

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Danijela Trifunović

**KLINIČKI, PROCEDURALNI I METABOLIČKO-
INFLAMATORNI PREDIKTORI FUNKCIJE KORONARNE
MIKROCIRKULACIJE INFARKTNE REGIJE NAKON
PRIMARNE PERKUTANE KORONARNE INTERVENCIJE**

doktorska disertacija

Beograd 2014. god.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Danijela Trifunović

**CLINICAL, PROCEDURAL AND METABOLIC
INFLAMMATORY PREDICTORS OF CORONARY
MICROCIRCULATION IN INFARCT REGION
AFTER PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY
INTERVENTION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014.

MENTOR:

Akademik prof dr Miodrag Ostojić, profesor emeritus
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Bosiljka Vujisić-Tešić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
2. Akademik prof. dr Nebojša Lalić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
3. Prof. dr Mihajlo Zdravković, profesor u penziji, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

DATUM ODBRANE: _____

Zahvalnost za izradu doktorske teze dugujem:

Akademiku prof dr Miodragu Ostojiću, mom mentoru, koji mi je dao podršku u odlučujućim trenucima mog profesionalnog života, a svojom energijom, entuzijazmom i ličnim primerom bio inspiracija kako postići vrhunske profesionalne rezultate.

Profesorki Bosiljki Vujisić-Tešić, mom učitelju kliničke i životne mudrosti i ehokardiografskih veština, koje je imala razumevanja za sva moja angažovanja u izradi ove teze i pružala mi stalnu podršku.

Profesoru Milanu Petroviću, mom neposrednom šefu, koji mi je ličnim primerom pokazao kako treba izgraditi požrtvovan odnos prema poslu zasnovan na praktičnom i racionalom pristupu.

Profesorki dr Nadi Majkić-Singh i dr Sanji Stanković koje su mi vrhunskim profesionalizmom pomogle da se obimna biohemijska ispitivanja u okviru ove teze sprovedu na najbolji način.

Svojom kolegama, dr Mariji Boričić- Kostić, dr Gordani Draganić, dr Olgici Petrović, dr Mirjani Tomić-Dragović na kolegijalnoj podršci i razumevanju koju su mi pružile pri izradi ove teze.

Profesorki Jeleni Stepanović koja me je svojom dobrotom i intelektulanom širinom inspirisala i podržala da nikad ne posustanem.

Svojim medicinskim sestrama iz Kabineta za ehokardiografiju, Klinike za kardiologiju KCS, zahvalna sam na pomoći i prijateljskoj podršci koju su mi pružale da završim ovaj veliki posao.

Svojim kolegama iz sale za kateterizaciju i koronarne jedinice na timskom radu.

Svojoj porodici, koja mi je pružila neizmernu i bezgraničnu ljubav i podršku u svakom smislu, bez koje ova disertacija ne bi ugledala svetlost dana. Tezu posvećujem mojim sinovima Aleksandru i Andreju.

SADRŽAJ

| | | |
|--------------------|--|----------|
| Poglavlje 1 | UVOD | 1 |
| 1.1. | <i>Ishemijska bolest srca: uspešnost dosadašnjeg lečenja</i> | 1 |
| 1.2. | <i>Savremena terapija akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta</i> | 2 |
| 1.3. | <i>Značaj oporavka koronarne mikrocirkulacije posle pPKI</i> | 3 |
| 1.4. | <i>Funkcionalna anatomija i kontrola koronarne mikrocirkulacije</i> | 4 |
| 1.5. | <i>Mehanizmi oštećenja koronarne mikrocirkulacije kod STEMI bolesnika nakon pPKI</i> | 6 |
| 1.6. | <i>Metode koje se koriste u proceni koronarne mikrocirkulatorne funkcije</i> | 10 |
| 1.7. | <i>Ispitivanje rezerve koronarnog protoka (RKP)</i> | 11 |
| 1.7.1. | <i>Značaj RKP u ispitivanju koronarne anatomije i funkcije</i> | 12 |
| 1.7.2. | <i>Klinički značaj RKP nakon pPKI</i> | 12 |
| 1.8. | <i>Konvencionalni riziko-faktori aterogeneze i koronarna mikrocirkulacija posle pPKI</i> | 13 |
| 1.9. | <i>Metabolički sindrom (MetS)</i> | 14 |
| 1.9.1. | <i>Komponente MetS : postojeće definicije i kriterijumi za postavljanje dijagnoze</i> | 15 |
| 1.9.2. | <i>Učestalost MetS</i> | 17 |
| 1.9.3. | <i>Insulinska rezistencija i MetS</i> | 17 |
| 1.9.4. | <i>Akutna insulinska rezistencija: stvarnost ili fikcija</i> | 18 |
| 1.10. | <i>Oksidativni stres</i> | 20 |
| 1.10.1. | <i>Biomarkeri oksidativnog stresa</i> | 21 |
| 1.10.2. | <i>oxLDL: marker oksidativnog stresa i endotelne disfunkcije</i> | 22 |
| 1.11. | <i>Vaskularna inflamacija</i> | 23 |
| 1.11.1. | <i>Dislipidemija i vaskularna inflamacija</i> | 24 |
| 1.11.2. | <i>Dijabetes i vaskularna inflamacija</i> | 24 |
| 1.11.3. | <i>Gojaznost i vaskularna inflamacija</i> | 25 |
| 1.11.4. | <i>Hipertenzija i vaskularna inflamacija</i> | 25 |
| 1.11.5. | <i>Vaskularna inflamacija i koronarna mikrovaskularna disfunkcija</i> | 26 |
| 1.11.6. | <i>Vaskularna inflamacija u akutnom koronarnom sindromu</i> | 26 |
| 1.11.7. | <i>hsCRP kao marker vaskularne inflamacije u akutnom koronarnom sindromu</i> | 27 |
| 1.12. | <i>Adiponektin: anti-inflamatorni, vaskulo- i kardioprotektivni faktor</i> | 29 |
| 1.12.1. | <i>Adiponektin: struktura i metabolička dejstva</i> | 29 |
| 1.12.2. | <i>Delovanje adiponektina na ćelije zida krvnog suda</i> | 31 |
| 1.12.3. | <i>Adiponektinski receptori i prenos adiponektinskog signala</i> | 31 |
| 1.13. | <i>Adiponektin i bolesti</i> | 34 |
| 1.13.1. | <i>Adiponektin i metabolički poremećaji</i> | 34 |
| 1.13.2. | <i>Adiponektin i hipertenzija</i> | 34 |
| 1.13.3. | <i>Adiponektin i koronarna bolest</i> | 35 |
| 1.13.4. | <i>Adiponektin i koronarna mikrocirkulacija</i> | 35 |
| 1.13.5. | <i>Adiponektin i srčana slabost</i> | 36 |

| | |
|---|-----|
| 1.13.6. Adiponektin, akutni koronarni sindrom i reperfuziona ozleda | 36 |
| Poglavlje 2 CILJEVI | 39 |
| Poglavlje 3 METODE | 41 |
| 3.1. Dizajn studije..... | 41 |
| 3.2. Populacija ispitanika..... | 41 |
| 3.3. Etički aspekti ispitivanja..... | 42 |
| 3.4. Primarna perkutana koronarna intervencija (pPKI) i analiza angiografskih parametara..... | 42 |
| 3.5. Medikamentna terapija..... | 43 |
| 3.6. Anamnestički podaci | 44 |
| 3.7. Antropološka merenja..... | 44 |
| 3.8. Kardiološko ispitivanje..... | 44 |
| 3.8.1. Osnovni kardiološki pregled..... | 44 |
| 3.8.2. EKG analiza..... | 45 |
| 3.8.3. Ehokardiografski pregled..... | 45 |
| 3.8.3.1. Procena sistolne funkcije leve komore..... | 46 |
| 3.8.3.2. Procena dijastolne funkcije leve komore | 46 |
| 3.8.3.3. Određivanje indeksa miokardnog učinka (Myocardial Performance Index; MPI)..... | 48 |
| 3.8.3.4. Određivanje rezerve koronarnog protka (RKP)..... | 49 |
| 3.8.3.5. Test vijabilnosti..... | 52 |
| 3.9. Laboratorijske analize | 52 |
| 3.9.1. Laboratorijske metode korišćene u određivanju analiziranih parametara.... | 53 |
| 3.10. Postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma (MetS)..... | 54 |
| 3.11. Statistička obrada dobijenih podataka | 55 |
| 3.11.1. Veličina ispitivanog uzorka..... | 55 |
| 3.11.2. Metode deskriptivne i analitičke statistike..... | 55 |
| Poglavlje 4 REZULTATI | 57. |
| 4.1. Populacija ispitanika | 57 |
| 4.2. Osnovne demografske karakteristike bolesnika | 57 |
| 4.3. Učestalost smanjene RKP posle pPKI i podela bolesnika u grupe..... | 58 |
| 4.4. Kliničke karakteristike bolesnika..... | 59 |
| 4.5. Učestalost metaboličkog sindroma i njegovih komponenti u ispitivanih bolesnika..... | 60 |
| 4.6. Angiografske i proceduralne karakteristike bolesnika..... | 61 |
| 4.7. Elektrokardiografski nalaz kod bolesnika pre i posle pPKI | 62 |
| 4.8. Rezultati laboratorijskih analiza | 63 |
| 4.9. Koncentracije adiponektina i nekih markera inflamacije i oksidativnog stresa pri prijemu i u prvoj nedelji nakon pPKI | 68 |
| 4.10. Rezerva koronarnog protoka, metabolički sindrom i insulinska rezistencija..... | 71 |
| 4.11. Metaboličko-inflamatorni markeri, lipidni profil i markeri srčanog popuštanja prema prisustvu metaboličkog sindroma..... | 72 |
| 4.12. Korelacije adiponektina sa kliničkim i biohemijskim parametrima..... | 75 |

| | |
|--|-----------|
| 4.13. Korelacije ox LDL sa kliničkim i biohemijskim parametrima..... | 76 |
| 4.14. Korelacija hs-CRP sa kliničkim i biohemijskim parametrima..... | 78 |
| 4. 15. Dinamika promena lipidnog profila kod STEMI bolesnika lečenih pPKI..... | 79 |
| 4. 16. Ehokardiografski nalaz nakon pPKI..... | 81 |
| 4.16.1. Korelacija ehokardiografskih parametara sa RKP sedmog dana nakon pPKI..... | 85 |
| 4. 16. 2. Vijabilnost miokarda leve komore i rezerva koronarnog protoka..... | 86 |
| 4. 17. Analiza kliničkih i biohemijskih prediktora smanjene RKP | 88 |
| 4. 17.1. Analiza kliničkih prediktora smanjene RKP..... | 88 |
| 4. 17.2. Analiza biohemijskih prediktora smanjene rezerve koronarnog protoka..... | 88 |
| 4. 18. Multivarijantni modeli predikcije smanjene rezerve koronarnog protoka | 90 |
| 4.18.1. Model A („biohemijski“) | 90 |
| 4.18.2. Model B („celokupni“) | 91 |
| 4.18.3. Model C („metaboličko-inflamatorni“) | 91 |
| 4.18.4. Model D („prijemni“) | 91 |
| 4.18.5. Model F („ehokardiografski“) | 92 |
| 4. 19. Korelacija RKP sa biohemijskim parametrima..... | 93 |
| 4. 20. ROC analiza prediktora smanjene RKP..... | 94 |
| Poglavlje 5 DISKUSIJA..... | 96 |
| 5. 1. Koronarna mikrocirkulacija nakon pPKI..... | 96 |
| 5.2. Učestalost smanjene funkcije koronarne mikrocirkulacije nakon pPKI procenjene ehokardiografskim merenjen RKP | 97 |
| 5.3. Drugi pokazatelji postinfarktne reperfuzije nakon pPKI..... | 97 |
| 5.3.1. Odnos angiografskih i proceduralnih parametara sa RKP | 97 |
| 5.3.2. Odnos elektrokardiografskih pokazatelja miokardne reperfuzije i RKP | 99 |
| 5. 4. Klinički prediktori oporavka koronarne mikrocirkulacije | 99 |
| 5.4.1. Odnos Kilip klase na prijemu i RKP nakon pPKI..... | 100 |
| 5.4.2. Metabolički sindrom i RKP nakon pPKI..... | 100 |
| 5.4.3. Dijabetes i RKP nakon pPKI..... | 102 |
| 5.5. Biohemijski prediktori oporavka koronarne mikrocirkulacije | 103 |
| 5.5.1. Parametri glikometaboličkog stanja kod STEMI bolesnika i RKP..... | 103 |
| 5.5.1.1. Glikemija na prijemu i glikometabolička regulacija tokom prve nedelje nakon pPKI..... | 103 |
| 5.5.1.2. HOMA indeks i RKP nakon pPKI..... | 103 |
| 5.5.2. Adiponektin i RKP..... | 105 |
| 5.5.3 oxLDL i RKP..... | 108 |
| 5.5.3.1. Dinamika promena koncentracije oxLDL u STEMI..... | 109 |
| 5.5.3.2. Odnos koncentracije oxLDL i koronarne mikrocirkulacije..... | 109 |
| 5.5.3.3. Korelacije oxLDL u STEMI sa drugim metaboličkim i kliničkim parametrima | 110 |
| 5.5.4 hs-CRP u STEMI i RKP..... | 112 |
| 5.5.4.1. Dinamika promena koncentracije hsCRP tokom prvih dana nakon STEMI i korelacija sa kliničkim i biohemijskim parametrima...112 | |
| 5.5.4.2. hsCRP u STEMI i korelacija sa RKP | 113 |

| | |
|--|------------|
| 5.5. 5. Lipidni profil i RKP..... | 115 |
| 5.5.5.1. Dinamika promena koncentracije lipida posle pPKI..... | 115 |
| 5.5.5.2. Odnos koncentracije lipida i oporavka RKP posle pPKI..... | 116 |
| 5.5.6. NT-proBNP: dinamika promena koncentracija i odnos sa RKP | 118 |
| 5.6. Ehokardiografski parametri i RKP (hemodinamika leve komore i koronarna mikrocirkulatorna funkcija) | 120 |
| 5.6.1. RKP i sistolna funkcija leve komore..... | 121 |
| 5.6.2. RKP i dijastolna funkcija leve komore..... | 123 |
| 5.6.3 RKP i vijabilnost miokarda leve komore..... | 124 |
| Poglavlje 6 ZAKLJUČCI..... | 126 |
| Poglavlje 7 LITERATURA..... | 131 |

1. UVOD

1.1. Ishemijska bolest srca: uspešnost dosadašnjeg lečenja

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su najčešći uzročnik smrti savremenog čoveka. Ishemijska bolest srca (IBS), kao najčešće kardiovaskularno obolenje, je ubica broj jedan. Stopa smrtnosti zbog IBS (*eng. coronary heart disease; CHD*), je rasla tokom dvadesetog veka u mnogim zemljama sveta. Ipak, poslednjih decenija trendovi se menjaju i od šezdesetih-sedamdesetih godina prošlog veka u nekim zemljama prevalenca IBS počinje da opada. Vršena su različita ispitivanja, pre svega promena koje su se dogodile u delovanju različitih riziko-faktora za nastanak IBS i KVB uopšte. Takođe su analizirane i promene u terapiji ovih obolenja, posebno u lečenju akutnog koronarnog sindroma (1).

Neki rezultati istraživanja o smrtnosti od IBS u SAD su pokazali da zaista postoji trend njenog opadanja i to počev od 1960.godine. Rezultati objavljeni 1996.god. (2) potvrdili su da morbiditet i mortalitet od IBS u periodu od 1985-1990 godine ima trend opadanja (Minnesota Heart Survey). Mortalitet zbog IBS opao je za 25% i kod žena i kod muškaraca, intra-hospitalni mortalitet opao je za čak 41%, dok je mortalitet van bolnice opao za 17%. Zaključak je bio da je to posledica primene trombolitičke terapije, heprina, aspirina i koronarne angioplastike.

Isti autori su kasnije objavili rezultate nastavka ispitivanja do 1997. godine (3). Tada su potvrdili daje smrtnost od IBS između 1985 i 1997.godine, opala za 47% kod muškaraca, a za čak 51% kod žena u Minneapolis/St Paul regiji, dok su podaci za SAD u celini u tom periodu pokazali pad smrtnosti kod belaca za 34% a kod žena za 29%. Oni su našli da je intra hospitalna smrtnost više opala od smrtnosti koja se odnosi na događaje van bolnice. Interesantno je da je i incidence hospitalizacije zbog akutnog infarkta miokarda opala $\approx 10\%$, dok je incidence povratnih hospitalizacija opala za 20% to 30%. Osim toga je fatalni ishod u trogodišnjem praćenju ovih bolesnika opao za 31% kod muškaraca, a za 41% kod žena. Oni su ovakav povoljan trend pripisali boljem lečenju obolelih i to primenom trombolitičke terapije, hitne angioplastike, primene inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima, blokatora beta receptora, heparina i aspirina, jer su konstatovali značajan porast njihove primene.

Relativno skoro su objavljeni rezultati dobijeni na osnovu brojnih ispitivanja u SAD o uticaju faktora koji su doveli do smanjenja kardiovaskularnog mortaliteta u periodu od 1980-2000. godine. Procenjeno je da je bolje lečenje IBS pre svega akutnog koronarnog sindroma, uticalo na sniženje kardiovaskularnog mortaliteta sa približno 47%, a da je korigovanje riziko-faktora umanjilo njihov uticaj na smrtnost od IBS sa oko 44% (4). Zapravo, oba ova pristupa i popravljane t.j. umanjene zastupljenosti riziko faktora, ali i savremena terapija IBS, posebno akutnog koronarnog sindroma u sličnom procentu su doprineli smanjenju kardiovaskularnog mortaliteta.

Opšte je prihvaćeno da u mnogim, a pre svega u razvijenim zemljama gde se ulaže mnogo u zdrastvo i edukaciju stanovništva, postoji opadanje pojave KVB, a pre svega IBS. Ipak, u zemljama tranzicije, siromašnim zemljama i zemljama nedovoljno i neadekvatno razvijenog zdrastvenog sistema ova obolenja su u porastu. Nažalost naša zemlja pripada ovoj kategoriji zemalja i zajedno sa zemljama bivšeg SSSR ima neslavno, jednu od najvećih prevalenca i incidenca KVB kao i kardiovaskularne smrtnosti.

1.2. Savremena terapija akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST-segmenta

Savremena terapija akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST-segmenta (STEMI) zasnovana je na što hitnijem otvaranju infarktne arterterije: mehaničkim putem, primenom primarne perkutane koronarne intervencije (pPKI) ili ako uslovi za primenu pPKI nisu ispunjeni onda primenom lekova, t.j. trombolitičkom terapijom. Izostanak uspostavljanja koronarne perfuzije povezan je sa većim infaktom, većom verovatnoćom pojave komorskih aritmija, srčanog popuštanja, kardiogenog šoka i smrtnog ishoda (5). Primenom savremene tehnologije i farmakologije normalan protok kroz epikardnu arteriju TIMI 3 (Thrombolysis In Myocardial Infarction; TIMI) postiže se i u 95% bolesnika upućenih na pPKI (6). Ipak, uprkos i na vreme sprovedenoj reperfuziji infarktne arterije i uspešnom otvaranju epikardnog krvnog suda, uspostavljanje optimalne miokardne i mikrovaskularne perfuzije i spašavanje miokarda na žalost ostaje neostvareno u značajnog broja bolesnika i predstavlja verovatno poslednji, ali možda i najvažniji cilj reperfuzione terapije (7-9). Zapravo, *optimalna* terapija STEMI podrazumeva ne samo uspostavljanje adekvatnog protoka kroz infarktnu arteriju

kvantifikovano TIMI 3 protokom, već i obnavljanje adekvatnog protoka krvi kroz koronarnu mikrocirkulaciju i kompletnu perfuziju miokarda (10).

Randomizovane kliničke studije koje su poredile pravovremeno izvedenu pPKI sa intrahospitalno datom trombolitičkom terapijom u velikim centrima sa iskustvom u zbrinjavanju STEMI bolesnika, pokazali su superiornost pPKI, kako u uspostavljanju kvalitetnog epikardnog protoka tako i za uspostavljanje dobre koronarne mikrocirkulacije. (7, 11-13).

Procene su da posle primene trombolitičke terapije samo oko 25% lečenih uspostavlja kompletnu miokardnu reperfuziju distalno od mesta okluzije (14). Danas se prednost daje pravovremenoj pPKI (unutar najviše 120 min od postavljanja dijagnoze STEMI i unutar 12 h od početka bola) nad trombolizom, kada god je to moguće.

1.3. Značaj oporavka koronarne mikrocirkulacije posle pPKI

Dosadašnja ispitivanja pokazuju da uprkos savremenoj terapiji STEMI i optimalne rekanalizacije epikardne koronarne arterije, adekvatan protok na nivou koronarne mikrocirkulacije infarktne regije nije uspostavljen u 30% do 50% bolesnika (14, 15). Klinički značaj ovog fenomena je veliki. U anglo-saksonskoj literaturi ovaj fenomen se označava kao „*slow flow/no-reflow*“ (spor protok/ bez ponovnog protoka) i definiše kao usporen protok ili neuspostavljen ponovni protok kroz određeni segment koronarne cirkulacije bez angiografski jasne mehaničke obstrukcije epikardne arterije. U poredjenju sa sličnim bolesnicima koji imaju adekvatan protok na nivou koronarne mikrocirkulacije, pacijenti sa tzv. *slow flow/no-reflow* fenomenom u ranom periodu nakon STEMI imaju češće kongestivnu srčanu slabost, a tokom dugoročnog praćenja i značajno češće remodelovanje leve komore (15, 16) i lošije preživljavanje. Rizik koji fenomen *no-reflow* nosi zavisi i od dijagnostičkog kriterijuma na osnovu koga se on postavlja. U brojnim studijama pojava *no-reflow* fenomena je nosila značajan rizik za srčani mortalitet kao i ukupni mortalitet (17-20).

Oštećena funkcija koronarne mikrocirkulacije u akutnom infarktu miokarda nosi lošu prognozu i veći mortalitet pri udaljenom praćenju bez obzira da li je ona ustanovljena angiografski TIMI protokom (21), pomoću parametra *myocardial blush grade* (MBG) i

nekompletom rezolucijom ST elevacije (22), kontrastnom ehokardiografijom (16), ili nuklearnom magnetnom rezonancom (23).

Imajući ovo u vidu jasno je da je od velikog značaja utvrditi faktore i mehanizme koji remete strukturni i funkcionalni oporavak koronarne mikrocirkulacije posle uspešnog otvaranja infarktne arterije pPKI, a sa ciljem da se na njih terapijski deluje.

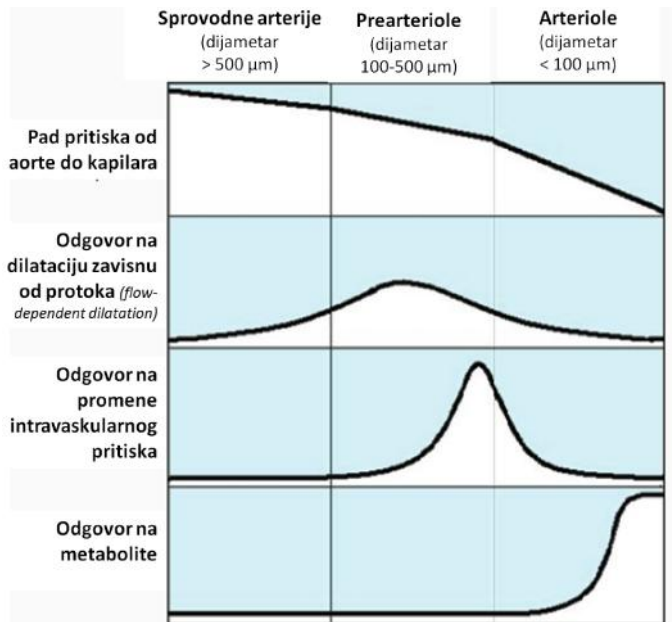
Pored toga što se mikrovaskularna disfunkcija kod STEMI bolesnika može smatrati posledicom primarnog događaja na epikardnoj koronarnoj arteriji i vulnerabilnog plaka, postoji i alternativna teorija da mikrovaskularna disfunkcija postoji kao entitet *per se* (nezavisno od epikardne koronarne aterosklerotske bolesti) te da može doprineti nastanku i pogoršanju akutnog koronarnog događaja (24).

1.4. Funkcionalna anatomija i kontrola koronarne mikrocirkulacije

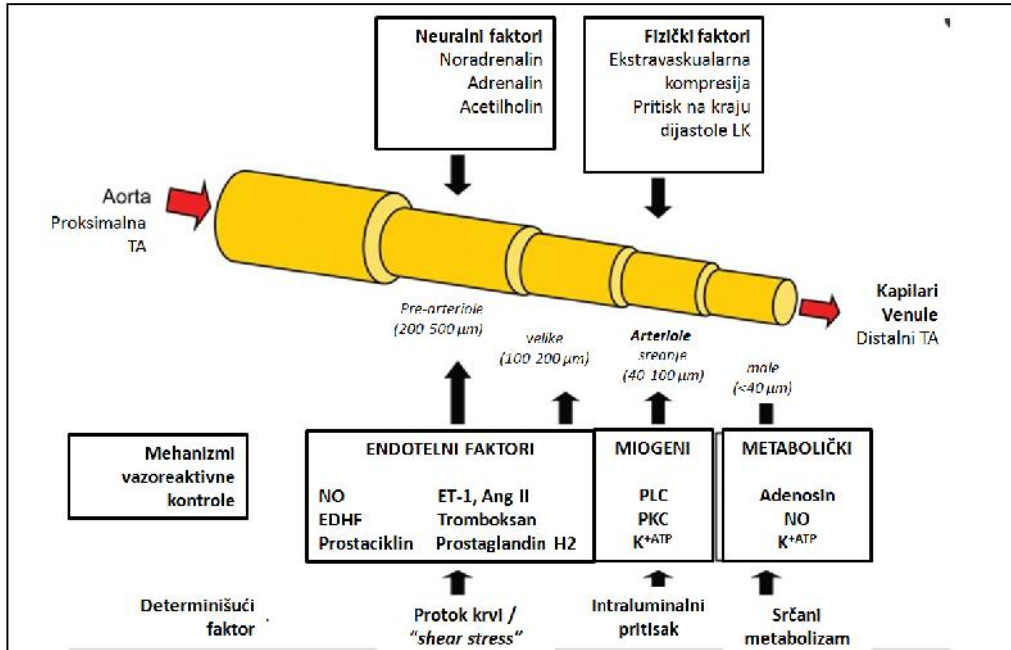
Sistem koronarnih arterija se sastoji od tri anatomska i funkcionalna dela, naravno bez jasnih granica (25) (**Slika 1**). Proksimalni deo koronarnog vaskularnog korita čine velike *epikardne* koronarne arterije (dijametar 500 μ m do 2-5 mm), koje imaju sprovodnu funkciju, veliki kapacitet i ne pružaju značajniji otpor protoku krvi. Srednji kompartment čine *prearteriole* (promera 100 do 500 μ m) duž kojih se registruje merljiv pad pritiska. Ovi krvni sudovi su zbog debljine svojih zidova kao i ekstra miokardne pozicije pod kontrolom metabolita koji difunduju iz miokarda, ali ne i direktne vazomotorne kontrole. Specifična uloga srednjeg kompartmenta je da održi pritisak na ishodištu arteriola unutar uskog opsega u situacijama kada se koronarni perfuzioni pritisak ili protok menjaju. Treći, distalni kompartment koronarne cirkulacije čine intramuralne *arteriole* (dijametar manji od 100 μ m) duž kojih postoji značajan pad pritiska i njihova funkcija je da uskladjuju snabdevenost miokarda kvlju sa njegovim potrebama za kiseonikom.

