Becher T, Renker M, Lang S, Borggreffe M, Lehmann R, Akin I. Comparison of Serum Uric Acid, Bilirubin, and C-Reactive Protein as Prognostic Biomarkers of In-Hospital MACE Between Women and Men With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology* 2016; 67(3): 272-280.
113. Shacham Y, Topilsky Y, Leshem-Rubinow E, Arbel Y, Ben Assa E, Keren G, Roth A, Steinvil A. Association between C-reactive protein level and echocardiography assessed left ventricular function in first ST-segment elevation myocardial infarction patients who underwent primary coronary intervention. *J Cardiol* 2014; 63(6): 402-408.
114. Correia LC, Vasconcelos I, Garcia G, Kalil F, Silva A, Oliveira R, Carvalhal M, Freitas C, Noya-Rabelo MM. Does C-reactive protein add prognostic value to GRACE score in acute coronary syndromes? *Arq Bras Cardiol* 2014; 102(5): 449-455.
115. Thiele JR, Zeller J, Bannasch H, Stork GB, Peter K, Eisenhardt SU. Targeting C-Reactive Protein in Inflammatory Disease by Preventing Conformational Changes. *Mediators Inflamm* 2015; doi.10.1155/2015/372432
116. Thiele JR, Habesberger J, Braiq D, Schmidt Y, Goerendt K, Maurer V, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy. *Circulation* 2014; 130 (1): 35- 50.
117. Shen BC, Lin YH, Lin CC, Lee AS, Chanq WC, Wu JH, Tsai JC, Lin S. Significance of the pH-induced conformational changes in the structure of C-reactive protein measured by dual polarization interferometry. *Biosens Bioelectron* 2010; 26 (2): 822- 7.

118. Eisenhardt SU, Habersberger J, Murphy A, Chen YC, Woollard KJ, Bassler N, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C- reactive protein on activated platelets localized in inflammation to atherosclerotic plaques. *Cir Res* 2009; 105 (2): 128- 37.
119. Eisenhardt SU, Thiele JR, Bannasch H, Stark GB, Peter K. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties. *Cell Cycle* 2009; 8 (23): 3885-92.
120. Ahreus J, Domeij H, Eisenhardt SU, Topcic D, Albrecht M, Leitver E, et al. Opposing effect of monomeric and pentameric c- reactive protein on endothelial progenitor cells. *Bas Res Cardiol* 2011; 106 (5): 879- 95.
121. Kaplan M, Tendler Y, Mahamid R, Shiner M, Aviram M, Hayek T. High glucose upregulates C- reactive protein production in macrophages. *Clin Chem* 2010; 56: 1036-8.
122. Kaplan M, Hamond Sh, Tendler Y, Meilin E, Lazarovitch A, Nitecki S, Hayek T. A significant correlation between C- reactive protein levels in blood monocytes derived macrophages versus content in carotid atherosclerotic lesion. *J Inflamm* 2014; 11: 7-15.
123. Kreutz RP, Owens J, Breall JA, Lu D, van der Lohe E, Bolad I, et al. C-reactive protein and fibrin clot strength measured by thromboelastography after coronary stenting. *Blood coagul Fibrin* 2013; 24 (3): 321-6.
124. Fordjour PA, Wang Y, Shi Y, Aqyemang K, Akinyi M, Zhanq Q, Fan G. Possible mechanism of C- reactive protein mediated acute myocardial infarction. *Eur J Pharmacol* 2015; 760: 72- 80.
125. Cominacini L, Pasini AF, Garbin U, Davoli A, Tosetti ML, Campagnola M, et al. Oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) binding to ox-LDL receptor-1 in endothelial cells induces the activation of NF-kappa B through an increased production of intracellular reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2000;28: 12633-12638.
126. Trifunović D, Stanković S, Marinković J, Banović M, Đukanović N, Vasović O, et al. Oxidized Low Density Lipoprotein and High Sensitive C-Reactive Protein in Non-Diabetic, Pre-Diabetic and Diabetic Patients in the Acute Phase of First Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Med Biochem* 2015; 34(2): 160-169.
127. Nakhjavani M, Khalilzadeh O, Khajeali L, Esteghamati A, Morteza A, Jamali A, et al. Serum oxidized-LDL is associated with diabetes duration independent of maintaining optimized levels of LDL-cholesterol. *Lipids* 2010;45: 321-327.