Tri su osnovna mehanizma regulacije protoka kroz koronarno vaskularno korito: miogena kontrola arteriola, endotel zavisna vazodilatacija uzrokovana stresom istezanja (*eng shear stress*) i kontrola metabolitima koji difunduju iz miokarda. Kada se protok menja, epikardne koronarne arterije i proksimalne arteriole imaju sklonost da održe odredjeni nivo istegnutosti (*eng shear stress*) pomoću endotel zavisne vazodilatacije (26). Kada se pritisak u

aorti poveća, u distalnim prearteriolama dolazi do miogene konstrikcije kako bi se održao stalan pritisak na ishodištu arteriola.



Slika 1A. Funkcionalna anatomija koronarnog arterijskog sistema. (Modifikovano prema Ref 25.)



Slika 1B. Koronarni protok je određen razlikom pritiska između aorte i kapilarnog korita, a regulisan je različitim fizičkim i neuralnim faktorima koji utiču na koronarnu mikrocirkulaciju. Svaki kompartiment mikrocirkulacije je pod uticajem jednog od tri glavna fiziološka mehanizma koji regulišu vaskularni tonus. (Modifikovano prema Ref 27)

Arteriole imaju fundamentalnu ulogu u metaboličkoj regulaciji koronarnog protoka (28). One imaju bazalno visok tonus i dilatiraju se u odgovoru na metabolite oslobodjene iz miokarda kao rezultat povećane potrebe za kiseonikom. Dilatacija arteriola smanjuje otpor u celokupnoj koronarnoj mreži i pritisak u distalnim prearteriolama, što posledično indukuje dilataciju krvnih sudova osetljivih na miogenu kontrolu. Šta više, dilatacija distalnih prearteriola i arteriola uzrokuje povećan *shear stress*, koji inicira protok–zavisnu dilataciju u velikim prearteriolama i sprovodnim, velikim arterijama. Ovakva organizacija koronarne vaskulature omogućava (29), da se koronarni protok prilagodi potrebama miokarda za kiseonikom, koordinacijom otpora unutar različitih mikrovaskularnih domena, pri čemu je svaki od njih pod kontrolom različitih regulatornih mehanizama. Ovako sistem u celosti ne zavisi samo od jednog mehanizma kontrole.

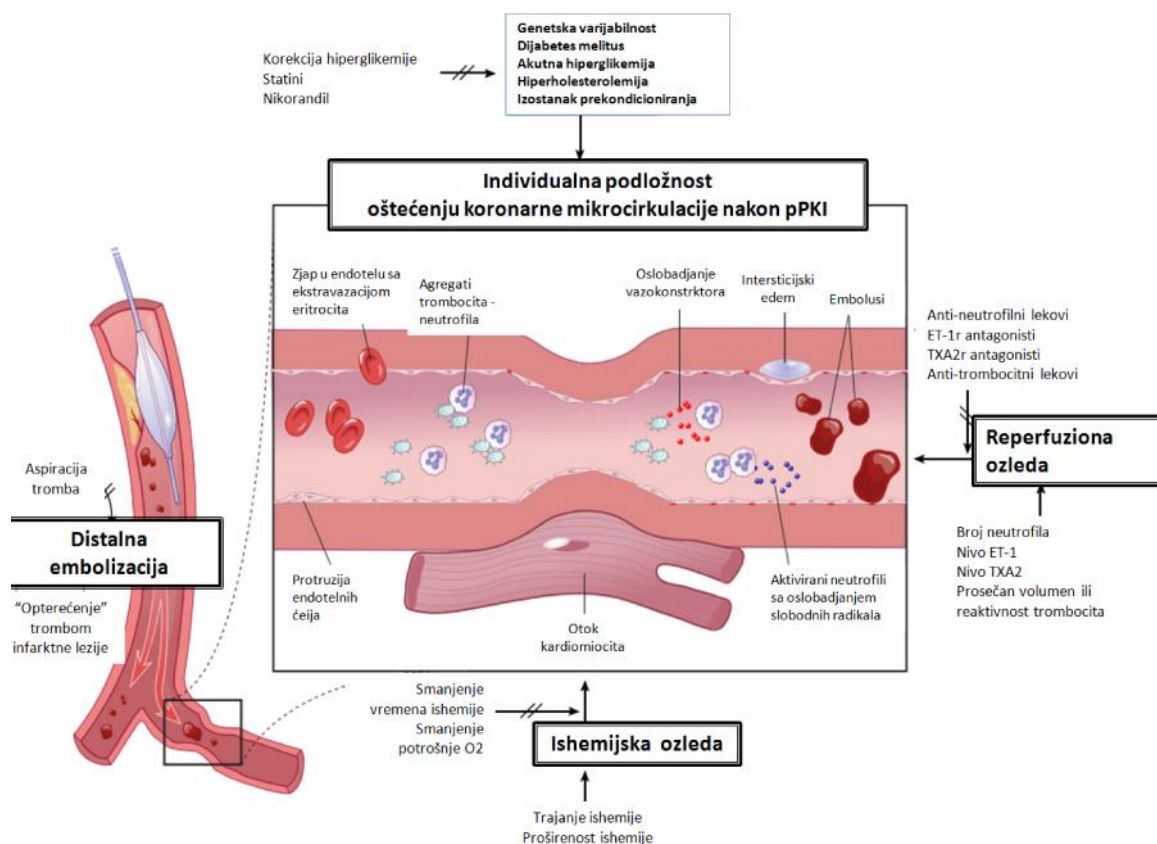
Koronarni protok je u osnovi bifazičan U krivi protoka kroz epikardnu koronarnu arteriju, ali i kroz subendokardijalnu arteriolu razlikuju se dve komponente: sistolna i dijastolna. Dominantna je dijastolna komponenta jer su veće brzine i veći protok je tokom dijastole). Gledano transmuralno duplo veća količina krvi protiče kroz endokardni deo koronarne cirkulacije u odnosu na epikardni sloj.

1.5. Mehanizmi oštećenja koronarne mikrocirkulacije kod STEMI bolesnika nakon pPKI

Eksperimentalna i klinička istraživanja ukazuju na više potencijalnih mehanizama oštećenja strukture i funkcije koronarne mikrocirkulacije nakon pPKI. To su: 1. *vaskularna reperfuziona ozleda* sa oštećenjem endotela (uzrokovana prvenstveno oksidativnim stresom), 2. *distalna mikroembolizacija* sadržajem aterosklerotskog plaka i/ili tromba tokom primarne PKI, 3. *ishemijska ozleda* i tzv. „*individualna podložnost*“ (9) (**Slika 2**) (30). Kao veoma važni smatraju se još i *vazospazam* i *vaskularna inflamacija*.

U pogledu trajanja oštećenje koronarne mikrocirkulacije nakon pPKI, t.j. njegov angiografski surogat, fenomen *no-reflow*, može biti reverzibilan ili perzistentan. Galiuto i sar (31) su pokazali sekvencionalnim merenjem miokardne perfuzije kontrastnom ehokardiografijom da *no-reflow*, detektovan 24h nakon uspešne pPKI, spontano prolazi u oko 50% bolesnika. Perzistenti *no-reflow* smatra se da je posledica ireverzibilnih anatomskih

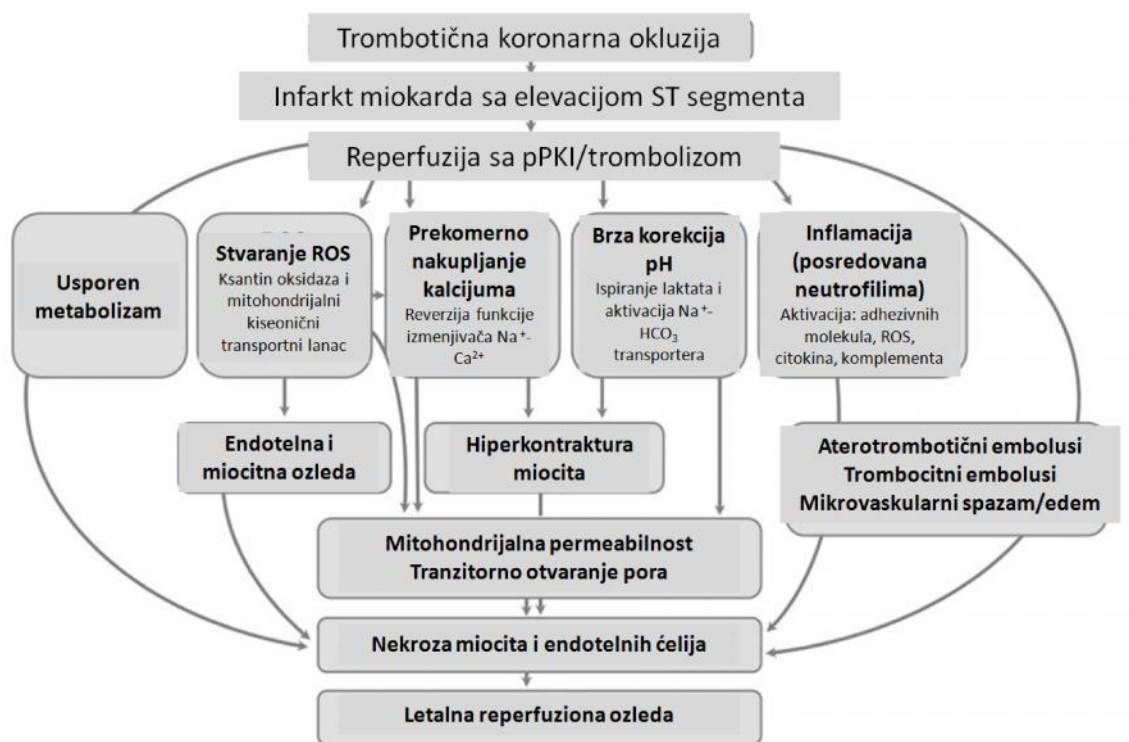
promena koronarne mikrocirkulacije (tzv strukturni *no-reflow*), dok je reverzibilna forma ovog fenomena posledica prevashodno funkcionalnih oštećenja (tzv funkcionalni *no-reflow*). Kod strukturne forme *no-reflow* fenomena, celularne komponente zida sitnih krvnih sudova unutar nekrotičnog miokarda pokazuju ireverzibila oštećenja. Kod funkcionalne forme oštećenja prohodnost anatomski intaktnih sitnih krvnih sudova kompromitovana je gubitkom endotel-zavisne vazodilatacije, izmenjenom simpatičkom inervacijom i eksternom kompresijom usled intersticijalnog edema, kao i zapušavanjem lumena sitnih krvnih sudova agregatima trombocita i neutrofila (25).



Slika 2. Predloženi mehanizmi *no-reflow* mehanizma nakon pPKI (modifikovano prema Ref 30)

Koncept *reperfusion ozlede* srca formiran je još 1960. Godine (32). Ishemijsko reperfuziona ozleda se definiše se kao miokardna i vaskularna ozleda koja je direktno posledica ponovnog uspostavljanja protoka krvi kroz tkivo u ishemiji (32). Smatra se da je ona posledica ćelijske disfunkcije, apoptoze i nekroze koje dovode do nekoliko fenomena:

“okamenjenog” miokarda (eng. *myocardial stunning*), usporenog protoka ili neuspostavljen ponovni protok (eng *no-reflow*), reperfuzionih aritmija i dodatnog gubitka miokarda (letalna reperfuziona ozleda) (30, 33). Precizna patofiziološka osnova reperfuzione ozlede nije definisana, iako su mnogi mehanizmi predloženi (Slika 3).



Slika 3. Patofiziološka osnova letalne reperfuzione ozlede. ROS: *eng.reactive oxygen species* (reaktivna kiseonična jedinjenja).(Modifikovano prema Ref 30)

Distalna mikroembolizacija sadržajem aterosklerotskog plaka i/ili tromba tokom primarne PKI smatra se važnim faktorom oštećenja koronarne mikrocirkulacije nakon pPKI. U eksperimentima je pokazano da do ireverzibilnog smanjenja protoka krvi kroz miokard dolazi kada je preko 50% koronarnih kapilara okludirano (34). Definisano je nekoliko angiografskih karakteristika infarktne lezije na osnovu kojih je moguće proceniti verovatnoću distalne embolizacije tokom pPKI. Oni se prevashodno baziraju na angiografskim karakteristikama tromba infarktne lezije (35, 36). Savremeni terapijski pristup pPKI podrazumeva i aspiraciju tromba prilikom pPKI. Poslednjih godina obavljene su broje studije efikasnosti različitih tehnika trombektomije, distalne protekcije i manuelne aspiracije tromba

aspiracionim kateterima, od kojih su neke bile pozitivne, a druge negativne (37-40). Zbirno gledano manuelna trombektomija pokazala se boljom u odnosu na klasičnu pPKI naročito kod bolesnika sa velikim trombom infarktne lezije (41).

Produžena *ishemija* dovodi do vidljivog oštećenja endotelnih ćelija kao što su endotelne protruzije, pojava za membranu vezanih telašaca koji često ispunjavaju lumen kapilara do njihove obstrukcije (obliteracije), prekid kontinuiteta endotela sa pojavom zjapova i ekstravazacijom eritrocita (42). Pored toga dovodi i do edema kardiomiocita sa mikrovaskularnom kompresijom (43). Svi ovi faktori doprinose smanjenom protoku kroz predhodno ishemičan segment miokarda.

Individualni predisponirajući faktori mikrovaskularnog oštećenja nakon pPKI mogu biti genetski i/ili stečeni (30). Tako je pokazano da je polimorfizam gena za adenzinski 2A receptor povezan sa visokom prevalencom *no-reflow* fenomena (44). Bolesnici na *no-reflow* imaju kompaktniju fibrinsku mrežu, što bi ukazivalo na genetski uzrokovanu rezistenciju na trombolizu (45).

Od stečenih faktora naročito je diabetes mellitus povezan sa smanjenom mikrovaskularnom reperfuzijom nakon pPKI. Hiperholesterolemija u animalnim modelima pogoršava reperfuzionu ozledu pojačavajući oksidativni stres u endotelu (46, 47). Puno radova je potvrdilo povezanost akutne hiperglikemije i *no-reflow* fenomena i to nezavisno od kvaliteta predhodne glikemijske kontrole procenjene glikoziranim hemoglobinom (HbA1c). To sugerise direktan neželjen efekat akutne hiperglikemije na reperfuzionu ozledu (48). Bazalna inflamacija procenjena nivoom hs-CRP, može biti modulator *no-reflow* fenomena. U studiji Niccolii i sar. korelacija izmedju CRP, merenog 6 sati od početka bola i prevalence *no-reflow* fenomena nije nedjena (49). Suprotno tome maksimalne vrednosti CRP, koje u osnovi odražavaju obim nekroze miokarda bile su povezane sa *no-reflow* fenomenom (50). Preinfarktne angina takodje može imati protektivni efekat, jer indukuje tzv. prekondicioniranje (51).

U širem kontekstu svi klasični faktori rizika koji deluju proaterogeno doprinose oštećenju koronarne mikrovaskularne funkcije i makar teoretski mogu imati loš uticaj ne samo na razvoj hronične koronarne mikrovaskularne bolesti, već i na otežan oporavak koronarne mikrocirkulacije posle pPKI (25).

Eksperimentalne studije su pokazale da je oštećenje koronarne mikrocirkulacije nakon reperfuzione terapije kod akutnog infarkta miokarda progresivno i da doseže maksimum oko 48h nakon reperfuzije (52).

1.6. Metode koje se koriste u proceni koronarne mikrocirkulatorne funkcije

Koronarna mikrocirkulatorna funkcija se može proceniti primenom invazivnih i ne invazivnih metoda. Važno je znati šta se kojom metodom najbolje određuje ili prati i kada je najbolje vreme da se ona primeni. Razumljivo je da stanje bolesnika ali i opremljenost zdravstvene ustanove određuju koju je od mogućih tehnika u datom slučaju najbolje primeniti. Takodje se mogu koristiti i njihove kombinacije, jer se tako dobijaju dodatne informacije koje pružaju još bolji uvid u oporavak mikrocirkulacije.

Pocena kvaliteta reperfuzije infarktne zone posle terapije se može izvršiti sa više metoda koji procenjuju *anatomsku* i *funkcionalnu* reperfuzije.

Anatomska reperfuzija

Daje informacije o anatomskoj strukturi epikardne arterije i kvalitetu miokardne perfuzije.

- **Anatomska epikardna reperfuzija** se procenjuje na osnovu angiografskih parametara:
 - *Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) flow grade*
 - *Corrected TIMI frame count*
- **Anatomska miokardna reperfuzija** se procenjuje pomoću
 - miokardne kontrastne ehokardiografije
 - angiografskog parametra *Myocardial Blush Grade (MBG)* ili *Miocardial perfusion grade (MPG)*

Fiziološka reperfuzija

Daje informacije o funkcionalnom stanju koronarne (mikro)cirkulacije. Može se sprovesti primenom različitih metoda:

- Intrakoronarni Doppler pregled

- Transtoraksna Doppler ehokardiografija metodom procene rezerve koronarnog protoka
(RKP) (eng. *Coronary Flow Reserve, CFR*)
- Kontrastna miokardna perfuziona ehokardiografija
- EKG (rezolucija elevacije ST segmenta)
- Nuklearna Magnetne rezonance (procenjuje stepen mikrovaskularne obstrukcije)
- Merenje RKP pozitronskom emisionom tomografijom (PET)
-

Prevalenca fenomena „*slow flow/no-reflow*“ u literaturi varira i zavisi od primenjene metode ispitivanja koronarne mikrocirkulacije. Smatra se da od 100 STEMI bolesnika koji su pravovremeno lečeni primenom pPKI, kod 93 je postignut adekvatan protok kroz epikardnu koronarnu arteriju (TIMI protok 3), da 49 bolesnika ima pored TIMI protoka 3 i MBG 2 ili 3 a da 35 bolesnika pored TIMI protoka 3, MBG 2 ili 3 ima i kompletnu rezoluciju ST segmenta (>70%) (53).

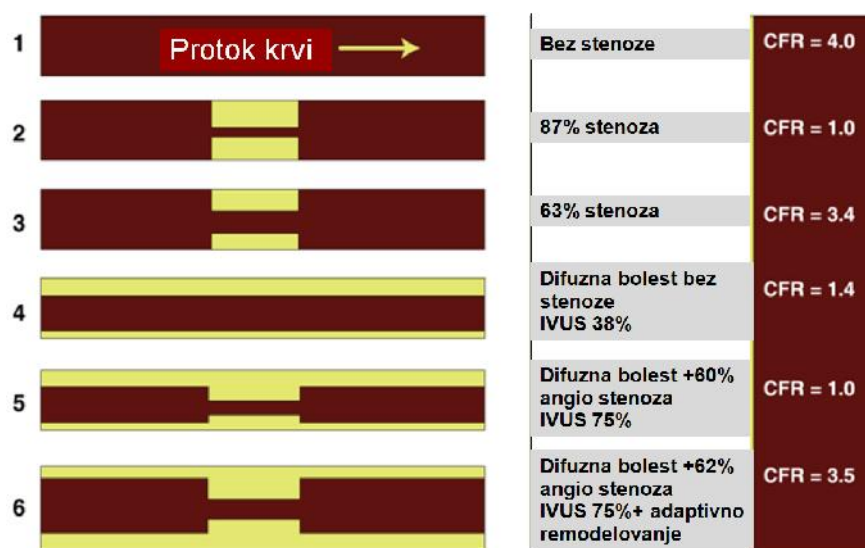
1.7. Ispitivanje rezerve koronarnog protoka (RKP)

Procena RKP korišćenjem transtoraksne Doppler ehokardiografije je neinvazivna, dostupna i pouzdana metoda. Ona daje informacije o prohodnosti epikardne koronarne arterije, ali i o stanju distalne koronarne vaskularne mreže (54-58). U odsustvu hemodinamski značajne stenoze epikardne koronarne arterije (na pr. nakon uspešne pPKI), RKP pruža uvid u funkcionalni integritet koronarne mikrocirkulacije (59-61). Metoda je relativno jednostavna za izvodjenje i nije neprijatna za pacijenta. Može se izvoditi sa i bez primene kontrasta. RKP se izračunava kao odnos (količnik) maksimalne brzine dijastolnog koronarnog protoka posle intravenski datog vazodilatatora (adenozina ili dipiridamola) i maksimalne brzine protoka u bazalnim uslovima.

Smatra se da su normalne vrednosti RKP ≥ 2 . RKP se transtoraksnom Doppler ehokardiografijom može izvesti na sve tri glavne koronarne arterije, ali je njena izvodljivost najveća za prednje descendentnu granu leve koronarne arterije (eng *left anterior descendent*; LAD), (62) i iznosi preko 90% kada metodu izvodi osoba sa iskustvom i skoro 100% sa intravenski datim kontrastom (57, 63, 64).

1.7.1. Značaj RKP u ispitivanju koronarne anatomije i funkcije

RKP daje uvid u funkcionalni integritet i epikardne i mikrovaskularne mreže. Sa patofiziološkog aspekta, RKP procenjuje zajednički efekat epikardne koronarne bolesti, difuzne ateroskleroze, remodelovanja krvnog suda i mikrovaskularne funkcije na perfuziju miokarda. U paleti metoda za postavljanje dijagnoze i ispitivanje IBS, procena RKP ima značajno mesto. Ona pored koronarne angiografije i intravaskularnog ultrazvuka pruža dodatnu informaciju o funkcionalnom stanju koronarnog vaskularnog korita i prevazilazi ograničenja predhodne dve metode (**Slika 4**). Kada je epikardna arterija potpuno bez stenozе, bez difuzne ateroskleroze i vakulanrog remodelovanja RKP nosi informaciju prevashodno o funkcionalnom statusu koronarne mikrovaskulature.



Slika 4. Ograničenja anatomskih merenja težine stenozе koronarne arterije angiografijom i upotrebom intravaskularnog ultrazvuka kod difuzne koronarne bolesti sa i bez remodelovanja, u porednjju sa RKP (eng *Coronary Flow Reserve; CFR*). (Preuzeto i modifikovano iz Ref 65.)

1.7.2. Klinički značaj RKP nakon pPKI

RKP ima prognostičku vrednost u proceni daljeg oporavka koronarne mikrocirkulacije, vijabilnosti miokarda infarktne regije i funkcionalnog oporavka regionalne i globalne sistolne funkcije leve komore (61, 66). Rana procena RKP infarktne arterije nakon

uspešne primarne pPKI, korisnija je nego angiografski indeksi u prognozi remodelovanja leve komore (60). RKP 24-48 sati nakon primarne PKI je prediktor vijabilnosti miokarda infarktne regije i oporavka regionalne funkcije leve komore na otpustu iz bolnice (61, 66). Montisci i sar. su pokazali da neinvazivno određena RKP koreliše sa mikrovaskularnim integritetom i vijabilnošću miokarda nakon pPKI kod STEMI bolesnika (61).

Meimoun i sar. su na 55 bolesnika pokazali da je neinvazivno određen RKP posle uspešne pPKI kod STEMI bolesnika nezavisni prediktor oporavka leve komore i intrahospitalnog kliničkog toka (67). Ista grupa autora je potvrdila na 65 konsekutivnih bolesnika sa prvim prednjim STEMI lečenih primenom pPKI, nezavisan prognostički značaj rano (unutar 24h od pPKI) određene RKP u predikciji remodelovanja leve komore 6 meseci kasnije, nezavisno od drugih ehokardiografskih i angiografskih parametara (68). Vrednost RKP od 1.7 je imala senzitivnost 100% a specifičnost 62% da predvidi remodelovanje leve komore.

Pored određivanja RKP, pokazano je da profil koronarnog protoka kroz infarktnu arteriju takodje nosi informaciju o stanju koronarne mikrocirkulacije, oporavku komora i kliničkom ishodu. Kod bolesnika sa angiografskim *no-reflow* fenomenom, karakterističan je profil koronarnog protoka sa niskim sistolnim brzinama, ili čak „reverznim“ (rano)sistolnim protokom. To znači da se sistolni protok obavlja u suprotnom smeru od normalnog, dakle ne od epikarda ka endokardu, već obrnuto zbog visoke vaskularne rezistencije i okluzije sitnih krvnih sudova, sa visokim vrednostima rano dijasotolnog protoka i kratkim deceleracionim vremenom (najčešće < 600ms) (69). Bolesnici sa ovakvim oblikom koronarnog protoka, neposredno nakon pPKI određenog invazivnim putem, imali su značajno češće intrahospitalne komplikacije i veći intrahospitalni mortalitet (69).