128. Danesh J, Lewingston S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005; 294: 1799-1809.
129. Kengne AP, Clernichov S, Stamatakis E, Hamer M, Balty GD. Fibrinogen and future cardiovascular disease in people with diabetes: a etiological associations and risk prediction using individual participant data from nine- community- based prospective cohort studies. *Diab Vasc Res: Official Journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease* 2013; 10 (2): 143-51.
130. Kavitha S, Sridhar MG, Satheesh S. Periprocedural plasma fibrinogen levels and coronary stent outcome. *Ind Heart J* 2015; 67 (5): 440-3.
131. Mahmud E, Ramsis M, Behnamfar O, Enright K, Huynh A, Kaushal K, et al. Effect of Serum Fibrinogen, Total Stent Length, and Type of Acute Coronary Syndrome on 6-Month Major Adverse Cardiovascular Events and Bleeding after Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2016; 117(10)1575-1581.
132. Wolberg AS. Primed to understanding fibrinogen in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(1): 4-6.
133. Kotbi S, Mjabber A, Chadli A, El Hammiri A, El Aziz S, Oukkache B, et al. Correlation between the plasma fibrinogen concentration and coronar heart disease severity in Moroccan patients with type 2 diabetes. Prospective study. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016; 77(5): 606-614.
134. Dudek D, Mielecki W, Wizimirski M, Rakomirski T, Driewierz A, Sorysz D, et al. Primary coronary angioplasty in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction and diabetes. *Kardiol Pol*. 2004; 61(9):232-41.
135. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al. for the GUSTO-1 Investigators. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 171-179.
136. Dabek J, Balys M, Majewski M, Gasior TZ. Diabetic Patients with an Acute Myocardial Infarction in Terms of Risk Factors and Comorbidities Management: Characteristics of the Highest-Risk Individuals. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25(4): 655-663.
137. Jensen LO, Maeng M, Thausen P, Tilsted HH, Terkelsen CJ, Kalfort A, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes following primary percutaneous coronary interven-

- tion in patients with ST- segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012; 109 (5): 629- 35.
138. Knudsen EC, Seljeflot I, Abdelnoor M, Eritsland J, Mangschau A, Arnesen H, Andersen GO. Abnormal glucose regulation in patients with acute ST-elevation myocardial infarction—a cohort study on 224 patients. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 30: 8-6.
139. Ertelt K, Brener SJ, Mehran R, Ben-Yehuda O, Mc Andrew T, Stone GW. Comparison of Outcomes and Prognosis of Patient With Versus Without Newly Diagnosed Diabetes Mellitus After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction (The HORIZONS-AMI Study). *Am J Cardiol* 2017; 119(12): 1917-23.
140. MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry, Meisenger C, Heier M, von Scheidt W, Kuch B. Admission C- reactive protein and short- as well as long- term mortality in diabetic versus non- diabetic patient with incident myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2010; 99 (12): 817- 23.
141. Anupkumar S, Viswanathan KS, Koshy AG, Gupta PN, Sivaprasad K. Is there a gender difference in outcome following primary PCI?—a retrospective study in a tertiary care centre in South India. *Indian Heart J.* 2013;65:S54.
142. Melberg T, Kindervaag B, Rosland J. Gender-specific ambulance priority and delays to primary percutaneous coronary intervention: a consequence of the patients' presentation or the management at the emergency medical communications center? *Am Heart J.* 2013;166(5):839-845.
143. Berger JS, Brown DL. Gender-age interaction in early mortality following primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006;98(9):1140-1143.
144. Birkemeyer RG, Schneider H, Rillig A, et al. Do gender differences in primary PCI mortality represent a different use of guideline adherent therapy [abstract]? *Eur Heart J.* 2013;34(suppl 1):404.
145. da Silva TP, de Carvalho Cantarelli JM, Jose Castello JH, et al. In-hospital outcomes of primary percutaneous coronary intervention in women. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2011;19(1):58-64.
146. De Luca G, Suryapranata H, Dambrink JH, et al. Sex-related differences in outcome after ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: data from the Zwolle Myocardial Infarction study. *Am Heart J.* 2004;148(5):852-856.