1.8. Konvencionalni faktori rizika za aterogeneze i koronarna mikrocirkulacija posle pPKI

Prema današnjem konceptu konvencionalni faktori rizika za koronarnu bolest (gojaznost, hipertenzija, dislipidemija, dijabetes melitus i pušenje) oštećuju koronarnu mikrovaskulaturu, mogu doprineti nastanku čak i primarne koronarne mikrovaskularne bolesti i bez promena na epikardnim koronarnim arterijama. Kod STEMI bolesnika oni

povećavaju verovatnoću za lošiji oporavak koronarne mikrocirkulatorne funkcije nakon pPKI (26). Ovi faktori dovode do oksidativnog stresa, endotelne disfunkcije i vaskularne inflamacije.

Klasični faktori rizika su često udruženi i prepoznati kao tkz. *globalni kardiometabolički rizik ili* metabolički sindrom (MetS). Sam MetS se može shvatiti kao neka vrsta loše adaptacije ljudske vrste na savremene uslove života (70). Prisustvo MetS ima značaj za nastanak, kliničko ispoljavanje i ishod lečenja KVB (71-73). Njegov uticaj na koronarnu mikrocirkulaciju ispitanu određivanjem RKP pokazan je u manjim studijama kod bolesnika bez klinički manifestne koronare bolesti (74, 75). Podaci o eventualnom uticaju MetS na koronarnu mikrocirkulatornu funkciju nakon pPKI su oskudni. Uchida i sar. pokazali su uticaj MetS na različite aspekte mikrocirkulacije i kardiovaskularne događaje kod bolesnika sa STEMI (76). U studiji Tartan Z i sar MetS je bio prediktor elektrokardiografskih znakova nekompletne reperfuzije i *no-reflow* fenomena nakon pPKI kod STEMI bolesnika (77). Studije o značaju MetS za predikciju kliničkog ishoda i mortaliteta kod STEMI bolesnika su pozitivne (78) ali i negativne (79).

1.9. Metabolički sindrom (MetS)

Već odavno je primećeno da se kod gojaznih osoba često udruženo javljaju dijabetes, visok krvni pritisak i poremećaji u metabolizmu lipida kao i češće ispoljavanje KVB u poredjenju sa osobama koje imaju pojedinačno samo jedan od ovih faktora rizika. Ovaj sindrom se definiše kao multifaktorijalni poremećaj, sa insulinskom rezistencijom kao osnovnim poremećajem (80, 81). MetS je doduše heterogen ali sa sličnim posledicama, tj. sa većim rizikom za ispoljavanje KVB kao i nekih endokrinih obolenja a pre svega dijabetesa tip 2 (DM) (82, 83).

Genetska predispozicija ima značaja (80) za ispoljavanje MetS i velikim delom je povezana sa insulinskom rezistencijom. Sa druge strane, insulinska rezistencija je ili uslovljena ili se pogoršava sa gojaznošću koja je stalna ili osnovna komponenta MetS. Abdominalni ili visceralni tip gojaznosti češće prate kardiovaskularni i metabolički poremećaji koji su prisutni u sklopu metaboličkog sindroma i sindroma insulinske rezistencije (84-86). Takodje je utvrđeno da u tom stanju postoji niski stepen hronične

sistemske i posebno vaskularne inflamacije. Zato se i smatra da je abdominalna gojaznost nezavisan faktor rizika i za dijabetes tip 2 i za nastanak KVB (87, 88).

Ovaj tip gojaznosti i insulinska rezistencija su udruženi sa karakterističnim promenama u metabolizmu lipoproteina: povišenim nivoom triglicerida, povišenim nivoom malih i gustih LDL čestica, kao i sniženim nivoom zaštitnog HDL holesterola (89). Ovakav lipidni profil je izrazito pro-aterogen i vodi ubrzanoj i prevremenoj aterogenezi.

Visceralno masno tkivo je u odnosu na potkožno masno tkivo, osetljivije na lipolitičke stimuluse kao što su kateholamini, a rezistentnije na antilipolitičke stimuluse, kao što je insulin. Sve ovo ima za posledicu veće oslobađanje slobodnih masnih kiselina (SMK) iz deponovanih triglicerida u visceralnim adipocitima, što vodi porastu njihovog nivoa u cirkulaciji (89) i resintetisanju triglicerida i VLDL čestica u jetri. U insulinskoj rezistenciji je povećana aktivnost holesterol ester transfer proteina (CETP) koji dovodi do razmene triglicerida iz VLDL čestica za holesterolske estere iz LDL i HDL čestica. Tako nastaju LDL i HDL čestice izmenjene strukture koje su male i guste i proaterogene.

1.9.1. Komponente MetS : postojeće definicije i kriterijumi za postavljanje dijagnoze

Kada je u pitanju definisanje jasnih kriterijuma za postavljanje dijagnoze MetS još uvek postoje izvesna neslaganja. Takodje postoji tendencija negiranja značaja postavljanja takve dijagnoze. Naime, neki smatraju da time što bi se postavila dijagnoza MetS ne dobija mnogo više u predikciji budućeg KVB i prognozi njenog ishoda, u odnosu na prognostički značaj pojedinih faktora rizika.

Problem nastaje ne samo kada se definiše koji su poremećaji bitni za postavljanje dijagnoze (abdominalna gojaznost, hipertenzija, lipidski poremećaji, insulinska rezistencija dr.) nego i kada su u pitanju tačni kriterijumi, odnosno granične vrednosti koje su bitne za postavljanje ove dijagnoze. Tako na pr. iako je opšte prihvaćeno da je abdominalna gojaznost bitna komponenta sindroma, nije usaglašeno kako utvrditi da postoji taj tip gojaznosti. U nekim preporukama se u proceni gojaznosti koristi indeks telesne mase (*eng. body mass index; BMI*) i odnos obima struka i kuka (*eng waist/hip ratio*) a u nekim samo obim struka. Pri tome postoje i različite preporuke o tome koje su to vrednosti iznad kojih se može prihvatiti da neko ima abdominalnu gojaznost.

Ekspertski tim *Svetske Zdravstvene Organizacije* (SZO) je 1998 godine (88) napravio prvi pokušaj definisanja MetS. Oni su predložili upotrebu euglikemijskog klampa za procenu insulinske senzitivnosti, odnosno za utvrđivanje insulinske rezistencije, što u svakodnevnoj praksi nije moguće široko primenjivati. Time su učinili definiciju možda tačnijom ali težom za primenu u postavljanju dijagnoze.

EGIR (European Group for the study of Insulin Resistance) je 1999. god. učinila modifikaciju definicije SZO, tako što je za procenu insulinske rezistencije uvela kriterijum merenja insulinemije našte umesto euglikemijskog klampa (86). Ekspertski EGIR tim je u definiciju uvrstio obim struka radi procene tipa gojaznosti a ne odnos između obima struka i obima kukova (za muškarce ≥ 94 cm a za žene ≥ 80 cm). Takođe su promenili i kritične vrednosti za ostale komponente MetS.

Definicija MetS koju je predložio ekspertski tim trećeg panela *Nacionalnog Edukacionog Holesterol Programa (NCEP - ATP III)* 2001.godine je uključio grupu povezanih metaboličkih poremećaja koji se mogu detektovati u rutinskoj kliničkoj praksi kod gojaznih osoba (87). Ipak ni u ovoj definiciji nije naznačeno da je prisustvo gojaznosti neophodna komponenta za postavljanje dijagnoze. Osnovna razlika između definicije SZO i ATP III je u činjenici da su u definiciji SZO poremećaji glikozne tolerancije i insulinska rezistencija glavne komponente za postavljanje dijagnoze MetS, dok se u kriterijumima koje predlaže ATP III, preporučuje merenje samo vrednost glikemije našte dok se ne preporučuje procenjivanje postojanja insulinske rezistencije.

Internacionalna Dijabetesna Federacija (IDF) je 2005. godine (88) za razliku od svih predhodnih definicija jasno označila da je za postavljanje dijagnoze MetS neophodno da se utvrdi prisustvo abdominalne gojaznosti, premda se i u svim drugim definicijama govori da postoji gojaznost ali ne kao obavezna komponenta. IDF definicija uključuje utvrđivanje postojanja centralne gojaznosti i makar još dva metabolička poremećaja. Prema ovoj definiciji postojanje abdominalne gojaznosti se utvrđuje na osnovu vrednosti obima struka, što je označeno kao ključni kriterijum (88, 89). Važno je istaći da je 2006. godine postignut konsenzus između ekspertskih stavova IDF i SZO (90) po kome je insulinska rezistencija prihvaćena kao centralna komponenta u MetS. Prema tome, za postavljanje dijagnoze MetS, sve definicije uključuju kao kriterijume povišen krvni pritisak, poremećaj metabolizma glikoze, triglicerida, holesterola i abdominalni tip gojaznosti. Međutim, u ovim definicijama

nisu uključeni i mnogi drugi faktori koji su od ranije identifikovani kao faktori rizika za KVB. Tako, je napr. utvrđeno da je MetS povezan sa porastom CRP, sa proinflatornim, protrombotičkim stanjem sa endotelnom disfunkcijom, povišenim nivoom fibrinogena, pojačanom agregacijom trombocita, porastom PAI-1, povišenim vrednostima mokraćne kiseline i mikroalbuminurijom. Ovi pobrojani faktori nisu uvršćeni u kriterijume za postavljanje dijagnoze.

1.9.2. Učestalost MetS

Etnička pripadnost igra veliku ulogu u različitoj učestalosti MetS (91, 92). U studijama izvršenih kod odraslih osoba, pokazano je napr. da je učestalost MetS u Indiji 8%, a u SAD 24% (93). Učestalost MetS kod žena varira od 16% do 37% (92). Interesantno da je u svim populacijama veća učestalost MetS kod žena (94) a povezana je sa češćom gojaznošću posebno u godinama posle menopauze. INTERHARD studija sprovedena u 52 zemlje sveta je pokazala da je globalna učestalost MetS u svetu oko 26% (95). Očekuje se veliki porast broja osoba sa MetS u zemljama u razvoju i u specifičnim etničkim grupama, a sve je prisutniji i medju adolescentima (96, 97) .

1.9.3. Insulinska rezistencija i MetS

Insulinska rezistencija (IR) označava smanjenu osetljivost metabolički aktivnih ali i drugih tkiva na delovanje insulina. Opšte je prihvaćeno da je ona osnovni poremećaj u MetS. Za ispoljavanje IR velikim delom je važna genetska predispozicija. Način života može bitno doprineti njenom ispoljavanju. Tako se obično smatra da u ispoljavanju IR genetski faktori doprinose sa 50%, gojaznost sa 25% a način života (ishrana i fizička neaktivnost) sa 25% (98).

Postoje dokazi da bi prvi patološki poremećaj i u MetS mogla da bude rezistencija na djelovanje insulina. Gojaznost je povezana sa insulinskom rezistencijom (99) i tako doprinosi riziku za ispoljavanje i DM tip 2 i MetS. Insulinska rezistencija je pre svega ispoljena na nivou adipocita i mišićnih ćelija ali postoji i na nivou hepatocita. Važno je istaći da i druge metaboličke posledice insulinske rezistencije značajno povećavaju rizik za nastanak KVB

(98, 99). Prema sadašnjem shvatanju insulinska rezistencija je bar delom uzrokovana ili pogoršana oksidativnim stresom i u gojaznosti i dijabetesu i u MetS (100).

Opšte je prihvaćeno mišljenje da su postreceptorski poremećaji primarno odgovorni za ispoljavanje insulinske rezistencije kod gojaznih i osoba sa MetS. Najznačajniji je poremećaj u post receptorskom prenosu insulinskog signala (98). To doprinosi ispoljavanju poremećaja u metabolizmu i glikoze i lipida (98, 99).

Posledice insulinske rezistencije su brojne i ne samo na metabolizam ugljenih hidrata i masti (98-100) nego i na čitav niz kako metaboličkih tako i nemetaboličkih signalnih puteva uključujući i normalnu funkciju endotelijalnih ćelija. U MetS i dijabetesu kao i u hipertenziji, postoji IR i na nivou endotelnih i glatko-mišićnih ćelija. U tim situacijama se insulinski signal posle vezivanja za receptore na tim ćeljama ne prenosi preko PI-3 kinaznog puta već preko MAP kinaznog signalnog puta što ima za posledicu ispoljavanje endotelne disfunkcije a potom i vaskularne inflamacije.

Insulinska rezistencija kao deo MetS je važan faktor za razvoj KVB (101, 102) i nosi lošu prognozu u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda (103). Kao deo MetS, IR je povezana i sa miokardnom i sa mikrovaskularnom ozledom nakon STEMI, kao što je to pokazano i u kliničkim (76, 77) i u eksperimentalnim studijama (104). Podaci o uticaju MetS na finalnu veličinu infarkta miokarda nisu sasvim jasni (105-107). Neki novi podaci ukazuju na direktne proaterogene efekte IR (108-110), kao i direktne negativne efekte na kontraktilnost miokarda (111). Kao fenomen *per se*, nezavisno od drugih komponenti MetS, IR je povezana sa ishemijskom ozledom miokarda nakon elektivne PCI (112).

1.9.4. Akutna insulinska rezistencija: stvarnost ili fikcija

Kod bolesnika sa teškim, po život ugrožavajućim stanjima, zapaženo je da se često javlja hiperglikemija bilo kao tranzitorna pojava kod osoba koje nisu imale DM ili kao prvo ispoljavanje DM, dok se kod osoba koje su imale DM ona često pogoršava. Ova zapažanja su poslužila kao polazna osnova za koncept o tzv. *akutnoj insulinskoj rezistenciji*. Patofiziološka objašnjenja se baziraju na činjenici da se u kritičnim stanjima luče hormoni i drugi faktori koji deluju suprotno od insulina, kao što su kateholamini, kortikosteroidi, SMK i neki inflamatorni citokini. Ostaje otvoreno pitanje da li se u akutnim stanjima IR javlja kao

de novo fenomen ili se samo pogoršava već postojeća rezistencija. U okviru ovog koncepta akutna hiperglikemija bi bar jednim delom, mogla biti posledica pogoršane ili *de novo* nastale „akutne“ IR. Ako je to tako, onda se može postaviti pitanje da li tako ispoljena IR može pogoršati endotelnu disfunkciju i vaskularnu inflamaciju.

U skorašnjim radovima, IR procenjena preko *Homeostatic Model Assessment* indeksa (HOMA indeks) u ranoj fazi akutnog koronarnog sindroma kod bolesnika koji nisu imali dijabetes, bila je nezavisni prediktor intrahospitalnog mortaliteta (113-116). Primenom HOMA indeksa za procenjivanje osetljivosti na insulin, pokazano je da u 67% osoba bez dijabetesa sa akutnim infarktom koji su primljeni radi pPCI, postoji insulinska rezistencija (113) koja se uslovno može označiti kao „akutna“ IR. HOMA index je u tih osoba korelisao ne samo sa BMI i glikemijom nego i sa veličinom infarkta procenjenim enzimatski (maksimalne vrednosti CKMb) i sa nivoom hs-CRP (*eng. high sensitive C-reactive protein*). Ista grupa autora pokazala je kod preko 1300 osoba sa akutnim koronarnim sindromom, udruženost IR sa većim oštećenjem miokarda, većim skokom troponina i slabijom ejectionom frakcijom leve komore kao i sa većom aktivacijom sistemske inflamacije (115).

Može se prihvatiti da je ova “akutna” IR deo akutnog glikometaboličkog odgovora na stres. Ona može biti prolazna i može se javiti čak i kod bolesnika bez hroničnog glikometaboličkog poremećaja (117). U akutnoj IR se registruje akutna hiperglikemija i/ili akutna hiperinsulinemija (118). Akutna hiperglikemija kod STEMI bolesnika ima direktne akutne negativne kardiovaskularne efekte, doprinoseći nekompletnoj miokardnoj reperfuziji i koronarnoj mikrovaskularnoj disfunkciji (119-123). Prognostički značaj hiperinsulinemije kod STEMI bolesnika (124, 125) i njen odnos sa koronarnim protokom (126) su manje poznati i razjašnjeni.

Mi smo pokazali na osnovu HOMA index-a, da je tokom akutne faze prvog prednjeg STEMI kod bolesnika bez DM, lečenih primenom pPKI, insulinska rezistencija nezavisno povezana sa lošijom miokardnom reperfuzijom, smanjenom koronarnom mikrocirkulatornom funkcijom i potencijalno većim finalnim infarktom miokarda (127).

1.10. Oksidativni stres

Prema savremenom konceptu ateroskleroze skoro svi faktori rizika izazivaju oksidativni stres na nivou endotela krvnih sudova dovodeći do njegove disfunkcije (128).

Oksidativni stres predstavlja disbalans izmedju produkcije vrlo reaktivnih radikala (stvaraju se i u normalnim metaboličkim putevima u mitohondrijama) i delovanja antioksidantnih materija i procesa. Posebno su reaktivni kiseonički radikali, koji nastaju u procesima nepotpune redukcije kiseonika. Ti radikali su: superoksidni radikal, vodonik peroksid, hidroksilni radikal, hidroperoksidni radikal i sam kiseonik.

Oksidativni stres podstiču brojni faktori rizika. Takodje i smanjena aktivnost antioksidativnih enzima (glutation peroksidaze, dismutaze i dr.) kao i smanjen unos antioksidanata mogu doprineti većem oksidativnom stresu.

Dislipidemija, a pre svega visok nivo LDL čestica i triglicerida u cirkulaciji, kao i snižen nivo HDL čestica ili njihova difunkcija, podstiču oksidativni stres. Dijabetes, posebno neregulisan, ima sličan efekat. Slobodni radikali lako oksidišu slobodne masne kiseline bilo da se one nalaze u cirkulaciji ili se oslobadjaju iz lipoproteina, ali i one masne kiseline ili druge lipidne frakcije u lipoproteinima kao i u ćelijama. Takodje dovode i do lipidne peroksidacije, pre svega LDL čestica, tokom njihovog prolaska izmedju samih endotelnih ćelija i prodiranja u dublje slojeve zida krvnih sudova (128).

Slobodni radikali imaju veoma značajan i nepoželjan efekat na funkciju endotelnih ćelija. Oni inaktiviraju vazodilatatorni azot monoksid (NO) (koji je važan za normalnu funkciju vaskulature), indukuju ćelijski rast i utiču na aktivnost nekih kinaza. NO je ne samo bitan relaksans endotela, već je i centralna molekula vaskularne homeostaze (129, 130). Oksidativna modifikacija NO ne dovodi samo do snižavanja njegove bioraspodivnosti, nego dovodi i do povećane produkcije toksičnog peroksinitrita, koji dalje otežava već postojeći disbalans izmedju delovanja agresivnih i vaskulo protektivnih faktora. Mnogo je dokaza, posebno u poslednjih 10-20 godina, da je oksidativni stres jedan od glavnih induktora endotelne disfunkcije ali i razvoja svih ostalih stadijuma aterogeneze (128, 129).

Oksidativni stres je važna komponenta reperfuzione ozlede i njegov značaj u indukciji miokardnog i mikrovaskularnog oštećenja nakon pPKI kod STEMI bolesnika je veliki.

1.10.1. Biomarkeri oksidativnog stresa

Postoji više jedinjenja koje možemo smatrati markerima oksidativnog stresa. Protagonisti oksidativnog stresa su vrlo reaktivni i po pravilu kratko žive, jer skoro odmah po formiranju reaguju sa molekulama na mestu stvaranja. Kiseonički radikali se mogu naći samo u tragovima u pojedinim tkivima, ali oksidativno izmenjene molekule se mogu meriti pouzdano. Samo neke od njih možemo smatrati biomarkerima oksidativnog stresa. U grupi biomarkera koji su određivani u epidemiološkim studijama spadaju: homocistein, nitrozirani tirozini i F2 isoprostrani za koje je pokazano da imaju značaja u funkcionisanju endotela kao i za ishod kardiovaskularnih bolesti. Relativno skoro je pokazano da je mijeloperoksidaza, inače endogeni generator produkcije oksidanata, od koristi u odbrani organizma, ali je opasna za vaskularni zid kada je on duže podvrgnut njenom delovanju. Danas je prihvaćeno da se ona može posmatrati kao biomarker oksidativnog stresa i prediktor lošeg ishoda kod STEMI bolesnika lečenih primenom pPKI (131)

U proceni oksidativnog stresa, kao alternativni pokušaj je određivan kapacitet antioksidativnog delovanja. Koncentracija glutationa, posebno odnos sa oksidanim glutationom (132) su predloženi kao potencijalni indikatori oksidativnog disbalansa. Za eritrocitnu glutation-peroxidazu je takodje bilo pokazano da ima prediktivni značaj za pojavu kardiovaskularnog događaja (133). *Asymmetric dimethylarginine* (ADMA) je produkt endogene metilacije l-argininskih ostataka proteina. Zbog slične strukture sa l-argininom, prirodnim prekursorom formiranja NO, ADMA može da kompetitivno inhibiše aktivnost NO sintase i tako smanji stvaranje NO. Ona takodje interferira sa biološkim efektima NO (134). Izgleda da različiti kardiovaskularni faktori rizika kao i neke bolesti podižu nivoa ADMA u krvi preko oksidativnog stresa. ADMA može biti indirektni indiktor oksidativnih stresa i oštećenja jer je stabilna, ima duži poluživot i može se lako određivati u krvi (135, 136). Jedan od izuzetno važnih produkata oksidativnog stresa je oksidativna transformacija LDL partikula (oxLDL) koji je može smatrati markerom i oksidativnog stresa i endotelne disfunkcije.

1.10.2. oxLDL: marker oksidativnog stresa i endotelne disfunkcije

Oksidisani LDL (OxLDL) je pro-inflamatorna i pro-aterogena čestica vrlo tesno uključena u započinjanje, progresiju i potencijalno u destabilizaciju aterosklerotske lezije (137).

Za oksidativnu transformaciju LDL čestica (lipidnih ali i proteinskih komponenti) najvažniji je ćelijski cikooksigenazni sistem, mijaloperoksidaza i reaktivne kiseoničke vrste (eng reactive oxygen species; ROS). Sama oksidacija LDL čestica, prvenstveno njegovog proteinskog dela, tj Apo B, prevashodno se odigrava u zidu krvnog suda, u koji LDL partikule prodiru između oštećenih endotelnih ćelija (aktivacija i oštećenje endotelnih ćelija je inače inicijalni događaj u aterogenezi). LDL partikula se mogu oksidisati i u makrofagima, endotelnim i glatko-mišićnim ćelijama. Enzimi iz HDL čestica štite LDL čestice od oksidativnih transformacija. oxLDL je sam dalje generator oksidativnog stresa.

OxLDL sadrži modifikovani apo-protein B, koga ne može da prepozna LDL receptor. oxLDL se zato vezuje za *scavenger* receptor na makrofagima. Sledi internalizacija oxLDL u makrofag i transformacija makrofaga u penastu ćeliju. Takav makrofag proizvodi i oslobađa proinflamatorne citokine (IL-1, NTF- α) što je uvod u vaskularnu inflamaciju niskog stepena i druge procese koji produbljuju endotelnu disfunkciju i oštećenje endotela, ali i svih struktura zida krvnog suda (138).

Na osnovu svega navedenog jasno je da se oxLDL može prihvatiti kao jedan od pokazatelja stepena oksidativnog stresa u zidu krvnog suda i markera endotelijalne disfunkcije.

Povišen nivo oxLDL povezan je sa težom, nestabilnijom formom koronarne bolesti (139). Osobe sa povišenim oxLDL imaju 3.5 puta veću sklonost da razviju MetS u narednih 5 godina (140). Pokazano je napr. da je u zdravog sredovečnog muškarca, visok oxLDL povezan sa 4 puta većim rizikom za nastanak IBS (141).

Radovi koji su ispitali ulogu oxLDL u koronarnoj mikrocirkulaciji su malobrojni. Međutim, znajući da oxLDL teško oštećuje endotel i endotel zavisnu vazodilataciju, za očekivati je njegov loš uticaj i na koronarnu mikrocirkulaciju.

oxLDL je takodje pokreće i imunološki odgovor sa stvaranjem cirkulišućih antitela. Kod zdravih mladih osoba titar cirkulišućih antitela protiv oxLDL koreliše sa RKP (142).

Do sada nije ispitivana veza između oxLDL i koronarne mikrovaskularne funkcije nakon primarne PKI.

Opšte je prihvaćeno mišljenje da je Met S udružen sa izraženim oksidativnim stresom. Pretpostavka je da bi metaboličko-inflamatorni faktori u bolesnika sa MetS pogodovali održavanju i produbljivanju oksidativnog stresa i proinflamatornog stanja i u akutnoj fazi akutnog infarkta miokarda, posle otvaranja infarktne arterije (143). Ovo bi moglo da utiče da oštećenje u funkciji koronarne mikrocirkulacije bude veće i teže, a oporavak sporiji i nepotpun.

1.11. Vaskularna inflamacija

Arterioskleroza se može smatrati i inflamatornim odgovorom na deponovanje lipida u zid krvnog suda. Brojna ispitivanja potvrđuju fundamentalnu ulogu inflamacije u razvoju svih stadijuma aterogeneze, od inicijalnih promena do pojave trombotskih komplikacija (144). Kliničke aplikacije inflamatorne teorije aterogeneze su veoma važne .

Konvencionalni pristup proceni rizika za buduće kardiovaskularne događaje kod bolesnika sa IBS, uključuje procenu sistolne funkcije leve komore, otkrivanje inducibilne ishemije i angiografski vidljive stenozе, ali ne definiše u potpunosti celokupan rizik. Neobjašnjeni deo ovog rizika može se makar delimično pripisati sistemske inflamaciji niskog stepena, koja doprinosi progresiji aterosklerotske lezije, vaskularnoj disfunkciji i insuficijenciji i konačno rupturi plaka (145). U kliničkoj praksi biomarkeri inflamacije, kao što je visoko senzitivni C-reaktivni protein (hsCRP), se koriste za identifikaciju osoba pod visokim rizikom za ispoljavanje kardiovaskularnog događaja, čak i u odsustvu drugih konvencionalnih riziko-faktora (145). U skorašnjoj meta analizi 54 prospektivne studije, nezavisni rizik povezanog sa promenom koncentracije hs-CRP u rang 1 SD je bio jednak ili veći, nego rizik zbog promene od 1 SD krvnog pritiska ili holesterola (146). Ipak, kompleksna biologija koja povezuje inflamaciju sa rizikom za aterotrombozu nije kompletno razjašnjena.