147. Ge J, Huang D, Li C, et al. Gender difference among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [abstract]. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73:S16.
148. Jackson EA, Moscucci M, Smith DE, et al. The association of sex with outcomes among patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in the contemporary era: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). *Am Heart J.* 2011;161(1):106-112.
149. Kunadian V, Qiu W, Bawamia B, Veerasamy M, Jamieson S, Zaman A. Gender comparisons in cardiogenic shock during ST elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013;112(5):636-641.
150. Vakili BA, Kaplan RC, Brown DL. Sex-based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation.* 2001;104(25):3034-3038.
151. Calippe VDE, Laffargue M, Laurell H, Rana-Poussine V, Pipy B, Guery JC, et al. Chronic estradiol administration in vivo promotes the proinflammatory response of macrophages to TLR4 activation: involvement of the phosphatidylinositol 3/kinase pathway. *J Immunol* 2008; 180: 7980-88.
152. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signaling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 499-511.
153. Ghisletti S, Meda C, Maggi A, Vegeto E. 17 β -estradiol inhibits inflammatory gene expression by controlling NF- κ B intracellular localization. *Mol Cell Biol* 2005;25: 2957-2968.
154. Roved J, Westerdahl H, Hasselquist D. Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Horm Behav* 2017; 88: 95-105.
155. Kohen F. Menopause is associated with a significant increase in blood monocyte number and a selective decrease in the expression of estrogen receptors in human peripheral monocytes. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34: 363-69.
156. Chiang K, Parthasarathy S, Santanam N. Estrogen, neutrophils and oxidation. *Life Sci* 2004; 75: 2425-2438.
157. Zandecki L, Sadowski M, Janion M, Gierlotka M, Gasior M, Polonski L. Trends in sex differences in clinical characteristics, treatment strategies, and mortality in patients with

- ST-elevation myocardial infarction in Poland from 2005 to 2011. *Coron artery Dis* 2017;[abstract] doi: 10.1097/MCA.504.
158. Manzo-Silberman S. ST segment elevation myocardial infarction in 1 women. *Ann Cardiol Angieiol* 2016; 65(6):385-389.
159. Benamer H, Bataille S, Tafflet M, Jabre P, Dupas F, Laborne FX, Lapostolle F, Lefort H, Juliard JM, Letarnec JY, Lamhaut L, Lebaill G, Boche T, Loyeau A, Caussin C, Mapouata M, Karam N, Jouven X, Spaulding C, Lambert Y. Longer pre-hospital delays and higher mortality in women with STEMI: the e-MUST Registry. *EuroIntervention* 2016 Aug 5;12(5):e542-9.
160. Goldstein JM, Holsen L, Huang G, Hammond BD, Jammes-Todd T, Cherkerzian S, Hale TM, Handa RJ. Prenatal stress-immune programming of sex differences in comorbidity of depression and obesity/metabolic syndrome. *Dialogues Clin Neurosci* 2016; 18(4):426-36.
161. Landman GW, Kleefstra N, Groenier KH, Bakker SJ, Groeneveld GH, Bilo HJ, van Hateren KJ. Inflammation biomarkers and mortality prediction in patients with type 2 diabetes (ZODIAC-27). *Atherosclerosis*. 2016;250:46–51.
162. Kengne AP, Batty GD, Hamer M, Stamatakis E, Czernichow S. Association of C-reactive protein with cardiovascular disease mortality according to diabetes status: pooled analyses of 25,979 participants from four U.K. prospective cohort studies. *Diabetes Care*. 2012;35:396–403.
163. Sobel BE, Hardison RM, Genuth S, Brooks MM, McBane RD III, Schneider DJ, Pratley RE, Huber K, Wolk R, Krishnaswami A, Frye RL; BARI 2D Investigators . Profibrinolytic, antithrombotic, and antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation*. 2011;124:695–703.
164. Bruno G, Fornengo P, Novelli G, Panero F, Perotto M, Segre O, Zucco C, Deambrogio P, Bargero G, Perin PC. C-reactive protein and 5-year survival in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes*. 2009;58:926–933.
165. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Rönnemaa T. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2006;29:329–333.