U nekim prospektivnim studijama je pokazano da povišen nivo inflamatornih medijatora kao što su IL-6 i TNF- α , i kod zdravih ljudi ima prediktivnu vrednost za ispoljavanje budućih vaskularnih događaja (147-150). Takodje je utvrđeno da povišen nivo

ćelijskih adhezionih molekula kao što su ICAM-1 i E selectin (151-153) ali i reaktanata akutne faze inflamacije kao što su fibrinogen i serumski amiloid A, pored hs-CRP (147, 154-160) takodje imaju prediktivni značaj za ispoljavanje budućih kardiovaskularnih događaja.

Poznato je da klasični faktori rizika (dislipidemija, dijabetes, gojaznost i hipertenzija) pogoršavaju vakularnu inflamaciju.

1.11.1. Dislipidemija i vaskularna inflamacija

Oksidativno transformisane LDL partikule posle prodiranja u zid krvnog suda indukuju vaskularnu inflamaciju kao odgovor na nastalu leziju. Osim oxLDL i druge lipoproteinske čestice kao što su VLDL i LDL takodje imaju aterogeni potencijal, jer se i one mogu oksidativno transformisati (161, 162). HDL ima protektivnu ulogu, jer ove čestice prenose antioksidativne enzime kao što je platelet-activating factor acetilhidrolaza i paraoksonaza, koje mogu da smanje oksidativne transformacije lipida i da tako neutrališu njihove proinflamatorne efekte.

Prema oksidativnoj hipotezi, LDL čestice zadržane u intimi, bar delom zbog vezivanja za proteoglikan, bivaju oksidativno modifikovane (163, 164). Pokazano je da se lipidni hidroperoksidi, lisofosfolipidi, karbonilna jedinjenja i druga biološki aktivna jedinjenja nalaze u lipidnoj frakciji ateroma (165). Ovako modifikovani lipidi mogu da indukuju ekspresiju adhesionih molekula, hemokina, proinflamatornih citokina, i drugih medijatora inflamacije u makrofagima i drugim ćelijama vaskularnog zida. Apoproteinske komponente lipoproteinskih partikula takodje mogu da pretrpe modifikacije u arterijskom zidu, pri čemu pokreću odgovor T ćelija, aktivirajući antigen-specifični imunološki odgovor (166-168).

1.11.2. Dijabetes i vaskularna inflamacija

Dijabetes je značajni riziko faktor u procesima aterogeneze. Hiperglikemija može da vodi modifikaciji makromolekula, na pr. u procesu formiranja tzv. uznapredovalih produkata glikacije (*advanced glycation products*; AGE) (169). Vezujući se za receptore kao što su RAGE (receptor za AGE), ovi proteini mogu uvećati produkciju pro-inflamatornih citokina i

sam inflamatorni proces u endotelnim ćelijama. Sa druge strane i dijabetes sam, čak i nezavisno od visine hiperglikemije, može da promoviše oksidativni stres preko produkcije reaktivnih kiseoničnih radikala i drugih reaktivnih jedinjenja (170). Posledica je ne samo pokretanje nego i produblјivanje procesa vaskularne inflamacije. Pokazano je tokom akutnog infarkta miokarda, kao i kod primene pPKI, da akutno nastali metabolički poremećaji a pre svega akutni glikozni dismetabolički poremećaj, kod osoba koje inače nisu imale dijabetes, mogu imati uticaja na ishod lečenja i intrahospitalni mortalitet kao i na mortalitet posle završenog lečenja (171, 172).

1.11.3. Gojaznost i vaskularna inflamacija

Danas je opšte prihvaćen stav da je gojaznost stanje sa prisutnom sistemskom vaskularnom inflamacijom niskog stepena, kao posledice prisutne insulinske rezistencije, česte udruženosti sa dijabetesom ili predijabetesom kao i udruženosti sa aterogenom dislipidemijom. Medjutim, adipociti kod gojaznih osoba su bolesni i pojačano produkuju proinflamatorne citokine. Tako je pokazano da se u adipoznom tkivu gojaznih osoba sintetišu TNF- α i IL-6, proinflamatorni citokini (173). Oni *per se* dovode do inflamatornih procesa u vaskulaturi ali uzrokuju i pogoršavaju insulinsku rezistenciju. Na taj način gojaznost može nezavisno da promoviše vaskularnu inflamaciju i aterogenezu ali i da potencira sve efekte insulinske rezistencije i pridruženih poremećaja na vaskularnu inflamaciju.

1.11. 4. Hipertenzija i vaskularna inflamacija

Hipertenzija kao tzv konvencionalni faktor rizika za aterogenezu može da pokrene vaskularnu inflamaciju. Angiotensin II, pored vazokonstriktornog efekta, može da indukuje i intimalnu inflamaciju. On stimuliše produkciju superoksidnog anjona, reaktivnog kiseoničnog radikala, u endotelnim i glatko mišićnim ćelijama arterija (174). Angiotensin II može da poveća produkciju proinflamatornih citokina (u glatkomišićnim ćelijama) kao što su interleukin 6 (IL-6) i MCP-1 (*monocyte chemotactic protein 1*), kao i produkciju leukocitnih adhezionih molekula VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) na endotelnim ćelijama (175-177).

1.11. 5. Vaskularna inflamacija i koronarna mikrovaskularna disfunkcija

Sve je više dokaza da su disfunkcija endotela i mikrovaskularna disfunkcija povezane sa povećanom sistemskom inflamacijom i da mogu predhoditi ili istovremeno postojati sa visoko-rizičnom koronarnom aterosklerozom. Recio-Mayoral i sar (178) su pozali da, u poredjenju sa zdravim osobama bolesnici sa sistemskim lupus eritematosusom ili reumatoidnm artritism, koji nemaju značajnu koronanru bolest, na koronarografiji imaju snižene vrednosit RKP i to proporcionalno trajanju bolesti. Jedna skorašnja studija bolesnika sa akutnim koronarnim sinromom i neobstruktivnom formom koronarne bolesti, na angiografiji je pokazala da su one osobe koje su imale koronanru mikrovaskulranu disfunkciju (snižen invazivno odredjen RKP) takodje imale i fibroaterom sa tankom kapom. Oni su imali i više vrednosti hsCRP u odnosu na osobe bez mikrovaskularne disfunkcije , uprkos sličnoj težini epikardne bolesti procenjene preko area stenozе i frakcionisane rezerve protoka (*eng fractional flow reserve*) (179). Recio-Mayoral i sar. su proširili svoj rad (180) pokazujući da u kohorti bolesnika sa sračnim (kardiološkim) sindromom X, povišene vrednosti hsCRP korelišu sa sniženom RKP.

Do danas ne postoje jasne kliničke studije koje bi pokazale da direktno smanjenje inflamacije snižava i rizik od kardiovaskularnih događaja. U toku su dve velike studije koje se bave ovim pitanjem. Prva je CANTOS (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*) studija, u koju su uključeni bolesnici posle infarkta miokarda sa povišenim vrednositma hs-CRP koji su randomizovani da dobiju ili placebo ili inhibitor interleukina (IL)-1 β canakinumab (181). I druga studija CIRT (*Cardiovascular Inflammation Reduction Trial*) je uključila bolesnike nakon infarkta miokarda koji su imali ili dijabetes ili sa MetS. Oni su randomizovani da dobiju ili placebo ili male doze metotreksata (182). U obe studije se pored kliničkih događaja prate i promene u RKP.

1.11.6. Vaskularna inflamacija u akutnom koronarnom sindromu

Nekroza miokarda u okviru akutnog koronanog sindroma započinje inflamatornu reakciju, čiji je cilj da ukloni ćelijski debris i aktivira reparativne procese, neophodne za formiranje ožiljka. Brojni dokazi (183) ukazuju da pojačan, produžen ili proširen post

infarktni inflamatorni odgovor, dovodi do izraženijeg remodelovanja leve komore i njene disfunkcije, sa povećanim rizikom za formiranje aneurizme leve komore, rupturu miokarda i razvoj srčane insuficijencije.

Oslobadjanje brojnih medijatora inflamacija događa se u okviru ishemijsko reperfuzione ozlede, nakon pPKI kod STEMI bolesnika. Post infarktna vaskularna inflamacija pogoršava oporavak mikrovaskularne funkcije i predstavlja potencijalni dodatni mehanizam neželjenog toka bolesti, bez obzira što je infarktna arterija uspešno otvorena. primenom pPKI.

Klirens apoptotičnih neutrofila, regrutovanje inhibitorne subpopulacije monocita i regulatornih T ćelija, diferencijacija makrofaga i interakcija pericit/endotelna ćelija, imaju aktivnu ulogu u smirivanju post infarktne inflamacije (183). Ovi anti-inflamatorni procesi su predmet brojnih savremenih istraživanja, a njihova modulacija predstavlja potencijalni terapijski cilj.

1.11.7 hsCRP kao marker vaskularne inflamacije u akutnom koronarnom sindromu

C-reaktivni protein (CRP) je reaktant akutne faze. Sintetiše se u jetri unutar 6h od početka akutne inflamacije, učestvuje direktno u aterosklerotskim procesima i marker je vaskularne inflamacije, a naročito visoko senzitivni C-reaktivni protein (*high sensitive CRP-hsCRP*). On je povezan sa koronarnom makro i mikrovaskularnom disfunkcijom. Tako je u PREDICT studiji pokazana korelacija između hs-CRP i rezerve koronarnog protoka nakon elektivne PKI i postavljanja stenta. Kod bolesnika sa STEMI lečenih primenom pPKI, povišen nivo hs-CRP na prijemu je bio nezavisan prediktor lošije perfuzije miokarda procenjene angiografski, nakon revaskularizacije (184, 185). Prediktivni značaj nivoa hs-CRP i inflamacije za procenu rezerve koronarnog protoka i njen oporavak nakon primarne PKI je još nedovoljno preispitan.

Neke činjenice govore u prilog značaja inflamatornih markera u predikciji toka akutnog koronarnog sindroma. Tako je pokazano da su povišen nivoi CRP, serum amiloida A, IL-6, kao i antagonista receptora za IL-1 česta pojava u akutnom koronarnom sindromu. Njihovi nivoi korelišu sa intrahospitalnim ishodom kao i sa tokom bolesti u kraćem periodu posle otpusta iz bolnice (185-191). Takodje, njihov nivo može da reflektuje ne samo stepen

miokardijalne nekroze već i stepen ischemia-reperfuzione lezije, kao i ozbiljnost koronarne ateroskleroze i nestabilnost koronarne cirkulacije.

Prognostički značaj hsCRP kod osoba sa akutnim koronarnim sindromom je verifikovan i za kratak i za duži period praćenja. Povišen nivo hsCRP (>3 mg/L) je bio utvrđen kod $<10\%$ zdravih osoba kao i kod $<20\%$ pacijenata sa hroničnom i stabilnom anginom pectoris. Kod pacijenata sa nestabilnom anginom pectoris (Braunwald class IIIb), hsCRP je bio povišen u više od 65% pacijenata, kao i u više od 90% pacijenata sa akutnim infarktom koji su predhodno imali nestabilnu anginu. Međutim, hrCRP je bio povišen kod $<50\%$ pacijenata kod kojih je akutni infarkt bio bez ispoljene kliničke slike, ili kada su uzorci krvi bili uzeti pre porasta markera nekroze (185, 191, 192).

Posebno je interesantno razmatranje o primarnom značaju inflamacije kao komponente koronarne nestabilnosti u pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Izostanak porasta hsCRP u $>30\%$ pacijenata sa nestabilnom anginom i u $>50\%$ pacijenata sa akutnim infarktom miokarda koji nisu imali predhodno nestabilnu anginu, sugeriše heterogenu ulogu inflamatornih procesa koji trigeruju koronarnu nestabilnost (193).

Postoje individualne razlike u odgovoru na inflamatorne stimuluse. Tako je porast hsCRP i IL-6 vidjen kod nekih osoba u odgovoru na vaskularnu traumu tokom koronarne angioplastike ili tokom nekomplikovane kateterizacije (194). Interesantno je da su bazalne vrednosti hsCRP i IL-6 kod nekih osoba korelisale sa porastom CRP i IL-6 tokom akutnog infarkta a kod drugih ne (195). U in vitro uslovima produkcija IL-6 na izolovanim monocitima od osoba sa nestabilnom anginom pectoris i povišenim nivoom i CRP i IL-6 je bila mnogo veća nego ako su monociti bili uzeti od zdrave osobe (191). Ove razlike u stepenu odgovora na inflamatorne stimuluse su najverovatnije genetski uslovljene.

Prema tome, na osnovu ovih i drugih istraživanja može se zaključiti da je sa kliničke tačke gledišta hs-CRP kao biomarker inflamacije i kao član familije proteina uključenih u imunološke odgovore organizma, vrlo koristan u predikciji ispoljavanja kardiovaskularnih obolenja ali i kao prognostički faktor toka bolesti nakon njene pojave i započetog lečenja (196).

Pored prediktivnog značaja CRP ima i direktne u inflamaciji. On je i sam jedan od aktera inflamatornih procesa: obezbedjuje integraciju aktivacije nekih citokina, može da aktivira komplement, indukuje ekspresiju nekih ćelijskih adhezionih molekula, kao i nekih

tkivnih faktora, posredujući u preuzimanju LDL čestica od strane za endotel adheriranog makrofaga, indukuje nakupljanje monocita u arterijskom zidu, povećava stvaranje metaloproteinaze (197-201).

1.12. Adiponektin: anti-inflamatorni, vaskulo- i kardioprotektivni faktor

Adiponektin je hormon adipocita koji ima značajan uticaj u energetske metabolizmu, ali i u zaštiti i održavanju normalne gradje i funkcije zida krvnog suda. Glavni izvor oslobadjanja adiponektina su visceralno i epikardno masno tkivo. On poseduje anti-inflamatorna, anti-trombotična i anti-aterogena svojstva (202). Ova dejstva ispoljava delujući na brojne organe uključujući jetru, skeletne mišiće, vaskularni endotel i kardiomiocyte. Takodje, povećava i osetljivost metabolički aktivnih tkiva na delovanje insulina.

Njegova aktivnost je pretežno ispoljena u «popravljanju» i oporavku oštećenog endotela, a time i u održavanju endotel-zavisne koronarne vazodilatacije. Ova dejstva ispoljava preko aktivacije brojnih intracelularnih signalnih kaskada. Nizak nivo adiponektina u cirkulaciji usled smanjene sistemske produkcije je prisutan kod gojaznih osoba, osoba sa DM tip 2 i u MetS, a to se dovodi u direktnu vezu sa ubrzanom aterogenezom kod ovih osoba (202). Rezultati novijih studija ukazuju da se adiponektin sekretuje i iz epikardnih adipocita u koronarnu cirkulaciju i da utiče na koronarnu mikrovaskularnu funkciju (203).

Prema rezultatima nekih ispitivanja adiponektin povećava produkciju NO i atenuira produkciju kiseoničnih reaktivnih radikala u endotelu. Adiponektin redukuje proliferaciju glatkomišićnih ćelija (204). Neka skorija ispitivanja ukazuju da adiponektin ima i direktna miokardioprotektivna dejstva (204). Zbog ovih i drugih efekata o kojima će biti reči, adiponektin bi mogao da se posmatra i kao marker u stratifikaciji rizika arteriosklerotskih procesa ali i kao potencijalni farmako-terapijski cilj (204).

1.12.1. Adiponektin: struktura i metabolička dejstva

Adiponektin je otkriven tokom ispitivanja genetskih potencijala adipocita, kada je utvrđeno da su oni izvor produkcije brojnih proteina koji su nazvani adipokini-adipocitokini. Mnogi od njih, kao što su leptin, rezistin, TNF α , PAI-1, angiotenzinogen, MCP-1 su

direktno ili indirektno uključeni u ispoljavanje insulinske rezistencije, DM, hipertenzije, vaskularne inflamacije i aterogeneze.

Adiponektin je jedini od svih produkata adipocita koji ima zapravo skoro sva suprotna dejstva (205). Adiponektin prevashodno stvaraju zreli adipociti. Postoje tri glavna adipozna depoa adiponektina: subkutano, visceralno i perivaskularno masno tkivo. Ekspresija (sinteza) adiponektina takodje je detektovana u manjim količinama i u jetri, kardiomiocitima, skeletnim mišićima, kolonu, pljuvačnim žlezdama, placenti i hipofizi, ali doprinos ovih tkiva koncentraciji adiponektina u cirkulaciji je relativno mali.

Adiponektin je kolagenu sličan protein od 247 aminokiselinskih ostataka, kodiran genom na hromozomu 3q26. Adiponektin je molekulske mase 30kDa. Sekretuje se u cirkulaciju gde se može naći u obliku raznih multimera sa različitom biološkom funkcijom. (204). U plazmi se može naći u tri forme: trimer niske molekulske težine, heksamer srednje i multimer velike molekularne težine. Multimerni oblik je inače mnogo aktivniji nego njegovi oblici niske molekularne težine (205). Prosečan nivo adiponektina kod ljudi je visok i iznosi 5-10 mg/ml. Njegova koncentracija u plazmi negativno koreliše sa stepenom visceralne gojaznosti. Žene imaju nešto niže vrednosti adiponektina u odnosu na muškarce.

Adiponektin ima čitav niz metaboličkih efekata. Tako je utvrđeno da stimuliše preuzimanje glikoze u skeletnoj muskulaturi. Ovaj efekat ostvaruje povećavajući tirozin kinaznu aktivnost insulinskog receptora, ali i preko p38 mitogen-aktivirane protein kinaze i stimulacije fosforilacije insulin receptorskog supstrata 1. Adiponektin tako povećava osetljivost ovih mišića na delovanje insulina.

Adiponektin redukuje hepatičnu glikoneogenezu preko inhibicije nekih enzima kao što je npr. fosfoenol piruvat karboksikinaza i glikozo-6-fosfataza te i tako popravljja glikoznu toleranciju.

Adiponektin promoviše stvaranje protektivnih HDL čestica preko nekoliko mehanizama, jer aktivira receptore za proliferaciju peroksizoma (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha; PPAR α*), što ima za posledicu povećano stvaranje apoproteina AI i AII a time i produkciju HDL partikula (206).

Nije razjašnjeno na koji način dolazi do snižavanja nivoa adiponektina u plazmi kod gojaznih osoba, odnosno kada se nakupe masti u adipocitima. Tumor nekrosis faktor, koji se stvara u adipocitima, je snažan inhibitor promotera adiponektinske aktivnosti.

1.12.2. Delovanje adiponektina na ćelije zida krvnog suda

Imuno-histohemijskim ispitivanjima je jasno pokazano u eksperimentalnom modelu ozlede vaskularnog zida izazvane balonom, vrlo veliko nakupljanje adiponektina na mestu lezije. Pokazano je da se adiponektin može da vezuje za subendotelni kolagen I, III i V. Endotelna ozleda može da indukuje nakupljanje adiponektina i njegov prolaz u subendotelni prostor preko njegovog vezivanja za pomenute kolagenske molekule (205). Kada je endotelna barijera povredjena nekim faktorom, kao na primer česticama oxLDL, nekim hemijskim supstancama (nikotin) ili mehanički (hipertenzivne lezije), adiponektin se nakuplja u subendotelnom prostoru vaskularnog zida vezujući se za subendotelijalni kolagen i tu ispoljava svoja antiaterogena dejstva. On suprimira adheziju monocita za vaskularne endotelne ćelije, jer inhibiše ekspresiju adhezionih molekula (vaskularni adhezioni molekul-1, intracelularni adhezioni molekul-1 i E selectin) i to preko inhibicije aktivacije nuklearnog faktora kapa B (NFk-B (207)).

Adiponektin takodje usporava proliferaciju vaskularnih glatkomišićnih ćelija kada je ona aktivirana delovanjem faktora rasta. Adiponektin to dejstvo ostvaruje preko inhibicije *mitogen-activated protein kinase* (208). Adiponektin suprimira i formiranje penastih ćelija preko inhibicije aktivnosti *scavenger* receptora klase A na makrofagima (209).

Pored antiinhlamatornih smatra se da adiponektin ima i moguća pro-regenerativna svojstva. Pretpostavlja se da adiponektin utiče i na mobilizaciju i funkciju cirkulišućih progenitorskih ćelija (CD34+), što bi povoljno uticalo na angiogenezu, neovaskularizaciju a moguće i na regeneraciju ishemičnog područja miokarda.

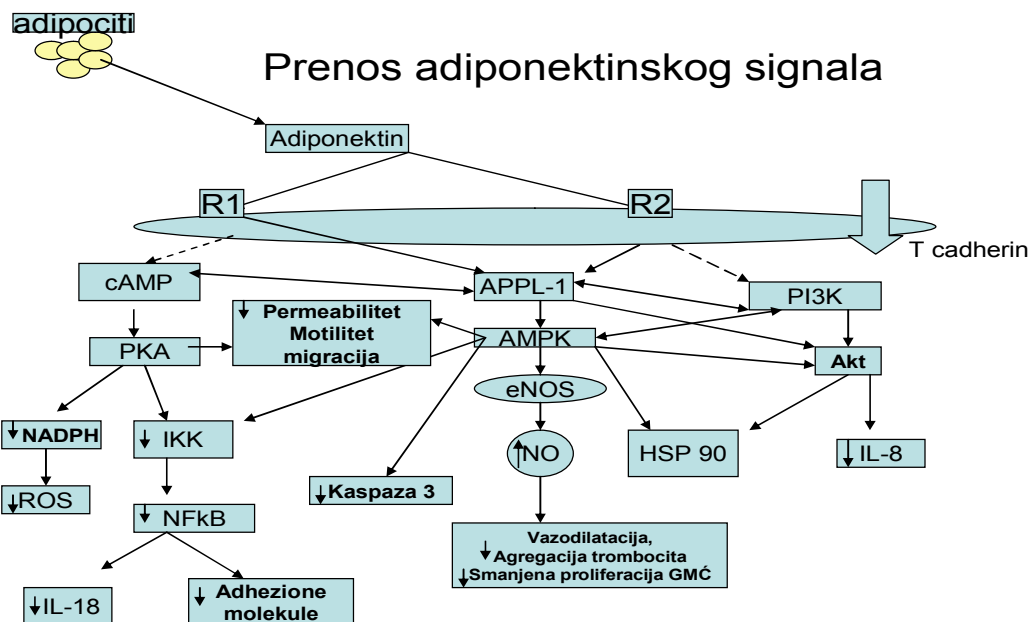
1.12.3. Adiponektinski receptori i prenos adiponektinskog signala

Put prenosa signala nastalog posle vezivanja adiponektina za specifične receptore u različitim tkivima a pre svega u vaskularnom endotelijumu je dosta razjašnjen. Utvrđeno je da adiponektinska signalna kaskada koja funkcioniše u vaskularnom endotelu ima možda i presudnu ulogu u ispoljavanju njegovih vaskulo i kardioprotektivnih efekata. Adiponektin se vezuje za brojne receptore. Do sada su identifikovana dva tipa receptora, Adipo R1 i Adipo

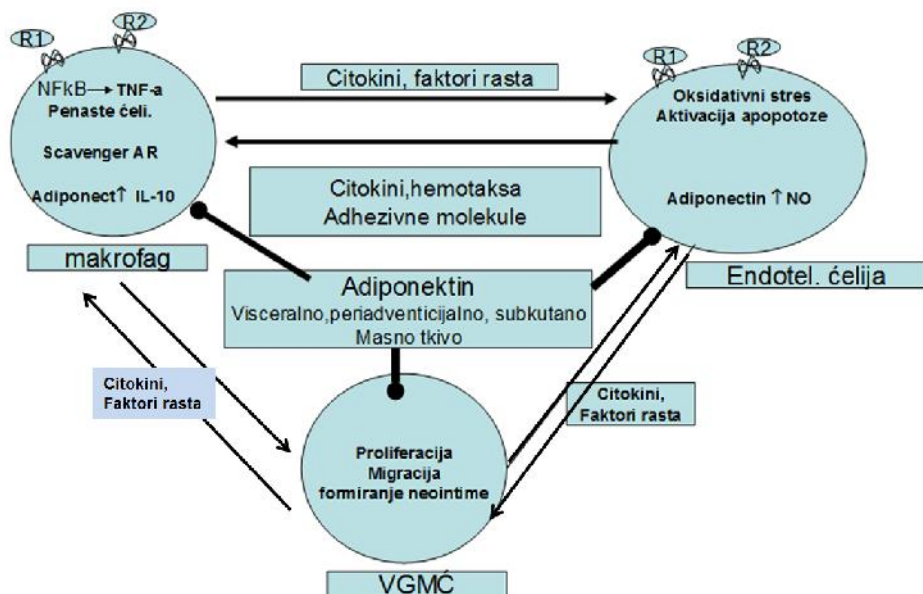
R2. T-caderin je glikofosfatidilinositolska molekula vezana za površinu ćelije koji se od skoro defeniše kao treći tip adiponektinskog receptora. Iako su Adipo A1 i Adipo A2 receptori ubikvitarni, Adipo A1 receptor se dominantno nalazi na skeletnim mišićima, dok se AdipoA2 receptor nalazi u velikom broju u jetri. Endotelne ćelije i kardiomiociti imaju oba tipa adiponektinskih receptora.

Adiponektin preko Adipo R1, Adipo R2 i T-caderina olakšava aktivaciju APPL-1 (adaptor protein containing PH domain) koji onda koordinira stimulaciju i pokretanje tri signalna puta: cAMP/PKA, AMPK i PI3K/Akt (**Slika 5**). Signalni put *cAMP/PKA* (activated protein kinase) je odgovoran za redukciju produkcije i delovanja kiseoničnih slobodnih radikala, za snižavanje ćelijske permeabilnosti, snižavanje motiliteta i migracije kao i za supresiju aktivacije NF- κ B puta koji je bitan za redukciju ekspresije IL-18 i ćelijskih adhezivnih molekula. *AMPK* (adenozin-monofosfat kinaza) kaskada ima iste efekte kao i predhodna na snižavanje ćelijske permeabilnosti, motiliteta i migracije kao i na supresiju aktivacije NF- κ B puta. Dodatno, ova kaskada omogućava i sintezu vazodilatatornog NO preko aktivacije endotelne NO sintase, a blokira produkciju kaspaze i interakciju sa PI3K/Akt. putem. Signalni put *PI3K-Akt* (phosphatidyl-inositol 3-kinase-Akt) je uključen u redukciji ekspresije interleukina IL-8 (hemotaktički agens) i promociji sinteze važnog faktora endotelijuma- NO.

Adiponektin takodje ostvaruje neke svoje efekte u tkz. unakrsnom razgovoru (*eng cross-talk*) između inflamatornih ćelija, vaskularnih glatko-mišićnih ćelija i endotelnih ćelija (**Slika 6**). Dakle, adiponektin štiti vaskulaturu preko redukcije oksidativnog stresa i smanjivanjem aktivacije endotelnih ćelija, supresijom proliferacije i migracije vaskularnih glatkomišićnih ćelija i svojim anti-inflamatornim akcijama.



Slika 5. Prenos adiponektinskog signala (Prema referenci 204). AMPK: AMP-aktivirana protein kinaza; APPL-1: adaptor protein koji sadrži PH domen; cAMP: ciklični adenozin- monofosfat. eNOS: endotelna sintaza monoksida; HSP-90: heat shock protein 90; IKK: I κ B7 kinaze; IL-8: interleukin 8; IL-10: interleukin 10; IL-18: interleukin 18; NADPH: nicotinamid adenine dinucleotid fosfat; NF- κ B: nuklearni factor κ B; NO: azot monoksid; PI3K-Akt: fosfatidilinositol 3-kinaza-Akt; PKA: protein kinaza A; R1: adiponektinski A1 receptor; R2: Adiponektinski A2 receptor; ROS: reaktivna kiseonična jedinjenja (*eng. reactive oxygen species*).



Slika 6 . Vaskuloprotektivni efekti adiponektina (Prema referenci 204): delovanje na ključne ćelije uključene u nastanak vaskularnih oštećenja. Tanje linije predstavljaju veze između inflamatornih ćelija, glatko-mišićnih ćelija i endotelijalnih ćelija koje stvaraju *circulus vitiosus* i uzrokuju vaskularna oštećenja. Deblje linije označavaju različite nivoe na kojima adiponektin vrši inhibiciju. AR: scavenger A receptor; VGMČ: vaskularne glatko-mišićne ćelije; TNF- α : tumor necrosis factor α .

1.13. Adiponektin i bolesti

Nivo adiponektina u plazmi se menjaju u različitim bolestima i stanjima u odnosu na one vrednosti koje se mogu utvrditi kod zdravih i normalno uhranjenih osoba.

1.13.1. Adiponektin i metabolički poremećaji

Nivo adiponektina je niži u osoba sa DM 2 nego kod osoba koje nemaju dijabetes, a imaju sličan indeks telesne mase (210). Koncentracija adiponektina snažno koreliše sa insulinskom senzitivnošću, što je pokazano i u animalnim modelima i kod ljudi. Kod osoba sa insulinskom rezistencijom nivo adiponektina u plazmi je niži (211-13). Adiponektin ostvaruje svoje dejstvo na mišićnom i drugim metabolički aktivnim tkivima povećavajući osetljivost na delovanje insulina. Taj efekat ostvaruje preko aktivacije AMP aktiviranih protein kinaza (214). Japanska grupa autora je pokazala da su osobe sa niskim nivoom adiponektina (≤ 4 mg/ml) imale veći rizik za ispoljavanje koronarne bolesti i multiple metaboličke faktore rizika, što je ukazalo na zaključak da je hipoadiponektinemija možda jedan od važnih faktora za ispoljavanje MetS (215). Opisana je i genetski uslovljena hipoadiponektinemija uzrokovana *missense* mutacijom koja se fenotipski ispoljava kao metabolički sindrom.

1.13.2. Adiponektin i hipertenzija

Nivo adiponektina u plazmi je snižena i u osoba sa hipertenzijom, nezavisno od toga da li postoji insulinska rezistencija (216). Endotel-zavisna vazoreaktivnost izrazito je smanjena u ljudi sa niskim nivoom adiponektina, što je jedan od mogućih mehanizma kojim se ispoljava hipertenzija u osoba sa visceralnim tipom gojaznosti (217).

U više eksperimentalnih radova utvrđeno je da nedostatak adiponektina, kod genetski modifikovanih adiponektin deficijentnih miševa, izlaganje opterećenju pritiskom dovodi do izraženije hipertrofije leve komore i njenog remodelovanja (218, 219). To je povezano sa smanjenom ekspresijom AMP- aktivirane protein kinaze i naravno insulinskom rezistencijom (219). Ovi nalazi ukazuju da deficit adiponektina dovodi do progresivnog srčanog

remodelovanja ali i do bržeg prelaska srčane hipertrofije u srčanu insuficijenciju u stanjima opterećenja leve komore pritiskom (npr. u hipertenziji). To se ostvaruje prekidom/snižavanjem AMPK signalnog puta, a to dovodi do neadekvatne angiogenze za dati stepen hipertrofije leve komore.

1.13.3. Adiponektin i koronarna bolest

Nizak nivo adiponektina u plazmi je dobro dokumentovan marker rizika za razvoj koronarne arterijske bolesti, nezavisno od drugih tradicionalnih faktora rizika i to prevashodno kod muškaraca (220). Muškarci sa hipoadiponektinemijom (<4.0 microg/mL) su imali dva puta veću prevalencu IBS nezavisno od drugih klasičnih faktora rizika (215).

Nivo adiponektina u plazmi kod osoba sa koronarnom bolešću je niži nego u osoba koje nemaju tu bolest, čak i kada se oni usklade(izjednače) prema indeksu telesne mase i godinama starosti (215). Nizak nivo adiponektina u plazmi je udružen i sa pojavom aterogene dislipidemije i formiranjem plaka bogatog lipidima u koronarnim arterijama, čak i u osoba koje nisu imale dijabetes (221). Prospektivna studija Pischona i sar. (222) je potvrdila da je visoka koncentracija adiponektina udružena sa redukcijom rizika za nastanak akutnog infarkta miokarda u ljudi. Hipoadiponektinemija je faktor rizika za progresiju stabilne koronarne bolesti u nestabilnu formu .

1.13.4. Adiponektin i koronarna mikrocirkulacija

Postoje radovi koji su ukazali da je adiponektin potencijni pozitivni regulator koronarne mikrocirkulacije. Kod žena sa normalnim angiografskim nalazom, koncentracija adiponektina u serumu je pozitivno korelisala sa RKP (223). Date i sar. su pokazali da se adiponektin lokalno produkuje u koronarnoj cirkulaciji i da reguliše RKP kod nedijabetičara sa angiografski normalnim koronarnim arterijama (203). Kod žena sa kardiološkim sindromom X (anginozni bol sa normalnim koronarografskim nalazom) pokazano je da su osobe sa smanjenom RKP (koronarnom mikrovaskularnom bolešću) imale deblje epikardno masno tkivo i niže vrednosti adiponektina, a više vrednosti CRP. One su imale i insulinsku rezistenciju većeg stepena (224).

1.13.5. Adiponektin i srčana slabost

Savremeni koncept srčane insuficijencije podrazumeva da je ovaj sindrom ne samo hemodinamski fenomen, već da se u njegovom sklopu javljaju i brojni metabolički poremećaji, uključujući insulinsku rezistenciju i rezistenciju na adiponektin (225). Berendoncks i sar. (226) su pokazali petostruko povećanje ekspresije adiponektina u skeletnim mišićima bolesnika sa umerenom do teškom kongestivnom srčanom slabošću. Nasuprot tome ekspresija receptora Adipo R1, kao i ekspresija signalnih molekula PPAR- α ili AMPK je bila smanjena, kao i aktivacija ključnih gena u regulaciji metabolizma masti i glikoze. Povišena vrednost adiponektina sa smanjenom efikasnošću signalnog puta, sugerise adiponektinsku rezistenciju u skeletnom mišićnom tkivu kod kongestivne srčane slabosti. Inače, kod bolesnika sa kongestivnom srčanom insuficijencijom povišene vrednosti adiponektina bile su marker povišenog kardiovaskularnog mortaliteta (227). Do skoro se smatralo da niti visoka, niti niska adiponektinemija nije factor rizika za nastanak i ispoljavanje srčane slabosti. Ipak, skorašnji radovi (228) ukazuju da je kod osoba starosti preko 65 godina, povišena koncentracija ukupnog i visoko molekularnog adiponektina, marker ili čak i medijator procesa povezanih sa starenjem koji dovode do srčane slabosti. U bolesnika sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom i sa srčanom kaheksijom, koja je odraz izraženog katabolizma, registruju se značajno povišene vrednosti adiponektina, često proporcionalnih gubitku u telesnoj težini, a koje pozitivno korelišu sa nivoom NT-proBNP (229). Manje je radova o adiponektinu u akutnoj srčanoj insuficijenciji. U jednom od njih je pokazano da su bolesnici na prijemu sa *de novo* nastalom akutnom srčanom slabošću, imali povišene nivoe i ukupnog i visoko-molekulranog adiponektina u plazmi, koji su se potom smanjivali tokom lečenja akutne srčane slabosti (230).

1.13.6. Adiponektin, akutni koronarni sindrom i reperfuziona ozleda

Nestabilnost i ruptura aterosklerotskog plaka koronarne arterije esencijalna je za nastanak akutnog koronarnog sindroma. Ključnu ulogu za nestabilnost i rupturu plaka ima matriks metaloproteinaza koju stvara i oslobadja makrofag. Tkivni inhibitor metaloproteinaze (TIMP) ima ulogu zaštitnika plaka od rupture. Protektivna uloga adiponektina se ostvaruje

tako što on povećava ekspresiju mesendžer RNA i produkciju tkivnog inhibitora metaloproteinaze i to preko indukcije sinteze IL-10.

Ovi nalazi idu u prilog stava da je adiponektin stabilizator plaka i da ga štiti od rupture (231). Eksperimentalne studije pokazuju da adiponektin štiti miokard od ishemija/reperfuzione ozlede preko AMPK i COX-2-zavisnih mahanizama (232). I u animalnom modelu je pokazano da adiponektin štiti srce od ishemija /reperfuzione ozlede (233).

Iako su protektivna biološka svojstva adiponektina jasna iz eksperimentalnih studija i istraživanja sa modelima akutnog koronarnog sindroma, a podržana i rezultatima iz epidemioloških studija, značaj adiponektina kao biomarkera u bolesnika sa STEMI je kontrovezan. U nekim kliničkim STEMI studijama, niske vrednosti adiponektina su bile prediktor nepoželjnog ishoda: remodelovanja leve komore (234), veće miokardne ozlede nakon pPKI (235) i lošeg kliničkog ishoda (236). U drugim studijama koje su obuhvatile STEMI bolesnike, lečenih primenom pPKI, visoke koncentracije adiponektina su bile prediktor i ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta (237). U jednoj studiji koja je obuhvatila muškarce sa visokim rizikom za koronarnu bolest i stabilnom anginom pektoris, ali i one sa nestabinom anginom i sa NSTEMI, koji su bili upućeni na koronarografiju, takodje je pokazano da je visok nivo adiponektina bio negativni prediktor ishoda. U ovoj kohorti bolesnika tokom dvogodišnjeg praćenja, pokazano je da su osobe sa koncentracijama adiponektina u najvišem tercilu, imale i veću incidencu infarkta miokarda i lošije preživljavanje u odnosu na osobe sa nižim vrednostima adiponektina (238). U prospektivnoj studiji koja je obuhvatila grupu od 1980 bolesnika sa koronarom bolešću (stabilnom anginom pektoris i akutnim koronarnim sindromom) bazalne vrednosti adiponektina nisu se razlikovale izmedju ove dve grupe bolesnika (239). Tokom 2.5 godine praćenja nakon izjednačavanja sa klasičnim faktorima rizika, viša koncentracija adiponektina je bila nezavisni prediktor kardiovaskularne smrti i nefatalnog infarkta miokarda. Sa porastom adiponektinemije za jedan interkvartilni razred rizik za nepovoljan kardiovaskularni događaj je rastao 1.17 puta. U istoj studiji nezavisna prediktivna vrednost adiponektina se izgubila nakon poravnanja za koncentracije BNP. Autori ove studije sugerisali su da za razliku od studija koje su uključivale inicijalno zdrave individue kod kojih je nizak adiponektina bio rizik za manifestaciju (dobjanje) kardiovaskularne bolesti, dotle je kod bolesnika sa

manifestnom formom koronarne bolesti visok adiponektin prediktor lošijeg kardiovaskularnog ishoda.

U literaturi postoji termin „*adiponektinski paradoks*“ (240). Moguće objašnjenje ovog paradoksa je da adiponektin u fiziološkim i umereno povišenim koncentracijama može da pruži kardio- i vaskularnu zaštitu kod bolesnika sa nižim i umerenim rizikom. Međutim, kod bolesnika sa visokim rizikom, iako u povišenim koncentracijama, adiponektin to ne uspeva (240).

Značaj adiponektina kao potencionalnog biomarkera u STEMI dodatno komplikuje njegova dinamika u akutnoj fazi. Pokazalo se da se koncentracija adiponektina u krvi prva dva do tri dana nakon AIM smanjuje, najverovatnije usled pojačane potrošnje (241). Potom se koncentracija adiponektina postepeno povećava od sedmog do četrnaestog dana, ali ne dostiže vrednosti pre infarkta. Smanjenje koncentracije adiponektina u prvim danima nakon AIM prati stepen inflamacije, procenjene koncentracijom hsCRP pri prijemu.

Do sada nema kliničkih studija koje su ispitivale uticaj adiponektina na funkciju koronarne mikrocirkulacije i RKP u STEMI bolesnika posle pPKI.

*

Na kraju uvodnog razmatranja brojnih činjenica značajnih za temu ove teze, može se zaključiti da je savremena terapija akutnog koronarnog sindroma svakako značajno popravila preživljavanje i ishod lečenja, pre svega uvođenjem novih metoda kao što je i primena pPKI. Međutim, izostanak oporavka koronarne mikrocirkulatorne funkcije čak i nakon uspešne pPKI je i dalje je ozbiljan klinički problem. Imajući u vidu da na njen oporavak deluju brojni faktori, koji su ovde razmatrani, uključujući i metaboličko-inflamatorne faktore, detaljna analiza mogućih prediktora oporavka koronarne mikrocirkulatorne funkcije i dinamika njihovih promena u ranoj STEMI fazi je od kliničkog značaja. Na taj način bi se mogla izvršiti bolja stratifikacija bolesnika prema riziku za neoporavak koronarne mikrocirkulacije pre/nakon pPKI i potencijalno definisati terapijski ciljevi kako bi se što optimalnije i individualno prilagodila strategija lečenja.

2. Ciljevi ispitivanja

Imajući u vidu dosadašnje rezultate ispitivanja postavili smo sledeću radnu hipotezu iz koje su i proizašli ciljevi istraživanja:

Hipoteza: U bolesnika sa akutnim infarktom miokarda lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (pPKI) prisustvo metaboličkog sindroma (MetS) i niskog nivoa cirkulišućeg adiponektina je udruženo sa pojačanom oksidativnom modifikacijom LDL čestica, pojačanom inflamacijom i ima nepovoljan uticaj na rezervu koronarnog protoka i vijabinost miokarda infarktne regije.

Ciljevi istraživanja:

1. Utvrditi *učestalost* disfunkcije koronarne mikrocirkulacije, procenjene rezervom koronarnog protoka infarktne arterije (RKP), kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda lečenih pPKI.
2. Odrediti *kliničke, proceduralne i metaboličko-inflamatorne prediktore* rezerve koronarnog protoka infarktne arterije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom.
3. Ispitati *odnos* rezerve RKP nakon pPKI i vijabilnosti miokarda infarktne zone, globalne sistolne i dijastolne funkcije leve komore u ranoj fazi nakon akutnog infarkta miokarda.

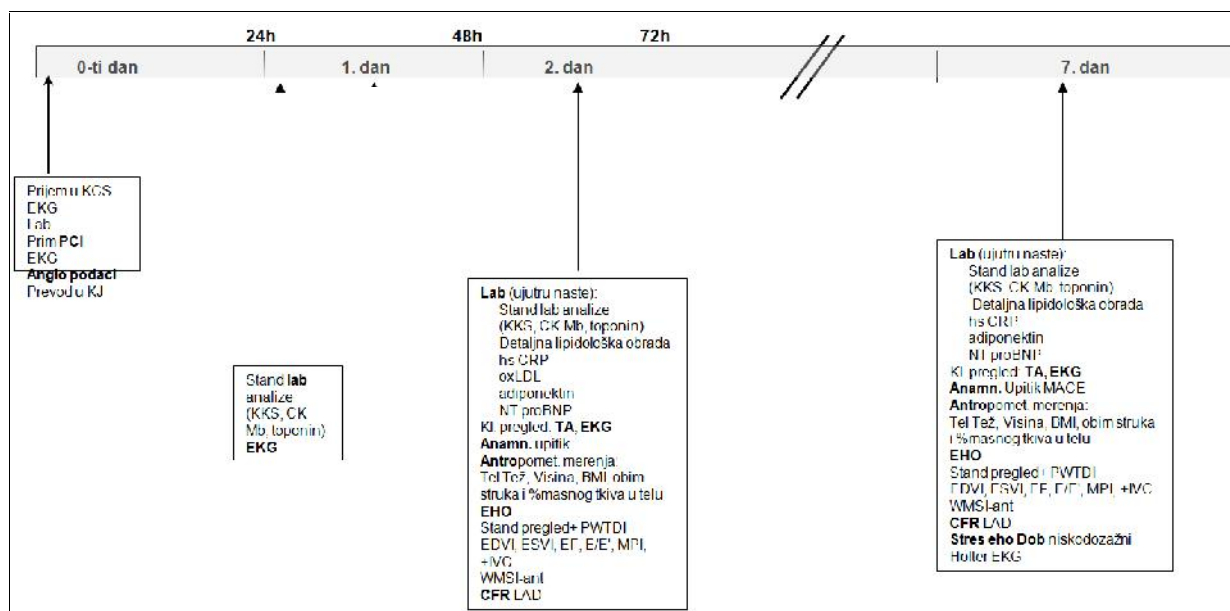
Radi ostvarivanja navednih ciljeva u ovom radu su postavljeni sledeći *zadaci*:

1. Ispitati učestalost disfunkcije koronarne mikrocirkulacije, procenjene neinvazivnim merenjem RKP.
2. Ispitati učestalost MetS u ispitivanoj populaciji.
3. Analizirati metaboličko–inflamatorni profil, kao i markere srčanog popuštanja kod bolesnika sa i bez MetS.
4. Analizirati odnos insulinske rezistencije i RKP nakon pPKI.
5. Analizirati dinamiku promena koncentracija oxLDL, hs-CRP i adiponektina kod bolesnika upućenih na pPKI.
6. Ispitati značaj *kliničkih parametara* (Kilip klase, faktora rizika, pristustva MetS) u predikciji smanjene RKP sedmog dana nakon pPKI.
7. Ispitati značaj *angiografskih, proceduralnih i elektrokardiografskih parametara* u predikciji smanjene RKP sedmog dana nakon pPKI.
8. Analizirati značaj *metaboličkih parametara* (markera glikoregulacije, markera oksidativnog stresa, inflamacije i anti-inflamatornih parametara), kao i *markera srčanog popuštanja* u predikciji smanjene RKP sedmog dana nakon pPKI.
9. Ispitati odnos RKP i vijabilnosti miokarda infarktne zone, sistolne i dijastolne funkcije leve komore.

3. ISPITANICI I METODE

3. 1. Dizajn studije

Studija je osmišljena kao prospektivna, konsekutivna, opservaciona, koja će se obaviti u jednom centru. Plan ispitivanja šematski je prikazan na **slici 7**.



Slika 7. Šematski prikaz plana ispitivanja

3.2. Populacija ispitanika

U studiju su uključeni bolesnici lečeni na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije u periodu od kraja novembra 2009. godine do kraja decembra 2010. godine.

Kriterijum za uključivanje bolesnika u ispitivanje bio je uspešno lečen prvi akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI), prednje lokalizacije sa rezidualnom stenozom infarktne arterije < 30%. Dijagnoza STEMI je postavljena i terapija sprovedena prema aktuelnim preporukama Evropskog kardiološkog društva (242).

Kriterijumi za ne uključivanje bolesnika u ispitivanje bili su: nemogućnost ili odbijanje bolesnika da prihvati i potpiše informativni pristanak za predloženo ispitivanje; nemogućnost da se izvede ehokardiografsko ispitivanje, uključujući i određivanje RKP sa

primenom infuzije adenzina (konstitucija grudnog koša sa lošim akustičkim prozorom koji onemogućava dobijanje zadovoljavajuće ehokardiografske slike, kontraindikacije za primenu adenzina zbog hronične obstruktivne bolesti pluća ili srčanog AV bloka 2 ili 3 stepena kao i zbog preosetljivosti na adenzin); hemodinamska nestabilnost bolesnika koja onemogućava ispitivanje RKP uključujući teško srčano popuštanje (Killip klasa 4); nepovoljni kardiovaskularni događaji u prvih sedam dana nakon prim PKI (letalni ishod, akutna i subakutna tromboza stenta, značajna krvarenja koja zahtevaju transfuziju); predhodno utvrđena renalna ili hepatična disfunkcija težeg stepena; postojanje malignog obolenja; hronične inflamatorne bolesti (reumatoidni artritis, SLE i dr.); autoimune bolesti; značajna valvularna bolest; privremeni ili stalni pejsmejker; značajne endokrinološke bolesti.

3.3. Etički aspekti ispitivanja

Svi ispitanici su pre intervencije bili detaljno upoznati sa ciljevima i planom ispitivanja, analizama i kliničkim metodama ispitivanja a potom su ako su se saglasili da se uključe u studiju, potpisivali informativni pristanak. Informativni pristanak je sačinjen u skladu sa preporukama Helsinške deklaracije o ljudskim pravima i odobren od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije.

3.4. Primarna perkutana koronarna intervencija (pPKI) i analiza angiografskih parametara

pPKI je bila izvršena unutar prvih 12h od pojave bola u grudima od strane tima sa velikim iskustvom, koje ovu intervenciju sprovodi u Kliničkom centru Srbije već godinama. Intervencija je obavljena što je bilo moguće brže. Kod svih pacijenata uključenih u ovu studiju stent je bio uspešno implantiran u prednju descendentnu granu leve koronarne arterije (*left anterior descending*; LAD). Angiografska procena uspešnosti reperfuzije vršena je upotrebom parametra *Angiographic Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) flow grade* a prema ranije definisanim kriterijumima (243).

Svi angiogrami su bili analizirani, a stepen bolesti je procenjivan prema broju obolelih koronarnih arterija na jedno-, dvo- i trosudovnu bolest. Koronarne arterije na kojima

je utvrđena obstruktivna lezija $\geq 70\%$ dijametara ili prisustvo ovakvih lezija na velikim granama (dijametar ≥ 2.5 mm) glavnih koronarnih arterija smatrane su bolesnim. Od angiografskih podataka analizirani su : TIMI protok i pre pPKI i posle pPKI (**Tabela 1**), lokalizacija infarktne lezije, broj implantiranih stentova, vrsta stenta (metalni ili obložen lekom), ukupna dužina stentova, finalni najveći, najmanji i prosečni dijametar stenta i pojava fenomena sporog protoka/ bez protoka (*eng. slow/no-reflow*) koji je definisan kao TIMI ≤ 2 posle uradjene pPKI.

Tabela 1. Angiografski sistem gradiranja protoka kroz infarktnu arteriju *Thrombolysis in Myocardial Infarction Flow* (TIMI) sistem. (Prema referenci 244).

| | |
|----------|--|
| Gardus 0 | Kompletna okluzija infarktne arterije |
| Gradus 1 | Blaga penetracija kontrasta nishodno od mesta obstrkcije u distalno vaskularno korito |
| Gradus2 | Perfuzija kompletne infarktne arterije u distalno vaskualrno korito, ali sa sporim protkom kontrasta u poredjenju sa zdravom arterijom |
| Gradus 3 | Kompletna perfuzija infarktne arterije sa normalnim protokom |

3. 5. Medikamentna terapija

U akutnoj fazi lečenja svi bolesnici su dobijali i standardnu medikamentnu terapiju koja je uključivala: klopidogrel 600 mg i aspirin 300 mg kao i iv bolus heparin pre pPKI. Posle intervencije pacijenti su dobijali dvostruku antiagregacionu terapiju koja je uključivala primenu klopidogrela ili tiklopidina i aspirin. Inhibitor glikoproteina IIb/IIIa, trombektomija i intrakoronarno davanje vazodilatatora je primenjivano prema proceni interventnog kardiologa. Lekovi iz grupe blokatora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE-I) t.j. blokatora angiotenzinskih receptora (ARB), blokatora beta receptora, diuretika, digitalisa i antagonista kalcijumovih kanala primenjivani u sledećim procentima: 82%, 96%, 52%, 9%, 9 % . Na terapiji statinima je bilo 98% bolesnika a ona je započinjana što pre nakon pPKI.

3.6. Anamnestički podaci

Analizirani su podaci o predhodnoj koronarnoj bolesti, riziko faktorima, predhodnoj terapiji i vremenu od početka bola u grudima do pPKI. Faktori rizika za IBS definisani su prema važećim preporukama. Dijagnoza hipertenzije je postavljena ako je sistolni krvni pritisak bio ≥ 140 mmHg, a dijastolni krvni pritisak ≥ 90 mmHg ili kada je bolesnik znao da ima hipertenziju i da prima lekove. Dijabetes melitus je definisan prema kriterijumima Svetske Zdravstvene organizacije (245). Bolesnici sa HbA1c $>6.5\%$ na prijemu smatrani su dijabetičarima, čak i ako nisu znali da imaju dijabetes u predhodnom periodu (novooaktivni DM) (246). Pacijenti koji su pušili 1 ili više cigareta u periodu od 12 meseci pre pPKI su označeni kao pušači.

3.7. Antropološka merenja

Antropološka merenja su vršena drugog dana posle pPKI, a obuvatala su: merenje telesne težine, visine, obima struka (marker visceralnog adipoziteta) i izračunavanje indeksa telesne mase (ITM). Bolesnici sa $ITM \geq 25$ kg/m² smatrani su gojaznim. Kod bolesnika je na osnovu obima struka procenjivano da li postoji abdominalna gojaznost.

3.8. Kardiološko ispitivanje

3.8.1. Osnovni kardiološki pregled

Kardiološki pregled je obavljen pri prijemu i svakog narednog dana do otpusta iz bolnice.