- 166.Schulze MB, Rimm EB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:889–894.
- 167.Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes*. 2002;51:1157–1165.
- 168.Soedamah-Muthu SS, Livingstone SJ, Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Hitman GA, Neil HA, Bao W, DeMicco DA, Preston GM, Fuller JH, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Durrington PN, Colhoun HM; CARDS Investigators . Effect of atorvastatin on C-reactive protein and benefits for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: analyses from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Trial. *Diabetologia*. 2015;58:1494–1502.
- 169.Koska J, Saremi A, Bahn G, Yamashita S, Reaven PD; Veterans Affairs Diabetes Trial Investigators . The effect of intensive glucose lowering on lipoprotein particle profiles and inflammatory markers in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care*. 2013;36:2408–2414.
- 170.Schöttker B, Herder C, Rothenbacher D, Roden M, Kolb H, Müller H, Brenner H. Proinflammatory cytokines, adiponectin, and increased risk of primary cardiovascular events in diabetic patients with or without renal dysfunction: results from the ESTHER study. *Diabetes Care*. 2013;36:1703–1711.
- 171.Best LG, Zhang Y, Lee ET, Yeh JL, Cowan L, Palmieri V, Roman M, Devereux RB, Fabsitz RR, Tracy RP, Robbins D, Davidson M, Ahmed A, Howard BV. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2005;112:1289–1295.
- 172.Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Yudkin JS, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:3071–3078.
- 173.Cardoso CRL, Leite NC, Salles GF. Prognostic Importance of C-Reactive Protein in High Cardiovascular Risk Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(11): doi:10.1161/JAHA.116.004554

174. C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC), Wensley F, Gao P, Burgess S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Shah T, et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2011; 342: d548.
175. Heo JM, Park JH, Kim JH, You SH, Kim JS, Ahn CM, Hong SJ, Shin KH, Lim DS. Comparison of inflammatory markers between diabetic and nondiabetic ST segment elevation myocardial infarction. *J Cardiol* 2012; 60 (3): 204-9.
176. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patient with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295 (14): 1681-7.
177. Terlecki M, Bednarek A, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Bryniarski L. Acute hyperglycemia and inflammation in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Kardiol Pol* 2013; 71 (3): 260-7.
178. Okouchi M, Okayama N, Aw TY. Hyperglycemia potentiates carbonyl stress-induced apoptosis in naïve PC-12 cells: relationship to cellular redox and activator protease factor-1 expression. *Curr Neurovasc Res* 2005; 2(5): 375-86.
179. Zhang W, Zhao S, Li Y, Peng G, Han P. Acute blood glucose fluctuation induces myocardial apoptosis through oxidative stress and nuclear factor κ B-activation. *Cardiology* 2013; 124(1): 11-7.
180. Wu N, Shen H, Liu H, Wang Y, Bai Y, Han P. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression in vivo. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15(1):109-24.
181. Li W, Maloney RE, Aw TY. High glucose, glucose fluctuation and carbonyl stress enhance brain microvascular endothelial barrier dysfunction: Implications for diabetic cerebral microvasculature. *Redox Biol* 2015; 5: 80-90.
182. Wu N, Shen H, Wang Y, He B, Zhang Y, Bai Y, Du R, Han P. Role of the PKC β II/JNK signaling pathway in acute glucose fluctuation-induced apoptosis of rat vascular endothelial cells. *Acta Diabetol* 2017; [abstract] doi: 10.1007/s00592-017-0999-5.
183. Santilli F, Lapenna D, La Barba S, Davì G. Oxidative stress-related mechanisms affecting response to aspirin in diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med*. 2015;80:101–110.

- 184.Soma P, Swanepoel AC, du Plooy JN, Mqoco T, Pretorius E. Flow cytometric analysis of platelets type 2 diabetes mellitus reveals “angry” platelets. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:52. doi: 10.1186/s12933-016-0373-x
- 185.Soma P, Pretorius E. Interplay between ultrastructural findings and atherothrombotic complications in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:96. doi: 10.1186/s12933-015-0261-9.
- 186.Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(1):85–89.
- 187.Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291(14):1730–1737.
- 188.Goldstein BJ, Scalia RG, Ma XL. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(1):27–35.
- 189.Wang Y, Wang X, Jasmin JF, Lau WB, Li R, Yuan Y, Yi W, Chuprun K, Lisanti MP, Koch WJ, Gao E, Ma XL. Essential role of caveolin-3 in adiponectin signalsome formation and adiponectin cardioprotection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(4):934–942.
- 190.Shimano M, Ouchi N, Shibata R, Ohashi K, Pimentel DR, Murohara T, Walsh K. Adiponectin deficiency exacerbates cardiac dysfunction following pressure overload through disruption of an AMPK-dependent angiogenic response. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;4(49):210–220.
- 191.Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, Li S, Christopher TA, Lopez BL, Koch W, Chan L, Goldstein BJ, Ma XL. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation*. 2007;115(11):1408–1416.
- 192.Shibata R, Numaguchi Y, Matsushita K, Sone T, Kubota R, Ohashi T, Ishii M, Kihara S, Walsh K, Ouchi N, Murohara T. Usefulness of adiponectin to predict myocardial salvage following successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101(12):1712–1715.
- 193.Kondo K, Shibata R, Unno K, Shimano M, Ishii M, Tetsutaro K, Shintani S, Walsh K, Ouchi N, Murohara T. Impact of a single intracoronary administration of adiponectin on