Na prijemu je izvršena procena postojanja srčane insuficijencije i izvršena njena klasifikacija prema Killip klasama: Killip 1- bez srčanog popuštanja; Killip 2- auskultatorni nalaz S3 i/ili nalaz pukota u donjoj trećini pluća; Killip 3- akutni plućni edem; Killip 4- kardiogeni šok.

3.8.2. EKG analiza

EKG analiza je vršena na osnovu zapisa načinjenog standardnim 12-to kanalnim EKG aparatom odmah po prijemu pre pPKI, i ≈ 30 minuta posle pPKI. Na osnovu ovih EKG zapisa analizirana je elevacija ST segmenta (ST-E) i njena postproceduralna rezolucija. Veličina ST-E pažljivo je merena od J tačke do najbližeg porasta za 0.05 mV. Analizirani su: (1) rezidualna post pPKI elevacija ST segmenta (mm) u odvodu gde je ona bila najveća pre pPKI; (2) najveća rezidualna elevacija ST segmenta (mm) posle pPKI bez obzira na odvod sa najvećom pre proceduralnom elevacijom; (3) najveća rezidualna elevacija ST segmenta (mm) u tri kategorije (< 1 mm, $1-2$ mm, ≥ 2 mm); (4) procenat rezolucije ST-E na dva načina ($< 50\%$ i $\geq 50\%$) i ($< 30\%$, $30-70\%$ i $\geq 70\%$) (247).

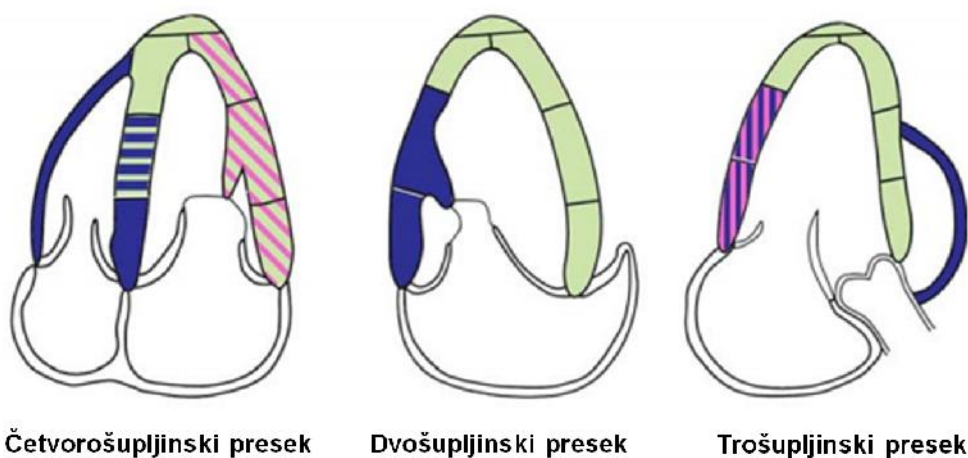
3.8.3. Ehokardiografski pregled

Ehokardiografsko ispitivanje je uradjeno sa ultrazvučnim aparatima (Acuson Sequoia C 256, Simens, Medical Solutions, USA) i 3V2C multifrekventnom sondom uz korišćenje drugog harmonika. Ehokardiografski pregled je uključivao:

- Standardna ehokardiografska studija uključujući volumetriju leve komore sa procenom globalne i regionalne sistolne funkcije (**Slika 7**)
- Merenje volumena leve predkomore korišćenjem *area-length* metode po formuli $\text{Volumen leve prekomore} = \frac{8}{3} \pi [(A1)(A2)/(L)]$, pri čemu je L manji od dva izmerena kranio-kaudana prečnika leve predkomore (**Slika 8**). (248)
- Procenu dijastolne funkcije leve komore
- Analiza longitudinalnih brzina medijalnog i lateralnog segmenta mitralnog anulusa leve komore upotrebom pulsno tkivnog Dopplera; (**Slika 9**)
- Procenu valvularnih regurgitacija, semikvantitativno
- Izračunavanje indeksa miokardnog učinka (*eng. Myocardial Performance Index; MPI*) leve komore upotrebom pulsno tkivnog Dopplera kao i konvencionalnim načinom;
- Odredjivanje RKP infarktne arterije
- Test vijabilnosti miokada

3.8.3.1. Procena sistolne funkcije leve komore

U okviru konvencionalnog ehokardiografskog pregleda globalna sistolna funkcija leve komore procenjena je merenjem ukupne ejeckione frakcije leve komore (po Simpsonovoj metodi). Segmentna kinetika LK je procenjivana izračunavanjem indeksa pokretljivosti zidova leve komore (*eng. Wall Motion Score Index; WMSI*), prema preporukama (248, 249) koristeći sedamnaesto-segmentni model. Ukratko, 17 segmenata miokarda LK (248) je bodovano prema stepenu miokardnog debljanja u sistoli i ocenjivano po sledećem sistemu: normokinetičan-1, hipokinetičan-2, akinetičan-3, diskinetičan 4. WMSI je računat kao srednja vrednost ocena svih sedamnaest segmenata. Pored ukupnog WMSI računat je i WMSI infarktne regije, t.j. samo regije vaskularizovane LAD arterijom (**Slika 7**).



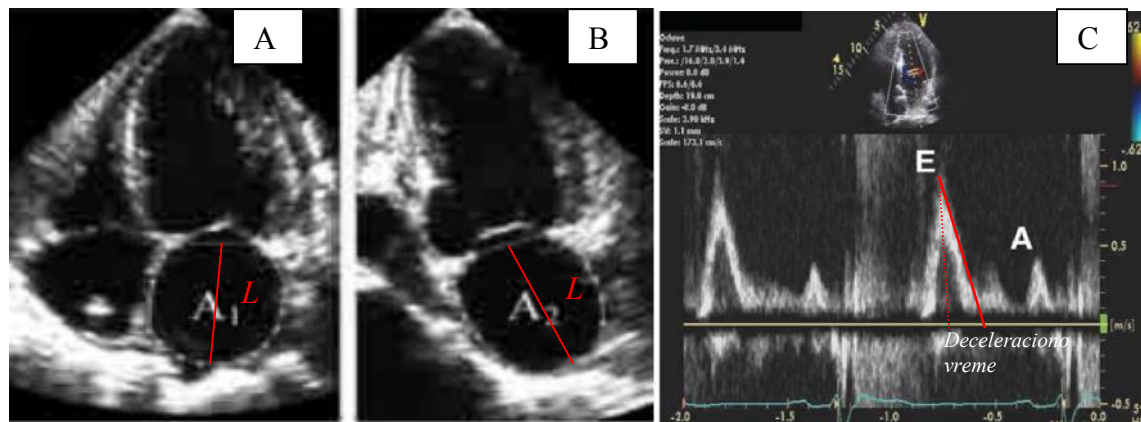
Slika 7. Šema vaskularizacije segmenata leve komore. Zelenom bojom (homogeno svetlo) označeni su segmenti vaskularizovani LAD arterijom. (Prema Referenci 248).

3.8.3.2. Procena dijastolne funkcije leve komore

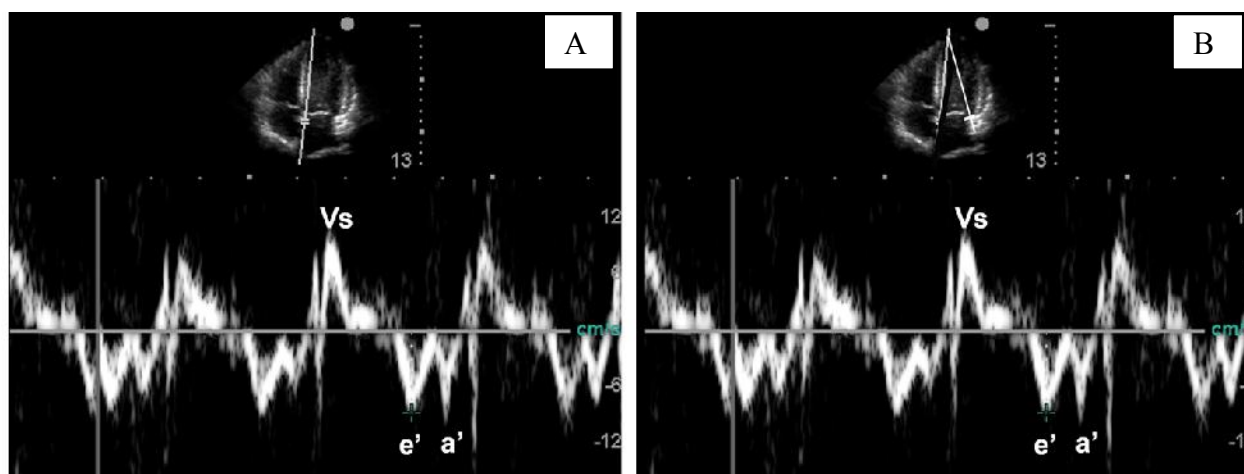
Procena dijastolne funkcije leve komore vršena je prema preporukama Američkog i Evropskog udruženja za ehokardiografiju (**Slika 10**) (250).

Mitralni utok je meren upotrebom pulsnog Dopplera stavljanjem volumnog uzorka od 1-2 mm u projekciju koaptacije tačke mitralnih lisitca u četvoro šupljinskom preseku tokom dijastole. U krivi brzina mitralnog protoka mereni su sledeći parametri: brzina ranodijastalnog protoka (talas E; cm/s), brzina dijastalnog protoka u fazi atrijalne kontrakcije

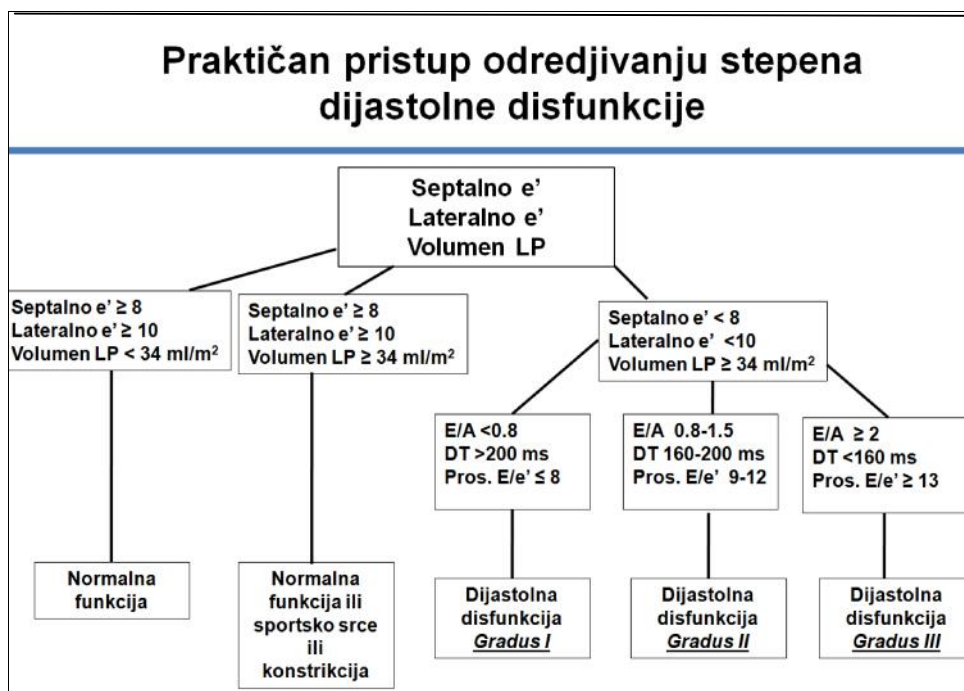
(talas A; cm/s), deceleraciono vreme talasa E i E/A odnos (**Slika 8 C**). U daljoj analizi deceleraciono vreme talasa E ≤ 140 ms ili ≥ 240 ms smatrano je van normalnog opsega. Rano dijastolna brzina mitralnog anulusa (e') merena je upotrebom pulsno tkivnog Dopplera, a u daljoj analizi je korišćena srednja vrednost lateralnog i medijalnog dela (**Slika 9**).



Slika 8. Merenje volumena leve prekomore korišćenjem dve projekcije (*area length* metod) (A) i (B) (prema referenci 248). Merenje transmitralnog protoka (prema referenci 250).



Slika 9. Merenje brzina medijalnog (A) i lateralnog (B) segmenta mitralnog anulusa upotrebom pulsno tkivnog Dopplera (prema referenci 250). Za dalju analizu korišćena je srednja vrednost e' .

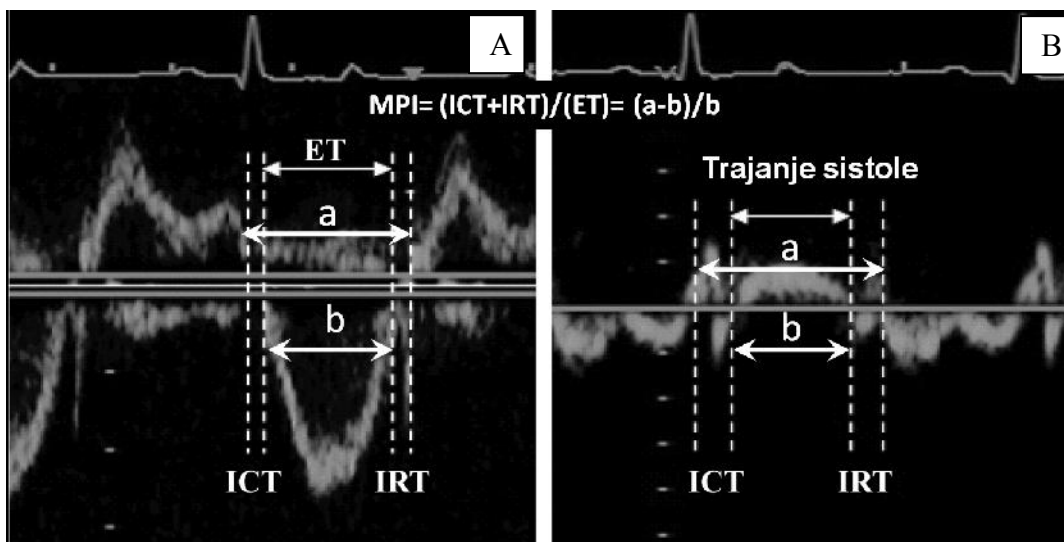


Slika 10. Odredjivanje dijastolne funkcije leve komore. Modifikovano prema referenci 250. LP: leva pretkomora. DT: deceleraciono vreme.

3.8.3.3. Odredjivanje indeksa miokardnog učinka (*Myocardial Performance Index*; MPI)

Indeks miokardnog učinka (*Myocardial Performance Index*; MPI) ili Tei indeks predstavlja parametar koji objedinjuje sistolnu i dijastolnu funkciju leve komore (251). U okviru našeg rada MPI je odredjen upotrebom konvencionalnog Dopplera i tkivnog Dopplera (**Slika 11**). Ukratko, konvencionalnim pulsni Dopplerom (**Slika 11 A**) volumni uzorak se postavlja izmedju izlaznog trakta leve komore i mitralne valvule u četvorošupljinskom preseku sa vrha srca. Vreme izovolumne kontrakcije (ICT) meri se kao interval izmedju zatvaranja aortne valvule i početka mitralnog protoka. Vreme izovolumne relaksacije (IVRT) se meri od zatvaranja aortne valvule (prekid protoka kroz izlazni trakt LK) do početka mitralnog utoka. Ejekciono vreme (ET) je vreme trajanja protoka kroz izlazni trakt LK. Izračunavanje MPI upotrebom tkivnog Dopplera prikazano je na **Slici 11 B**. MPI tkivnim

Dopplerom je računat i na medijalnom i na lateralnom segmentu mitralnog anulusa, a za dalju analizu korišćena je srednja vrednost ovih parametara.

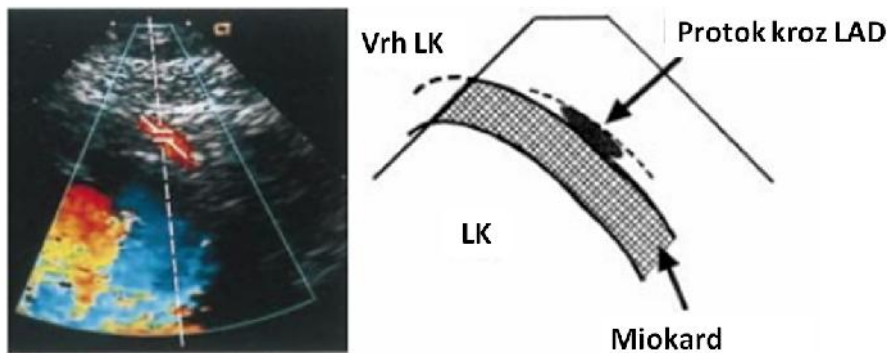


Slika 11. Odredjivanje indeksa miokardnog učinka (*Myocardial Performance Index*; MPI) upotrebom konvencionalnog Dopplera (A) i tkivnog Dopplera (B) (prema referenci 251). ICT: vreme izovolumne kontrakcije; IRT: vreme relaksacije; ET: ejectiono vreme.

3.8.3.4. Odredjivanje rezerve koronarnog protka (RKP)

Evaluacija mikrocirkulatorne funkcije analizom RKP infarktne arterije (LAD) je vršena prema ranije opisanoj metodi (24, 68), nakon adekvatne pripreme bolesnika, pod punom kardiološkom terapijom koju je bolesnik tada dobijao.

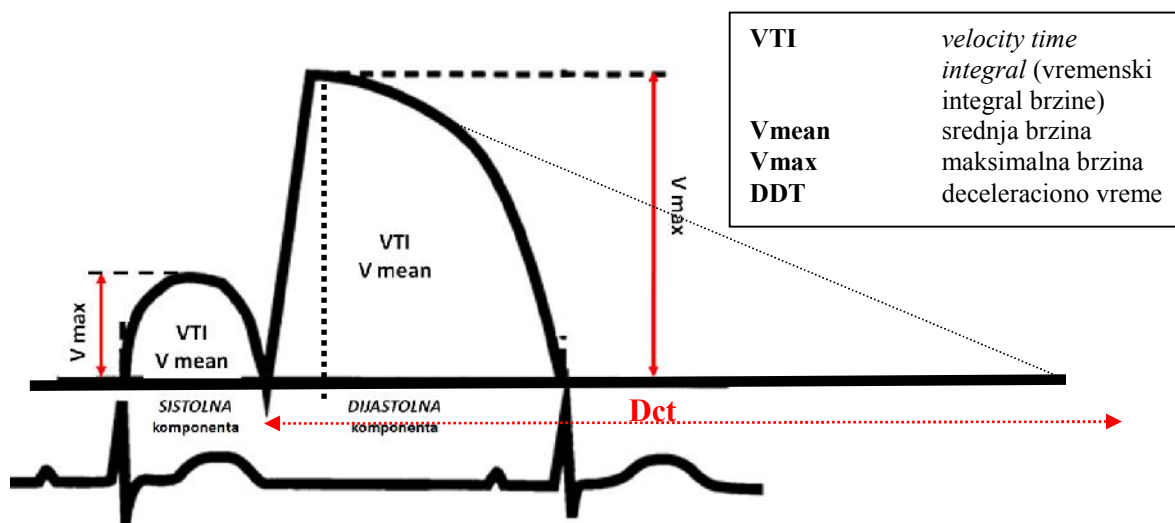
Osnove tehničkog izvodjenja ovog pregleda prikazani su na **Slici 4**. Za pregled je korišćena sonda od 4MHz. Ehokardiografska mašina je podešena za registrovanje protoka malih brzina (napomena: koronarni protok je brzine 0.25 do 0.50 m/sec u bazalnim uslovima), tako što je skala kolor Dopplera podešena na opseg 0.16 do 0.24 m/sec. Postavljanjem sonde u predeo vrha srca iz modifikovanog trošupljinskog apikalnog preseka, prvo je kolor Dopplerom pronadjen signal koronarnog protoka kroz LAD u projekciji medijalnog/distalnog predela interventrikularne brazde. Stavljanjem volumnog uzorka pulsno Dopplera u zonu pronadjenog kolor Doppler signala, registrovan je koronarni protok pulsno Dopplerom. Normalan profil koronarnog protoka je bifazičan, a parametri koji se mogu meriti prikazani su na **slici 12**.



Slika 12. Transtoraksna kolor Doppler ehokardiografija (levo) i šematski prikaz (desno) koronarnog protoka kroz distalnu LAD. LK: leve komora. LAD: left anterior descedens. (Modifikovano prema referenci 62)

Nakon registrovanja bazalnog protoka, bolesniku je dat adenzin iv (0.14 mg/kg/min tokom 1 min) radi izazivanja vazodilatacije i hiperemije, a potom je ponovo zabeležen protok kroz medijalni/distalni segment LAD.

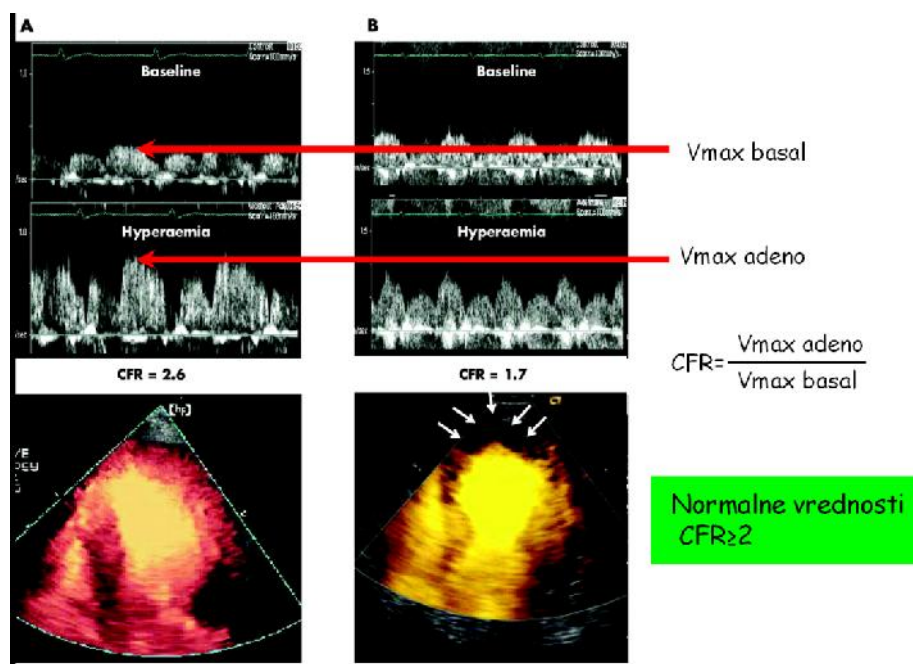
Analizirani parametri koronarnog protoka naznačeni su na **slici 13** i oni su mereni u bazalnim uslovima i nakon davanja adenzina. RKP je izračunata kao količnik maksimalne dijastolne brzine tokom hiperemije i maksimalne dijastolne brzine u miru (**Slika 14.**)



Slika 13. Šematski prikaz signala koronarnog protoka dobijenog transtoraknim Doppler ehokardiografskim pregledom i parametri koji su mereni. (Modifikovano prema referenci 62). DDT je meren od pika dijastolne brzine do tačke gde ekstrapolirana linija seče bazalnu liniju.

Sve ehokardiografske studije su digitalno snimane (format DICOM) i pohranjene za kasniju analizu koju su vršila nezavisno, dva iskusna istraživača ali bez podataka o pacijentu. U našoj laboratoriji su razlike u vrednostima RKP izmedju dva istraživača (*interobserver variability*) kao i jednog istraživača kada radi isti pregled više puta (*intraobserver variability*) <10% (252).

RKP određena transtoraksnom Doppler ehokardiografijom je pouzdana metoda kada se uporedi sa RKP dobijenom invazivnim putem (62). Ova metoda je proverena i potvrđjena kao pouzdana u našoj i u drugim laboratorijama (60, 252) i u poredjenju sa kompjuterizovanom tomografijom (54).



Slika 14. Ehokardiografsko određivanje RKP i korelacija sa kontrastnom perfuzionom ehokardiografijom kod bolesnika sa prednjim infarktom miokarda i očuvanom koronarnom mikrocirkulacijom bez perfuzionog defekta (A) i kod bolesnika sa odsutnom perfuzijom infarktne regije i oštećenom koronarnom mikrocirkulacijom (B) (preuzeto i modifikovano prema referenci 61)

Prisustvo ranog retrogradnog sistolnog protoka (*early systolic retrograde flow*) je definisano kao retrogradni protok maksimalne brzine ≥ 10 cm/s i trajanja > 60 ms (253).

Bolesnici su na osnovu vrednosti RKP sedmog dana nakon pPKI podeljeni u dve grupe: grupa sa očuvanom funkcijom koronarne mikrocirkulacije (RKP ≥ 2.0) i grupa sa

smanjenom funkcijom koronarne mikrocirkulacije (RKP <2.0). Ova procena je izvršena u skladu sa postojećim preporukama (60, 61, 66, 253,)

3.8.3.5. Test vijabilnosti

Test vijabilnosti miokarda radjen je sedmog dana nakon pPKI, kod bolesnika sa poremećajem segmentne kinetike u miru, korišćenjem niskodozažnog dobutaminskog testa, a prema preporukama Evropskog udruženja za ehokardiografiju (249). Sedmog dana od pPKI po završetku standardnog ehokardiografskog pregleda i odredjivanja RKP, uradjen je i test vijabilnosti sa iv davanjem dobutamina. Početna doza iv dobutamina je bila 10 mcg/kg/min, potom se doza postepeno povećavala na svaka 3 min za po 5 mcg/kg/min do dostizanja maksimalne doze od 20 mcg/kg/min. WMSI je računat pre testa vijabilnosti i pri maksimalnoj dozi dobutamina. Vijabilnim se smatrao onaj segment koji je popravio svoju kinetiku najmanje za jedan stepen.

3. 9. Laboratorijske analize

Po dolasku u bolnicu, *pre pPKI*, u uzorcima venske krvi izvršene su standardne biohemijske analize uključujući krvnu sliku, koncentracije kardiospecifičnih enzima (kreatin kinaze-CK; Mb frakcije kreatin kinaze-CKMb; mase CK-Mb; troponina I; mioglobina), oksidovanog LDL (oxLDL), adiponektina, visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (*eng.high sensitive C-reactive protein*; hs-CRP), glikoziranog hemoglobina (HbA1c) i N-terminal pro-brain natriuretskog peptida (NT-proBNP).

Krv za praćenje koncentracije kardiospecifičnih enzima uzorkovana je svakih 6h u prvih 48h, a potom na svakih 12h do ostanka bolesnika u koronarnoj jedinici, a obavezno drugog i sedmog dana našte.

Drugog dana su u uzorku venske krvi uzetom našte odredjivane standardne biohemijske analize, hs-CRP, oxLDL, adiponektin i NT-proBNP.

Sedmog dana u uzorku venske krvi uzetom našte su odredjivani pored standardnih biohemijskih analiza i koncentracije insulina, adiponektina, oxLDL, hsCRP i NT-proBNP.

3.9.1. Laboratorijske metode korišćene u određivanju analiziranih parametara

Uzorci krvi za TnI, CK-MB, NT-proBNP i hs-CRP nakon uzimanja su ostavljeni da koagulišu na sobnoj temperature 30 min, a zatim su centrifugovani na 4000 rpm tokom 10 min kako bi se izdvojio serum.

Koncentracije **TnI**, **CK-MB** i **mioglobina** u serumu su mereni hemiluminiscentnim mikročestičnim imunoesejem (*eng chemiluminescent microparticle immunoassay*; CMIA) na aparatu Architect i2000 System. Koncentracija **NT-proBNP** u serumu merena je pomoću Roche Cobas 6000 automatskog analizatora (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Koncentracija **hs-CRP** u serumu merena je upotrebom imunoturbidimetrijskog testa (Olympus Life i Material Science Europe GmbH, Ireland) na aparatu Olympus 152 AU 400. Najniža koncentracija koja se mogla detektovati bila je 0.02 mg/L.

Koncentracija **insulina** u serumu je merena upotrebom hemiluminiscentnog mikročestičnog imunoeseja na aparatu Architect i2000SR (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany). Prema priloženom uputstvu proizvođača, Architect, insulinski esej ima opseg merenja 1–300 $\mu\text{U/mL}$ sa analitičkom senzitivnošću $\leq 1.0 \mu\text{U/mL}$.

Koncentracija **Ox-LDL** merena je u EDTA plazmi korišćenjem komercijalnog kita firme Mercodia ELISA assay (*enzyme-linked immunosorbent assay*) (Mercodia AB, Uppsala, Sweden).

Adiponektin u plazmi je određivan metodom ELISA upotrebom komercijalnog seta (Mercodia[®] AB, Sweden). Uzorci krvi za određivanje adiponektina su centrifugirani 30 min a plazma je bila čuvana na -80°C do određivanja adiponektina. Svi uzorci su analizirani u duplikatu sa detekcionom granicom od 1.25 ng/mL. Intra-esejski koeficijent varijacije je bio $< 5\%$, a i interesejski $< 6\%$.

Druge biohemijske i hematološke analize podrazumevale su upotrebu standardnih procedura i eseja. **Ukupni i HDL holesterol kao i trigliceridi (Tg)** su određivani enzimatskim metodama, a LDL holesterol je izračunavan pomoću Friedewald-ove formule, sem u slučajevima kada su $\text{Tg} > 4,5 \text{ mmol/l}$. **Apoproteini apo A1 i B 100** su određivani nefelometrijski.

HOMA indeks je izračunavan korišćenjem vrednosti glikemije i insulinemije određivanih našte sedmog dana nakon pPKI po formuli: $\text{insulin } [\mu\text{U/mL}] \times \text{glikemija}$

[mmol/L])/22.5. Bolesnici čije su vrednosti bile veće od za pol-specifičnog 75. percentila (t.j., 1.80 za žene i 2.12 za muškarce) smatrano je da imaju insulinsku rezistenciju prema preporukama *European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR)* (86)

Procenjena je i **jačina glomerulske filtracije** (eng *estimated glomerular filtration rate*; eGFR). Ona je računata prema *Modification of Diet in Renal Disease study formula* (254).]

3.10. Postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma (MetS)

Posle izvršenih antropoloških, kliničkih i laboratorijskih ispitivanja postavljana je dijagnoza metaboličkog sindroma (MetS) na osnovu NCEP/ATP III kriterijuma (87) (**Tabela 2**).

Tabela 2. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma prema *The Nacional Cholesterol Educational Programm Adult Treatment Panel NCEP-ATP III*.

| | |
|----------------------------------|--|
| Abdominalna gojaznost | Obim struka ≥ 102 cm za muškarce ili ≥ 88 cm za žene |
| Povišen nivo triglicerida | ≥ 1.7 mmol/l ili već uključena terapija za hipertigliceridemiju |
| Snižen HDL holesterol | < 1.03 mmol/l (muškarci) ili < 1.29 mmol/l (žene) |
| Povišen krvni pritisak | sistolni ≥ 130 mmHg i/ili dijastolni ≥ 85 mmHg ili već lečena hipertenzija |
| Povišen nivo glikoze* | ≥ 5.6 mmol/l ili dijagnostikovan dijabetes tip 2 |

*Za procenu glikoznog dizbalansa korišćeni su anamnestički podaci, vrednost glikemije u uzorku krvi uzetom našte 7. dana posle pPKI i HbA1c sa prijema.

Dijagnoza MetS je postavljena ako je utvrđeno da osoba ima tri od gore navedenih pet kriterijuma. NCEP/ATP III kriterijumi su objavljeni 2001. godine a dopunjeni 2004.godine, od strane *American Heart Association*.

3.11. Statistička obrada dobijenih podataka

3.11.1. Veličina ispitivanog uzorka

Izračunata je veličina uzorka ispitivanja, tj. koliki je dovoljan broj ispitanika da bi rezultati ispitivanja bili validni uz α -grešku od 0.05 i preciznost od 3% i uz pretpostavku da je procenat zastupljenosti bolesnika sa mikrovaskularnom disfunkcijom nakon uspešne pPKI, 30% . Izračunato je da je dovoljan broj od 100 ispitanika.

3.11.2. Metode deskriptivne i analitičke statistike.

Od metoda *deskriptivne* statistike određivani su sledeći parametri: aritmetička sredina (za varijable sa normalnom raspodelom), medijana (za varijable koje nisu imale normalnu distribuciju), standardna devijacija i interkvartilni rang.

Od metoda *analitičke* statistike korišćeni su testovi za procenu značajnosti razlike (Studentov t-test, test sume rangova, χ^2 test, Fišerov test), metode za ispitivanje značajnosti povezanosti (Spirmanov koeficijent korelacije), univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza.

Normalnost distribucije analizirana je Kolmogorov-Smirnov testom. Kontinuirane varijable koje su imale normalnu distribuciju su prikazane sa srednjim vrednostima i standardnim devijacijama (mean \pm SD). Kontinuirane varijable koje nisu imale normalnu distribuciju su prikazane vrednostima medijane i interkvartilnim rangovima (25th, 75th).

RKP je analizirana i kao kontinuirana varijabla (sa normalnom distribucijom) i kao dihotomna varijabla (vrednosti ≥ 2 smatrane su normalnim).

Kategorijalni podaci su prikazani kao frekvencije i kao procenti.

Za analizu dinamike biohemijskih parametara koji nisu imali normalnu raspodelu korišćen test je *related-samples Friedman's two ways ANOVA by ranks* da bi se testirale vremenski zavisne promene koncentracija.

Za određivanje najbolje granične vrednosti (*cut-off values*) za ispitivane biohemijske parametre u predikciji snižene RKP (tj. RKP <2), korišćena je *receiver-operating*

characteristic (ROC) analiza. Na osnovu ovih analiza su određene koncentracije koje su imale najbolju kombinaciju senzitivnosti i specifičnosti.

Univarijantna binarna logistička regresiona analiza je korišćena u evaluaciji odnosa između RKP i potencijalnih prediktora. Univarijanti prediktori sa značajnošću $p < 0.05$ su bili dalje analizirani u multivarijantnim modelima. Rezultati su prikazani kao *odd ratios* (OR) sa 95% intervalom poverenja (CI) za porast od jedne standardne devijacije za svako merenje.

U statističkoj analizi korišćenjeni su sledeći komercijalni softveri: SPSS (SPSS version 20.0 Inc., Chicago) i MedCalc for Windows, version 12.5 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Statistička značajnost je definisana kao $p < 0.05$.

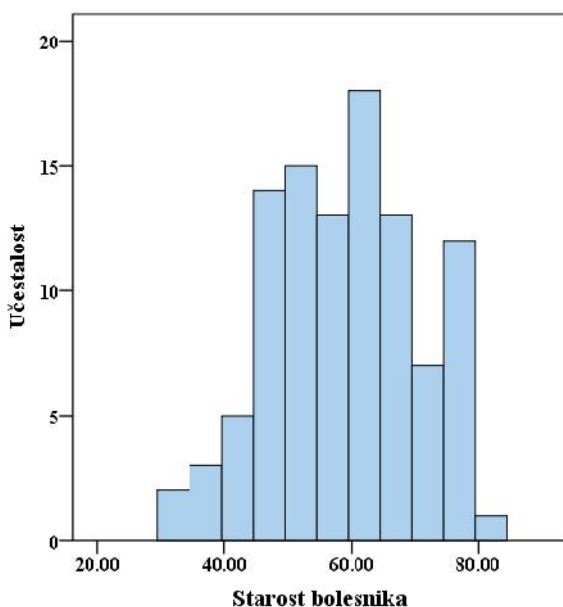
4. REZULTATI

4. 1. Populacija ispitanika

Od ukupno 121 konsekutivna bolesnika sa prvim prednjim infarktom miokarda lečenih pPKI na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, koji su inicijalno regrutovani za ovo istraživanje 103 bolesnika je završilo kompletno ispitivanje i oni čine definitivnu studijsku grupu. Osamnaest bolesnika (15%) nije uključeno u konačnu studijsku grupu iz sledećih razloga: 8 bolesnika (6.6%) je umrlo pre završenog istraživanja, 5 bolesnika (4.1%) je imalo tešku hemodinamsku nestabilnost, jedan bolesnik nije uključen zbog naknadno dijagnostikovanog tumora, kod jednog bolesnika RKP se nije mogla odrediti zbog lošeg akustičkog (ehokardiografskog) prozora, dva bolesnika nisu uključena zbog komplikacija na mestu punkcije a. femoralis pri pPKI i jedan bolesnik nije dao pristanak da završi ispitivanje.

4. 2. Osnovne demografske karakteristike bolesnika

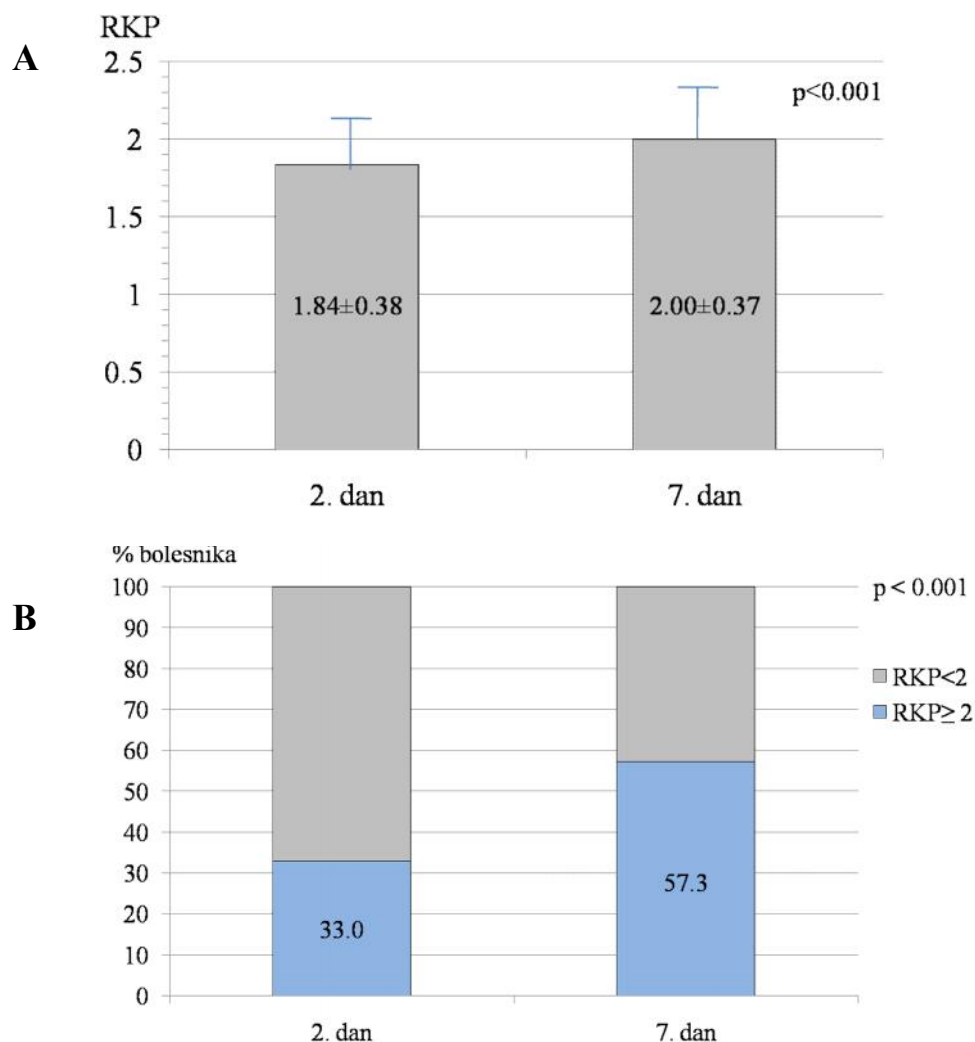
Od 103 bolesnika uključenih u studiju 73% su bili muškarci. Prosečna starost ispitanika je bila 59 godina. Distribucija bolesnika po starosnim dekadama prikazana je na **grafikonu 1**.



Grafikon 1. Distribucija bolesnika prema godinama starosti.

4.3. Učestalost smanjene RKP posle pPKI i podela bolesnika u grupe

Rezerva koronarnog protoka određena je drugog i sedmog dana nakon pPKI. U celoj studijskoj grupi RKP se značajno povećala od drugog do sedmog dana nakon pPKI ($p < 0.001$) (**Grafikon 2A**), a učestalost bolesnika sa očuvanom koronarnom mikrocirkulatornom funkcijom ($RKP \geq 2$) je značajno porasla ($p < 0.001$) (**Grafikon 2B**). Svi bolesnici su prema vrednostima RKP sedmog dana podeljeni u grupu sa očuvanom RKP ($RKP \geq 2$) ($n=59$) i grupu sa smanjenom RKP ($RKP < 2$) ($n=44$), a potom su ove grupe poredjene prema analiziranim varijablama.



Grafikon 2. Rezerva koronarnog protoka (RKP) drugog i sedmog dana nakon primarne perkutane koronarne intervencije (pPKI) (A) i učestalost bolesnika sa očuvanom koronarnom mikrocirkulatornom funkcijom ($RKP \geq 2$) drugog i sedmog dana posle pPKI.

4. 4. Kliničke karakteristike bolesnika

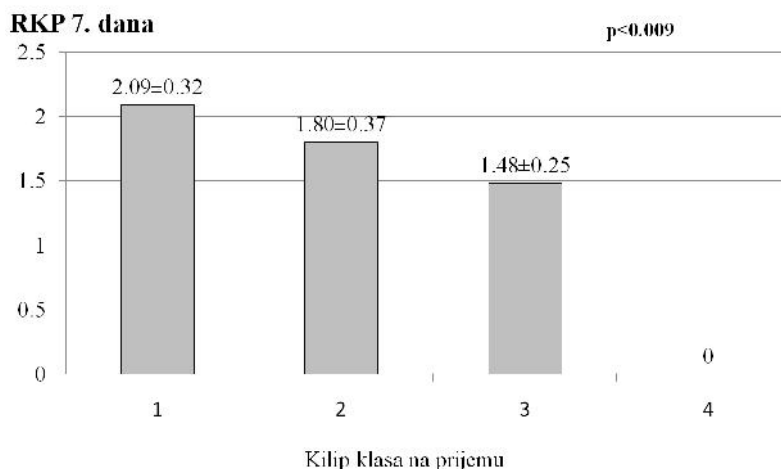
Kliničke karakteristike bolesnika za celu grupu, kao za i podgrupe sa očuvanom vs smanjenom RKP sedmog dana nakon pPKI prikazane su u **tabeli 3**. Bolesnici sa smanjenom RKP imali su češće dijabetes ($p=0.024$) i višu Kilip klasu na prijemu ($p=0.001$) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Kliničke karakteristike bolesnika.

| | Svi pacijenti | Očuvana RKP | Smanjena RKP | p |
|--|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------|
| N | 103 | 59 | 44 | |
| Starost (godine) | 59±12 | 58±12 | 60±11 | 0.282 |
| Muški pol, n (%) | 75 (73) | 44 (75) | 31 (71) | 0.642 |
| Indeks telesne mase (kg/m ²) | 26.51±3.87 | 25.96±3.73 | 27.26±3.96 | 0.091 |
| Obim struka (cm) | 95.6±11.1 | 94.86±11.94 | 96.63±9.98 | 0.430 |
| Zastupljenosti masnog tkiva (%) | 26.67±8.22 | 26.71±8.94 | 26.58±7.00 | 0.966 |
| Hipertenzija, n (%) | 70 (68.0) | 39(66.1) | 31(70.5) | 0.640 |
| Dijabetes, n (%) | 28 (27) | 11 (18.6) | 17 (38.6) | 0.024 |
| Bez DM/preDM/DM, n (%) | 49/26/28 (47.6/25.2/27.2) | 32/16/11 (54.2/27.1/18.6) | 17/10/17 (38.6/22.7/38.6) | 0.075 |
| Hiperholesterolemija, n (%) | 66 (64) | 36 (61) | 31 (70) | 0.431 |
| Pušači, n (%) | 60(58.3) | 28(47.5) | 32(72.7) | 0.130 |
| Vreme od početka bola do pPKI (min) | 258 (173-330) | 258 (160-330) | 260 (180-330) | 0.835 |
| Kilip klasa (1/2/3/4) na prijemu, n (%) | 72/29/2/0 (70.0/28.0/2.0) | 50/9/0/0 (84.7/15.3/0/0) | 22/20/2/0 (50.0/45.5/4.5/0) | 0.001 |
| Sistolni krvni pritisak (mmHg) | 118.23±14.83 | 119.70±16.00 | 115.94±12.73 | 0.265 |
| Dijastolni krvni pritisak (mmHg) | 76.83±10.61 | 77.90±10.50 | 75.16±10.73 | 0.256 |
| Srčana frekvencija (/min) | 79.76±16.13 | 78.06±18.52 | 80.53±13.00 | 0.499 |

RKP: rezerva koronarnog protoka. DM: diabetes mellitus. pPKI: primarna perkutana koronarna intervencija.

Kada su svi bolesnici podeljeni prema Kilip klasi pri prijemu i upoređeni prema RKP sedmog dana nakon pPKI, bolesnici veće Kilip klase imali su statistički značajno niže vrednosti RKP (**Grafikon 3**).



Grafikon 3. Rezerva koronarnog protoka u odnosu na Kilip klasu pri prijemu.

4. 5. Učestalost metaboličkog sindroma i njegovih komponenti u ispitivanih bolesnika

Zastupljenost pojedinih komponenti metaboličkog sindroma prikazana je u **tabeli 4**, za celu studijsku grupu, kao i u podgrupama sa očuvanom i smanjenom RKP. U celoj ispitivanoj grupi 65% bolesnika je imalo metabolički sindrom i on je bio značajno češći u bolesnika sa smanjenom RKP ($p=0.002$). Met SCORE je definisan prema broju faktora rizika koji se koriste kao kriterijumi za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma. Sve komponente metaboličkog sindroma bile su češće kod bolesnika sa smanjenom RKP, ali statistička značajnost postojala je samo za hiperglikemiju i MetS SCORE (Tabela 2).

Tabela 4. Zastupljenost komponenti metaboličkog sindroma.

| | Svi pacijenti (N=103) | Očuvana RKP (N=59) | Smanjena RKP (N=44) | p |
|---|--------------------------|--------------------------|------------------------|--------------|
| Abdominalni tip gojaznosti, n (%) | 41 (39.8) | 20 (33.9) | 21(47.7) | 0.156 |
| Hipertenzija, n (%) | 70 (68.0) | 39 (66.1) | 31 (70.5) | 0.640 |
| Glikemija pozitivna za MetS, n (%) | 73 (70.9) | 36 (61.0) | 37 (84.1) | 0.011 |
| Nivo HDL-holesterola pozitivan za MetS, n (%) | 77 (74.7) | 42 (70.7) | 35 79.5) | 0.334 |
| Nivo TG pozitivan za MetS, n (%) | 48 (47.1) | 24 (40.7) | 24 (54.5) | 0.187 |
| MetS SCORE | 2.99±1.22 | 2.73±1.20 | 3.34±1.16 | 0.001 |
| MetS, n (%) | 67 (65.0) | 32 (54.2) | 35 (79.5) | 0.002 |

MetS: metabolički sindrom. TG: trigliceridi.

4. 6. Angiografske i proceduralne karakteristike bolesnika

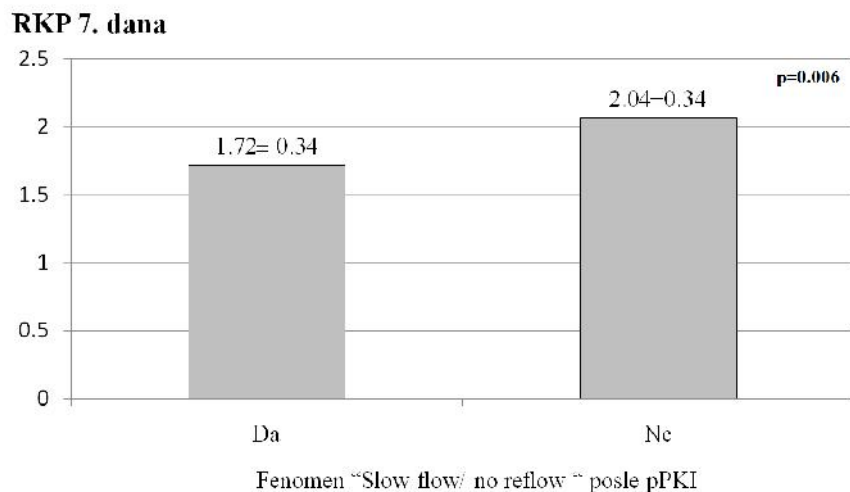
Angiografski, proceduralni i postproceduralni nalazi za celu studijsku grupu, kao i za podgrupe sa očuvanom i smanjenom RKP prikazane su u **tabeli 5**. Iako je kod bolesnika sa smanjenom RKP kritična lezija bila češće proksimalnija, ukupna dužina stentova nešto veća, a finalni minimalni dijametar stenta nešto manji, ove razlike nisu bile statistički značajne. Bolesnici sa smanjenom RKP su značajno redje imali TIMI flow grade 3 pre pPKI ($p=0.046$) i češće fenomen *slow flow/ no reflow* posle pPKI ($p=0.042$).

Tabela 5. Angiografski, proceduralni i postproceduralni nalaz.

| | Svi pacijenti (N=103) | Očuvana RKP (N=59) | Smanjena RKP (N=44) | p |
|---|-----------------------|--------------------|---------------------|--------------|
| Angiografski nalaz | | | | |
| 1-sudovna bolest (%) | 56 | 60 | 53 | 0.831 |
| 2-sudovna bolest (%) | 24 | 24 | 27 | |
| 3-sudovna bolest (%) | 20 | 16 | 20 | |
| TIMI flow grade pre pPKI | | | | |
| 0/1/2/3 (%) | 77/5/6/12 | 77/4/4/15 | 79/6/9/6 | 0.448 |
| >2 (%) | 12 | 15 | 6 | 0.046 |
| Infarktna arterija LKA (%) | 100 | 100 | 100 | ns |
| Lokalizacija kritične lezije, proks/med/dis (%) | 56/44/0 | 51/49/0 | 63/7/0 | 0.193 |
| Proceduralni podaci | | | | |
| Broj implantiranih stentova; mediana (25.-75. percentil) | 1 (1-2) | 1 (1-2) | 1 (1-2) | 0.268 |
| Broj implantiranih stentova; aritmetička sredina \pm SD | 1.52 \pm 1.28 | 1.55 \pm 1.47 | 1.47 \pm 0.86 | 0.781 |
| Metalni stent (%) | 75 | 74 | 76 | 0.654 |
| Ukupna dužina stentova (mm) | 31.31 \pm 17.70 | 30.13 \pm 17.57 | 33.38 \pm 18.03 | 0.433 |
| Finalni najveći dijametar stenta (mm) | 3.49 \pm 1.68 | 3.58 \pm 2.09 | 3.32 \pm 0.37 | 0.502 |
| Finalni najmanji dijametar stenta (mm) | 3.18 \pm 0.39 | 3.19 \pm 0.39 | 3.14 \pm 0.39 | 0.624 |
| Finalna prosečna širina stenta (mm) | 3.24 \pm 0.35 | 3.24 \pm 0.36 | 3.24 \pm 0.35 | 0.945 |
| Post-proceduralni podaci | | | | |
| <i>Slow flow/no reflow</i> nakon pPKI (%) | 11 | 5.5 | 18.9 | 0.042 |

RKP: rezerva koronarnog protoka. pPKI: primarna perkutana koronarna intervencija. LKA: leva koronarna arterija. *Slow flow/no reflow*: fenomen sporog protoka/ bez protoka kroz koronarnu arteriju nakon pPKI.

Bolesnici sa „slow flow/ no reflow“ fenomenom posle pPKI imali su značajno niže vrednosti RKP (**Grafikon 4**) ($p=0.006$).



Grafikon 4. Rezerva koronarnog protka u odnosu na nalaz „slow flow/ no reflow“ fenomena posle pPKI.