- myocardial ischemia/reperfusion injury in a pig model. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(2):166–173.
194. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, Funahashi T, Ouchi N, Walsh K. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med.* 2005;11(10):1096–1103.
195. Wang W, Lau WB, Wang Y, Ma X, Li R. Reduction of CTRP9, a novel anti-platelet adipokine, contributes to abnormal platelet activity in diabetic animals. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:6. doi: 10.1186/s12933-015-0321-1.
196. Russo I, Femminò S, Barale C, Cavalot F, Tullio F, Penna C, et al. Platelets from poorly controlled type 2 diabetes subjects show an impaired ability to protect against the cardiac ischaemia/reperfusion injury. *Abstr. 52nd EASD Annu. Meet. Munich: Diabetologia; 2016*
197. Christensen KH, Grove EL, Wurtz M, Kristensen SD, Hvas AM. Reduced antiplatelet effect of aspirin during 24 hours in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Platelets.* 2015;26(3):230–235.
198. Shlomai G, Haran-Appel T, Sella T, Grossman Y, Hauscher H, Rosenberg N, et al. High-risk type 2 diabetes mellitus patient, without prior ischemia event, have normal blood platelet functionality profiles: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2015; doi 10.1186/s12933-015-0242.
199. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blinzt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(12): 919-33.
200. Cubero-Gómez JM, Acosta Martínez J, Mendias Benitez C, Diaz De La Liera LS, Fernández-Quero M, Guisado Rascoa A, et al. VERify Now in Diabetes high-on-treatment platelet reactivity: a pharmacodynamics study on switching from clopidogrel to prasugrel. *Acta Cardiol* 2015; 76(6): 728-34.
201. Verdoia M, Sartori Ch, Pergolini P, Nardin M, Rolla R, Barbieri L, et al. Prevalence and predictors of high-on treatment platelet reactivity with ticagrelor in ACS patients undergoing stent implantation. *Vascul Pharmac* 2016; 77: 8-18.
202. Warner TD, Nylander S, Whitting C. Antiplatelet therapy: cyclo-oxygenase inhibition and the use of aspirin with particular regard to dual anti-platelet therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72(4): 619-33.

203. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramirez S, Costa MA, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, et al. Insulin Therapy Is Associated With Platelet Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Dual Antiplatelet Treatment. *J Am Coll Card* 2006; 48(2): 298-305.
204. Mittendorfer B. Insulin resistance: sex matters. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 367-72.
205. Colwell JA, Halushka PV, Sarji K, Levin J, Sagel J, Nair RM. Altered platelet function in diabetes mellitus. *Diabetes* 1976; 25(2 suppl): 826-31.
206. Park HJ, Seo SM, Shin WS, Kim HY, Choi YS, Koh YS, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products is associated with in-stent restenosis in patients with type 2 diabetes with drug-eluting coronary stents. *Coron Artery Dis* 2011; 22(1): 12-7.
207. Jensen LJ, Flyvbjerg A, Bjerre M. Soluble Receptor for Advanced Glycation End Product: A Biomarker for Acute Coronary Syndrome. *Biomed Res Int* 2015; doi: 10.1155/2015/815942
208. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114(6):597–605.
209. Ha CH, Kim S, Chung J, An SH, Park S, Choi D, Kwon K. Inhibitory effect of soluble RAGE in disturbed flow-induced atherogenesis. *International Journal of Molecular Medicine*. 2013;32(2):373–380.
210. Jensen LJ, Munk K, Flyvbjerg A, Botker HE, Bjerre M. Soluble receptor of advanced glycation end-products in patients with acute myocardial infarction treated with remote ischaemic conditioning. *Clinical Laboratory*. 2015;61(3-4):323–328.
211. Jensen L, Lindberg S, Hoffmann S, Iversen HZ, Pedersen HS, Moqelvanq R, et al. Dynamic changes in sRAGE levels and relationship with cardiac function in STEMI patients. *Clinical Biochemistry*. 2015;48(4-5):297–301.
212. Park HJ, Baek JY, Shin WS, Kim DB, Janq SW, Shin DI, et al. Soluble receptor of advanced glycated endproducts is associated with plaque vulnerability in patients with acute myocardial infarction. *Circulation Journal*. 2011;75(7):1685–1690.
213. Jensen LJ, Munk K, Flyvbjerg A, Botker HE, Bjerre M. Soluble receptor of advanced glycation end-products in patients with acute myocardial infarction treated with remote ischaemic conditioning. *Clinical Laboratory*. 2015;61(3-4):323–328.

214. Kraakman MJ, Lee MK, Al-Sharea A, Dragoljević D, Barrett TJ, Montenont E, et al. Neutrophil-derived S100 calcium-binding protein A8/A9 promote reticulated thrombocytosis and atherogenesis in diabetes. *J Clin Invest* 2017; 127(6): 2133-47.
215. Marcucci R, Grifoni E, Giusti B. On-treatment platelet reactivity: State of the art and perspectives. *Vascul Pharmacol* 2016; 77: 8-18.
216. Fejes Z, Póliska S, Czimmerer Z, Káplár M, Penyige A, Gál Szabó G, et al. Hyperglycemia suppresses microRNA expression in platelets to increase P2Y12 and SELP levels in type 2 diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 2017; 117(3): 529-542.
217. Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, Shestakova MV. MiRNA in the diagnosis of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Ter Arkh* 2016; 88(10): 87-92.
218. Franczyk A, Moleda P, Safranow K, Pieckota W, Majkowska L. Increased Concentration of C- Reactive Protein in Obese Patients with Type 2 Diabetes is Associated with Obesity and Presence of Diabetes but not with Macrovascular and Microvascular Complications or Glycemic control. *Inflamm* 2014; 37: doi: 10.1007/s10-753-013-9746-4.
219. Nordstrom P, Pedersen NL, Gustafson Y, Micksaelsson K, Nordstrom A. Risk of Myocardial Infarction, Death, and Diabetes in Identical Twin Pairs With Different Body Mass Indexes. *JAMA, Int Med* 2016; doi: 10.1001/jamainternmed2016.4104.
220. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani U, Manson JE, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physician. *Circulation* 1997; 95(5): 1132-7.
221. Liu X, Suyuki H, Sethi R, Tappia PS, Takeda N, Dhalla NS. Blockade of the renin-angiotensin system attenuates sarcolemma and sarcoplasmic reticulum remodeling in chronic diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084(1): 141-54.
222. Pollock DM, Pollock JS. Evidence for endothelin involvement in the response to high salt. *Am J Physiol* 2001; 281(1): F144-50.
223. Chen S, Khan ZA, Karmazyn M, Chakrabarti S. Role of endothelin-1, sodium hydrogen exchanger-1 and mitogen activated protein kinase (MAPK) activation in glucose-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(5): 356-67.
224. Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia* 2016; 59(6): 1075-88.

225. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alteration in heart failure, ischemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol* 2014; 171(8): 2080-90.
226. Barger PM, Kelly DP. Fatty acid utilization in the hypertrophied and failing heart: molecular regulatory mechanism. *Am J Med Sci* 1999; 318(1): 36-42.
227. Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J, Itoi T, Schonekess BO. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1213(3): 263-76
228. Ahmed W, Ziouzenkova O, Brown J, Devchand P, Francis S, Kadakia M, et al. PPARs and their metabolic modulation: new mechanisms for transcriptional regulation? *J Intern Med* 2007; 262(2): 184-98.
229. Carvajal K, Moreno-Sánchez R. Heart metabolic disturbances in cardiovascular diseases. *Arch Med Res* 2003; 34(2): 89-99.
230. De Luca G, Parodi G, Sciagra R, Bellandi B, Vergara R, Migliorini A, Valenti R, Antonucci D. Effect of diabetes on scintigraphic infarct size in STEMI patients undergoing primary angioplasty. *Diab Metab Res Rev* 2015; 31 (3): 322-8.
231. De Geare VS, Boura JA, Grines LL, O'Neil WW, Grines CL. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous intervention. *Am J Cardiol* 2001; 87 (9): 1035-38.
232. Kim Z, Shin MS, Kim ZS, Kang WC, Kim BR, Moon J, Chung WJ, Ahn TH, Shin EK. The impact of diabetes duration on left ventricular diastolic function and cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2012; 88(1038): 189-93.
233. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus Available Therapies. *Am J Med* 2017; 130(6S): S4-S17.
234. Dinh W, Futh R, Lankisch M, Bansemir L, Nickl W, Scheffold T, and al. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subject with Type 2 Diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography. *Diabet Med* 2011; 28(3): 311-8.

235. Ofstad AP, Johansen OE, Gullestad L, Beirkeland KI, Orvik E, Fagerland MW, et al. Neutral impact on systolic and diastolic cardiac function of 2 years of intensified multi-intervention on type 2 diabetes: The randomized controlled Ascer and Baerum Cardiovascular Diabetes (ABCD) study. *Am Heart J* 2014; 168 (3): 280- 8.
236. Aquilar D. Heart failure and diabetes: Time to pay attention. *Am Heart J* 2011; 162 (5): 795- 7.
237. Oral EA. Closing the knowledge gap on cardiovascular disease in type 2 diabetes: the EMPA-REG OUTCOME trial and beyond. *Drugs Context* 2016; doi: 10.7573/dic.212299
238. Pham SV, Chilton RJ. EMPA-REG OUTCOME: The Cardiologist's Point of View. *Am J Cardiol* 2017; 120(1S): S53-S58.
239. Bansilal S, Farkouh M, Hueb Wh, Ogdie M, Daugas G, Lansky AJ, et al. The Future RE-vascularisation Evaluation in patients with Diabetes Mellitus: Optimal management of Multivessel Disease (FREEDOM) trial: Clinical and angiographic profile at study entry. *Am Heart J* 2012; 164 (4): 591-9.
240. Sara JD, Lerman A. Reply: Low Incidence of Diabetes Mellitus in Coronary Microvascular Dysfunction: An Intriguing Association. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9 (4): doi: 10.1016/j.jcin.2015.12.005
241. Lima EG, Hueb W, Garcia RMR. Impact of diabetes on 10-year outcomes of patients with multivessels coronary artery disease in the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II (MASS II) trial. *Am Hear J* 2013; 166 (2): 250-7.
242. Brener SJ, Mehran R, Dressler O, Cristea E, Stone GW. Diabetes mellitus, myocardial reperfusion, and outcome in patient with acute ST- elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty (from HORIZONS AMI). *Am J Cardiol* 2005; 95 (11): 1375- 7.

10. BIOGRAFIJA

Rođen 1965. godine u selu Ždala u Hrvatskoj, gde je njegov otac bio na službi. Osnovnu školu završio u Peći i Leskovcu, a gimnaziju Svetozar Marković u Nišu. Diplomirao na Medicinskom fakultetu u Nišu 1990. godine sa prosečnom ocenom 9,00. U toku studija učestvovao u dva projekta, od kojih je jedan bio međunarodni i prekinut je zbog sankcija uvedenih bivšoj Jugoslaviji. Organizovao i rukovodio istraživačkim medicinskim akcijama u vezi endemske gušavosti.

Postavljen na mesto načelnika sanitetske službe i komandanta ambulante u Garnizonu Prokuplje 1991. godine. Specijalizaciju iz oblasti interne medicine završio u Vojnomedicinskoj akademiji Beograd 1998. godine. Od 1998. do 2013. godine radi u Centru za medicinsko-psihološku obradu regruta i Vojnoj bolnici u Nišu na mestu interniste u opštem odseku, a zatim i načelnika funkcionalne kardiološke dijagnostike. Od 2013. godine radi u Klinici za urgentnu internu medicinu u Beogradu na mestu urgentnog kardiologa. Subspecijalistički ispit iz kardiologije položio 2015. godine. Učesnik tri mirovne misije u Africi kao lekar internista i komandant bolnice u Bangiju, glavnom gradu Centralnoafričke Republike.

Član Evropskog udruženja za srčanu insuficijenciju, Srpskog kardiološkog društva, Udruženja koronarnih jedinica Srbije, međunarodne komisije "Partnerstva za mir" u sklopu NATO saveza za donošenje pravilnika i planiranje vojno-zdravstvenog zbrinjavanja u združenim međunarodnim operacijama. Oženjen, otac jednog deteta.