4. 7. Elektrokardiografski nalaz kod bolesnika pre i posle pPKI

Elevacija ST-segmenta (ST-E) pre pPKI i njena rezolucija na postproceduralnom EKG zapisu prikazana je za celu studijsku grupu, kao i poredjenje nalaza izmedju grupa sa očuvanom vs smanjenom RKP u **tabeli 6**. U celjoj studijskoj grupi 53.4% bolesnika je imalo rezidualnu elevaciju ST segmenta ≥ 2 mm. Bolesnici sa smanjenom RKP su imali značajno češće veću rezidualnu elevaciju ST segmenta u poredjenju sa bolesnicima sa očuvanom RKP i kada se ona analizira kao rezidualna ST-E u odvodu sa inicijalno najvećom elevacijom pre pPKI (mm) ($p=0.042$) i kada se analizira kao kategorijalna varijabla (< 1 mm, 1-2mm, ≥ 2 mm) ($p=0.047$).

Rezerva koronarnog protoka sedmog dana nakon pPKI korelisala je sa rezidualnom elevacijom ST segmenta (mm) nakon pPKI ($r= - 0.332$, $p<0.05$).

Tabela 6. Rezolucija elevacije ST-segmenta na EKG zapisu.

| | Svi pacijenti (N=103) | Očuvana RKP (N=59) | Smanjena RKP (N=44) | p |
|---|-----------------------|--------------------|---------------------|--------------|
| Najveća elevacija ST-E pre pPKI (mm) | 4.0 (2.5-5.0) | 4.0 (2.75-5.0) | 3.5 (2.25-7.00) | 0.699 |
| Rezidualna ST-E u odvodu sa najvećom elevacijom pre pPKI (mm) | 2.5 (1.0-3.0) | 2.0 (1.0-3.0) | 3.0 (2.0-3.5) | 0.042 |
| Najveća rezidualna ST-E (mm) | 2.5 (2.0-3.5) | 2.5 (1.0-3.0) | 3.0 (2.0-4.0) | 0.130 |
| Najveća rezidualna ST-E | | | | 0.047 |
| < 1mm, n (%) | 23 (22.3) | 18 (30.5) | 5 (11.4) | |
| 1-2mm, n (%) | 25 (24.3) | 11 (18.6) | 14 (31.8) | |
| ≥ 2mm, n (%) | 55 (53.4) | 30 (50.9) | 25 (56.8) | |
| Procenat rezolucije ST-E | | | | 0.260 |
| < 50%, n (%) | 59 (57.3) | 28 (47.5) | 16 (36.4) | |
| ≥ 50%, n (%) | 44 (42.7) | 31 (52.5) | 28 (63.6) | |
| Procenat rezolucije ST-E | | | | 0.364 |
| < 30%, n (%) | 39 (37.8) | 19 (32.2) | 20 (45.4) | |
| 30-70%, n (%) | 49 (47.6) | 30 (50.9) | 19 (43.2) | |
| ≥ 70%, n (%) | 15 (14.6) | 10 (16.9) | 5 (11.4) | |

ST-E: elevacija ST segmenta. pPKI: primarna perkutna intervencija.

4. 8. Rezultati laboratorijskih analiza

Biohemijski parametri pre pPKI, drugog i sedmog dana nakon pPKI za celu grupu, kao i poredjenje izmedju podgrupa sa očuvanom i smanjenom RKP prikazani su u tabelama 7, 8 i 9.

Pre pPKI bolesnici sa smanjenom RKP imali su značajno više vrednosti glikemije ($p=0.002$), niže vrednosti eGFR ($p=0.024$), više vrednosti uree ($p=0.001$) kao i kreatinina ($p=0.007$) (**Tabela 7**). Na prijemu, pre pPKI 85.6% bolesnika je imalo hiperglikemiju (glikemija >6.1 mmol/L).

Drugog dana nakon pPKI, bolesnici sa smanjenom RKP takodje su imali značajno više vrednosti glikemije ($p=0.001$), koncentracije kardiospecifičnih enzima (troponina i mioglobina, $p<0.05$, za oba), NT-proBNP ($p<0.001$), kao i uree ($p=0.003$) a niže vrednosti ukupnih proteina ($p=0.002$), albumina ($p=0.001$) i Apo A1 ($p=0.003$) (**Tabela 8**). Sedmog

dana nakon pPKI, bolesnici sa smanjenom RKP imali su i dalje značajno više vrednosti troponina ($p=0.010$), mioglobina ($p=0.042$) i NT-proBNP ($p<0.001$), a niže koncentracije HLD holesterola ($p=0.015$), Apo A1 ($p=0.015$), ukupnih proteina ($p=0.017$), albumina ($p<0.001$), gvoždja ($p=0.052$) kao i feritina ($p=0.025$) (**Tabela 9**). Kod bolesnika sa smanjenom RKP, nivo glikemije ($p=0.003$), kao i vrednost HOMA indeksa ($p=0.019$) su bili značajno više. Učestalost insulinske rezistencije- IR je bila veća u bolesnika sa smanjenom RKP, ali bez statistički značajne razlike ($p=0.167$).

Tabela 7. Biohemijski parametri pre pPKI.

| | Svi pacijenti (N=103) | Očuvana RKP (N=59) | Smanjena RKP (N=44) | p |
|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------|
| Leukociti (x10 ⁹ /L) | 12.09±3.69 | 11.64±3.59 | 12.75±3.79 | 0.151 |
| Neutrofili (x10 ⁹ /L) | 7.60±4.94 | 7.77±4.38 | 7.38±5.64 | 0.689 |
| Ukupni proteini (g/L) | 71.44±8.97 | 72.14±6.06 | 70.50±11.81 | 0.372 |
| Albumin (g/L) | 43.13±5.00 | 43.51±5.60 | 42.64±4.07 | 0.401 |
| Fe (µmol/L) | 13.19±6.53 | 12.90±6.43 | 13.56±6.72 | 0.625 |
| Feritin (µg/L) | 165.91±109.24 | 165.93±131.11 | 165.86±73.40 | 0.998 |
| TIBC (µmol/L) | 56.61±10.42 | 56.14±11.13 | 57.24±9.51 | 0.609 |
| Glikemija (mmol/l) | 8.94±3.37 | 8.03±2.17 | 10.17±4.23 | 0.002 |
| HbA1c (%) | 6.12±1.28 | 5.86±1.00 | 6.46±1.55 | 0.030 |
| Insulin (IU/L)* | 10.85 (7.21-20.50) | 11.48 (6.37-20.65) | 10.61 (7.23-20.44) | 0.936 |
| Mokraćna kiselina (µmol/L) | 290.65±73.14 | 288.44±71.44 | 293.55±76.09 | 0.735 |
| eGFR (mL/min) | 97.17±33.74 | 104.15±32.60 | 87.78±30.71 | 0.024 |
| Urea (mmol/L) | 6.34±2.18 | 5.74±1.83 | 7.14±2.37 | 0.001 |
| Kreatinin (mmol/L) | 82.70±24.43 | 77.00±16.53 | 90.31±30.70 | 0.007 |
| Ukupni bilirubin (µmol/L) | 9.69±5.07 | 8.99±4.02 | 10.63±6.14 | 0.122 |
| Direktni bilirubin (µmol/L) | 1.94±1.47 | 1.73±0.82 | 2.28±2.1 | 0.139 |
| TnI (µg/L) | 0.55 (0.09-4.73) | 0.35 (0.07- 2.72) | 1.19 (0.11- 10.78) | 0.051 |
| CK (U/L) | 216.0 (126.8-549.3) | 200.5 (122.5-440.5) | 296.0 (138.5 -775.5) | 0.121 |
| CK-Mb (U/L) | 35.5 (21.8-67.5) | 32.00 (20.3-60.5) | 38.0 (22.0-79.3) | 0.360 |
| CK-Mb mass (µg/L) | 8.0 (2.3-36.7) | 6.95 (2.1-25.4) | 17.0 (3.2-42.5) | 0.092 |
| Mioglobin (ng/mL) | 348.55 (143.72- 1175.40) | 254.25 (147.80- 773.58) | 665.65 (121.90- 1490.48) | 0.421 |
| NT-proBNP (pg/ml) (ng/L) | 273 (123-932) | 153 (75- 853) | 357 (182-1023) | 0.032 |
| Ukupni holesterol (mmol/L) | 6.21±1.32 | 6.12±1.07 | 6.32±1.60 | 0.454 |
| HDL holesterol (mmol/L) | 1.20±0.39 | 1.22±0.39 | 1.16±0.39 | 0.440 |
| LDL holesterol (mmol/L) | 4.11±1.19 | 4.13±0.95 | 4.08±1.45 | 0.844 |
| Trigliceridi (mmol/L) | 1.49 (1.12-2.31) | 1.39 (1.05- 2.17) | 1.73 (1.22-2.41) | 0.111 |
| Apo A1 (g/L) | 1.44±0.27 | 1.46±0.25 | 1.42±0.29 | 0.406 |
| Apo B (g/L) | 1.13±0.29 | 1.11±0.27 | 1.16±0.30 | 0.384 |

*bez bolesnika koji su na terapiji insulinom (N=100)

Fe: gvoždje. TIBC (*eng.* total iron binding capacity): ukupni kapacitet vezivanja gvoždja. eGFR: procenjena jačina glomerulske filtracije. TnI: troponin I. CK: kreatin kinaza. CK-Mb: Mb izoenzim kreatin kinaze. Apo: apoprotein.

Tabela 8. Biohemijski parametri drugog dana.

| | Svi pacijenti (N=103) | Očuvana RKP (N=59) | Smanjena RKP (N=44) | p |
|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Ukupni proteini (g/L) | 64.27±5.36 | 65.67±5.36 | 62.18±4.70 | 0.002 |
| Albumin (g/L) | 37.72±3.82 | 38.77±3.73 | 36.11±3.41 | 0.001 |
| Fe (µmol/L) | 9.38±4.38 | 10.02±4.40 | 8.44±4.25 | 0.126 |
| Feritin (µg/L) | 257.6±259.61 | 249.33±317.91 | 270.90±120.76 | 0.742 |
| TIBC (µmol/L) | 48.97±10.32 | 50.59±9.61 | 46.63±11.03 | 0.101 |
| Glikemija (mmol/l) | 6.24±2.30 | 5.62±1.30 | 7.11±3.03 | 0.001 |
| Insulin* (IU/L) | 8.73 (6.13-14.35) | 8.27 (6.43-11.37) | 8.80 (6.76-12.28) | 0.341 |
| HOMA 2* | 2.11 (1.44-3.15) | 1.94 (1.33-2.83) | 2.59 (1.69-4.15) | 0.100 |
| IR2*, % | 58 | 56.6 | 59.5 | 0.787 |
| Mokraćna kiselina (µmol/L) | 291.8±91.9 | 278.59±76.33 | 312.91±110.58 | 0.083 |
| eGFR (mL/min) | 99.17±30.56 | 98.44±29.86 | 97.56±35.91 | 0.896 |
| Urea (mmol/L) | 7.18±2.67 | 6.51±1.86 | 8.10±3.31 | 0.003 |
| Kreatinin (mmol/L) | 81.18±25.25 | 78.58±17.47 | 84.88±33.23 | 0.229 |
| Ukupni bilirubin | 14.35±6.42 | 14.38±7.00 | 14.33±5.52 | 0.972 |
| Direktni bilirubin | 2.962±1.236 | 2.95±1.31 | 2.98±1.11 | 0.929 |
| TnI (µg/L) | 22.67 (11.47-34.00) | 19.88 (8.53-30.82) | 30.37 (20.50-41.56) | 0.022 |
| CK (U/L) | 394.5 (223.8-690.0) | 350.0 (182.0-626.0) | 554.0 (277.0- 796.0) | 0.072 |
| CK-Mb (U/L) | 35.0 (23.0-47.5) | 34.0 (22.0-43.0) | 39.0 (27.0-50.0) | 0.177 |
| CK-Mb mass (µg/L) | 6.4 (3.4 -11.3) | 6.4 (3.2 -11.3) | 6.35 (3.45 -12.1) | 0.654 |
| Mioglobin (ng/mL) | 61.40 (41.30-102.45) | 51.75 (38.25 -89.23) | 75.2 (53.58-124.53) | 0.008 |
| NT-proBNP (pg/ml) (ng/L) | 2743 (1181-4841) | 1878 (983-3458) | 4182 (2495-6736) | <0.001 |
| Ukupni holesterol (mmol/L) | 5.13±1.10 | 5.29±1.01 | 4.91±1.10 | 0.088 |
| HDL holesterol (mmol/L) | 1.09±0.26 | 1.10±0.25 | 1.06±0.27 | 0.421 |
| LDL holesterol (mmol/L) | 3.25±0.90 | 3.36±0.84 | 3.10±0.97 | 0.165 |
| Trigliceridi (mmol/L) | 1.61 (1.31-2.00) | 1.61 (1.29-1.97) | 1.63 (1.33-2.20) | 0.528 |
| Apo A1 (g/L) | 1.28±0.21 | 1.34±0.20 | 1.19±0.20 | 0.003 |
| Apo B (g/L) | 1.04 ±0.26 | 1.07±0.25 | 0.98±0.27 | 0.180 |

*bez bolesnika koji su na terapiji insulinom (N=100)

Fe: gvoždje. TIBC (*eng.* total iron binding capacity): ukupni kapacitet vezivanja gvoždja. HOMA: homeostatic model assessment index. IR: insulinska rezistencija. eGFR: procenjena jačina glomerulske filtracije. TnI: troponin I. CK: kreatin kinaza. CK-Mb: Mb izoenzim kreatin kinaze. Apo: apoprotein.

Tabela 9. Biohemijski parametri sedmog dana nakon pPKI.

| | Svi pacijenti (N=103) | Očuvana RKP (N=59) | Smanjena RKP (N=44) | p |
|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Ukupni proteini (g/L) | 67.43±649 | 68.72±6.89 | 65.54±5.40 | 0.017 |
| Albumin (g/L) | 38.58±4.37 | 39.95±3.87 | 36.62±4.36 | <0.001 |
| Fe (μmol/L) | 11.72±5.54 | 12.67±5.24 | 10.18±5.76 | 0.052 |
| Feritin (μg/L) | 268.17±161.34 | 236.45±163.13 | 320.00±146.60 | 0.025 |
| TIBC (μmol/L) | 49.88±7.88 | 51.40±7.21 | 47.35±8.41 | 0.025 |
| Glikemija (mmol/l) | 5.98±1.68 | 5.56±1.09 | 6.60±2.16 | 0.003 |
| Insulin* (IU/L) | 9.03 (7.24- 13.4) | 8.54 (6.95-15.57) | 11.94 (8.07-15.4) | 0.087 |
| HOMA 7* | 2.52 (1.72-4.14) | 2.15 (1.51-3.70) | 3.01 (1.75-4.85) | 0.019 |
| IR 7 (%)* | 63.6 | 57.9 | 71.4 | 0.167 |
| Mokraćna kiselina (μmol/L) | 319.0±89.71 | 312.29±88.77 | 327.90±91.35 | 0.415 |
| eGFR (mL/min) | 90.73±31.81 | 93.40±30.00 | 86.88±33.67 | 0.328 |
| Urea (mmol/L) | 7.18±3.00 | 6.55±2.00 | 8.13±3.84 | 0.010 |
| Kreatinin (mmol/L) | 92.92±53.05 | 86.63±31.42 | 102.50±74.15 | 0.152 |
| Ukupni bilirubin | 10.13±4.39 | 9.81±4.61 | 10.60±4.08 | 0.401 |
| Direktni bilirubin | 2.45±1.19 | 2.33±1.24 | 2.65±1.11 | 0.279 |
| TnI (μg/L) | 2.023 (0.65-4.90) | 1.33 (0.41-3.78) | 3.16 (0.98-517) | 0.010 |
| CK (U/L) | 78.0 (59.0-114.5) | 77.0 (60.0-119.5) | 79.0 (56.0-110.0) | 0.926 |
| CK-Mb (U/L) | 12.0 (10.0-16.0) | 12.5 (10.0-15.8) | 12.0 (10.0-17.0) | 0.776 |
| CK-Mb mass (μg/L) | 1.3 (0.9-1.8) | 1.3 (0.9-1.7) | 1.4 (0.9-2.0) | 0.557 |
| Mioglobin (ng/mL) | 40.90 (30.70-51.40) | 38.90 (30.73-48.55) | 43.6 (30.7-68.80) | 0.042 |
| NT-proBNP (pg/ml) (ng/L) | 1211 (463-2493) | 650 (328-1248) | 2531(1411-4364) | <0.001 |
| Ukupni holesterol (mmol/L) | 4.31±0.95 | 4.38±0.86 | 4.27±1.08 | 0.594 |
| HDL holesterol (mmol/L) | 0.89±0.22 | 0.94±0.22 | 0.83±0.20 | 0.015 |
| LDL holesterol (mmol/L) | 2.72±0.86 | 2.75±0.83 | 2.70±0.91 | 0.793 |
| Trigliceridi (mmol/L) | 1.39 (1.14-1.87) | 1.37 (1.10-1.75) | 1.58 (1.23-1.94) | 0.161 |
| Apo A1 (g/L) | 1.13±0.22 | 1.19±0.23 | 1.06±0.18 | 0.015 |
| Apo B (g/L) | 0.89±0.21 | 0.87±0.21 | 0.92±0.21 | 0.359 |

*bez bolesnika koji su na terapiji insulinom (N=100)

Fe: gvoždje. TIBC (*eng.* total iron binding capacity): ukupni kapacitet vezivanja gvoždja. HOMA: homeostatic model assessment index. IR: insulinska rezistencija. eGFR: procenjena jačina glomerulske filtracije. TnI: troponin I. CK: kreatin kinaza. CK-Mb: Mb izoenzim kreatin kinaze. Apo: apoprotein.

Maksimalne koncentracije mioglobina (p=0.009), hsCRP (p=0.003) i NT-proBNP (p=0.003) su bile statistički značano veće kod bolesnika sa smanjenom RKP u odnosu na bolesnike sa očuvanom RKP (**Tabela 10**).

Tabela 10. Maksimalne koncentracije kardiospecifičnih enzima, hs-CRP i NT-proBNP.

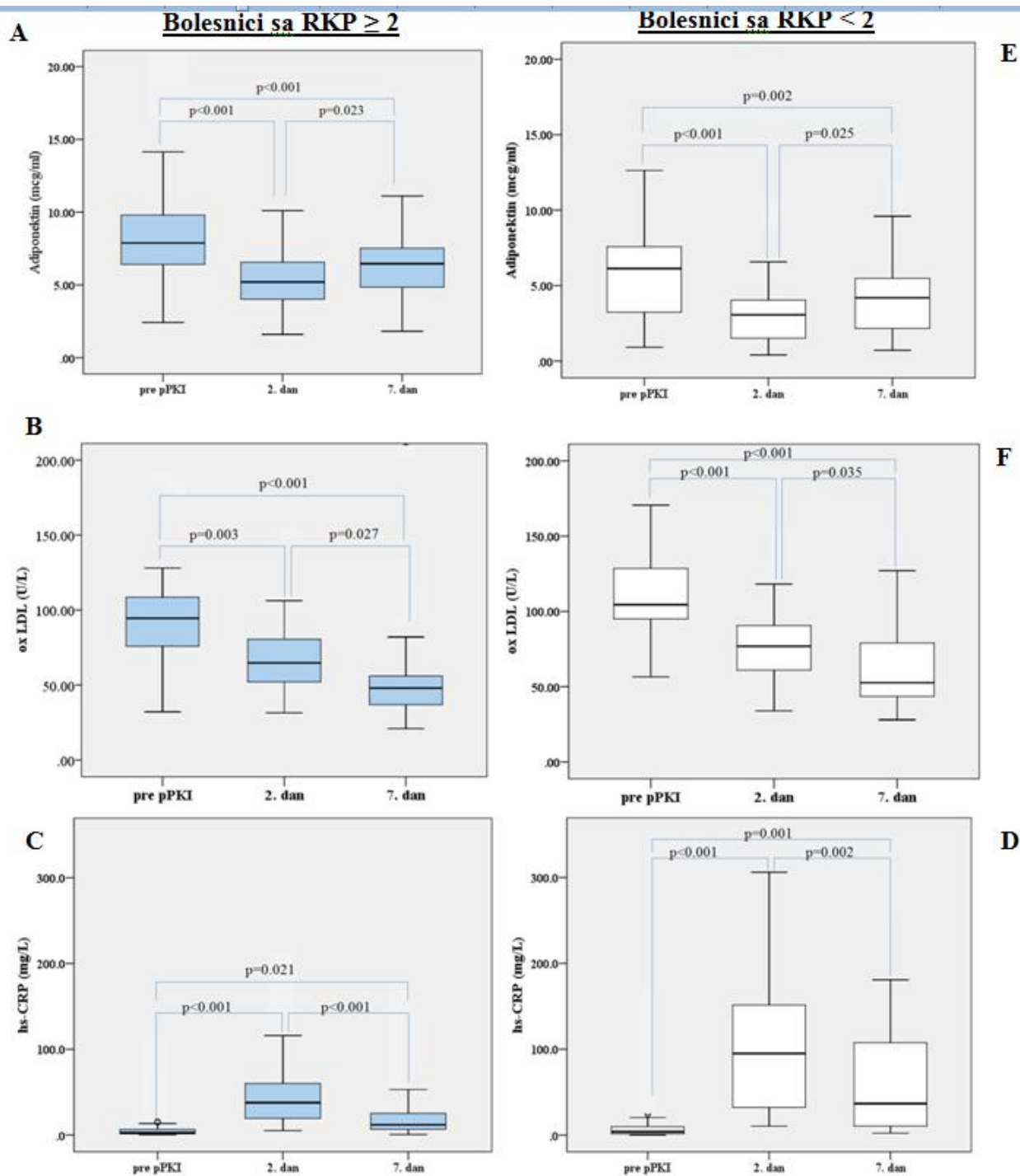
| | Svi pacijenti (N=103) | Očuvana RKP (N=59) | Smanjena RKP (N=44) | p |
|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------|
| TnI max (µg/L) | 87.20 (28.21-163.30) | 75.41 (25.95-144.40) | 103.39 (41.62-187.42) | 0.067 |
| CK max (U/L) | 3229 (1028-5295) | 2715 (1061-4289) | 4499 (904-5463) | 0.156 |
| CK-Mb max (U/L) | 303 (134-453) | 276 (134-419) | 389 (83-472) | 0.261 |
| CK-Mb mass max (µg/L) | 230 (86-419) | 212 (91-373) | 367 (38-462) | 0.145 |
| Mioglobin max (ng/mL) | 1109 (478-2112) | 772 (333-1514) | 1570 (737-3116) | 0.009 |
| hs-CRP max (mg/L) | 49.8 (20.2-116.0) | 42.4 (19.3-72.1) | 105.6 (28.4-150.3) | 0.003 |
| NT-proBNP max (pg/ml) (ng/L) | 2199 (1049-4305) | 1853 (752-3192) | 3349 (1749-6430) | 0.003 |

TnI: troponin I. CK: kreatin kinaza. CK-Mb: Mb izoenzim kreatin kinaze.

4. 9. Koncentracije adiponektina i nekih markera inflamacije i oksidativnog stresa pri prijemu i u prvoj nedelji nakon pPKI

Koncentracije adiponektina, hs-CRP(markera sistemske inflamacije) i oxLDL (markera oksidativnog stresa) su određene pri prijemu bolesnika (pre pPKI), drugog i sedmog dana nakon pPKI. U celoj studijskoj grupi i u svakoj od podgrupa (sa očuvanom i sa smanjenom RKP) vrednosti adiponektina u plazmi su bile najviše na prijemu, značajno su se smanjile drugog dana, dostižući svoj minimum, dok su sedmog dana rasle, ne dostižući početne vrednosti (**Grafikon 5**). Recipročne promene registrovane su u nivou hs-CRP: najniže vrednosti su bile na prijemu, maksimalne drugog dana, dok su se sedmog dana smanjile, na nivo još uvek viši od početnog. Koncentracije oxLDL su bile najviše na prijemu i postepeno su se smanjivale, dostižući najniže vrednosti sedmog dana posle pPKI.

Koncentracije adiponektina na prijemu, drugog i sedmog dana nakon pPKI bile su statistički značajno manje ($p < 0.001$), a koncentracije hs-CRP značajno veće ($p=0.001$) u bolesnika sa smanjenom u odnosu na bolesnike sa očuvanom RKP (**Tabela 11**). Koncentracije oxLDL bile su značajno veće kod bolesnika sa smanjenom RKP i na prijemu ($p=0.010$) i drugog ($p=0.037$) i sedmog dana ($p=0.033$) (**Tabela 11**).



Grafikon 5. Promena koncentracija adiponektina, oxLDL i hs-CRP u prvoj nedelji nakon pPKI, u bolesnika sa očuvanom (A, B i C) i smanjenom (D, E i F) rezervom koronarnog protoka (RKP). Centralne horizontalne linije predstavljaju medijane, gornja i donja stranica stubića predstavljaju 25-ti i 75-ti percentil, a gornja i donja crtica predstavljaju 10-ti i 90-ti percentil.

Tabela 11. Koncentracije adiponektina, hs-CRP i oxLDL pre pPKI i u prvoj nedelji nakon pPKI.

| | Svi pacijenti (N=103) | Očuvana RKP (N=59) | Smanjena RKP (N=44) | p |
|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Adiponektin (µg/ml) | | | | |
| pre pPKI | 7.07 (5.25-8.99) | 7.88 (6.36-9.90) | 6.13 (3.18-7.58) | <0.001 |
| 2. dan | 4.04 (2.90-9.86) | 5.20 (4.00-6.77) | 3.07 (1.36-4.04) | <0.001 |
| 7. dan | 5.15 (3.5 -7.07) | 6.46 (4.85-7.58) | 4.19 (2.09-5.49) | <0.001 |
| hs-CRP (mg/L) | | | | |
| pre pPKI | 3.25 (1.37-8.37) | 2.73 (1.36-6.63) | 3.90 (1.35-10.10) | 0.305 |
| 2. dan | 45.80 (22.00-112.82) | 37.72 (18.75-66.10) | 95.00 (31.93-153.45) | 0.001 |
| 7. dan | 16.6 (7.32-52.00) | 11.90 (6.53-26.00) | 36.60 (10.30-108.20) | 0.001 |
| oxLDL (U/L) | | | | |
| pre pPKI | 102.00 (84.00 -116.00) | 94.59 (75.44-108.52) | 104.47 (94.00-129.00) | 0.010 |
| 2. dan | 66.14 (53.49 - 86.15) | 64.81 (52.08- 80.00) | 76.86 (60.25-92.30) | 0.037 |
| 7. dan | 49.00 (38.40 – 62.50) | 48.00 (36.65- 56.31) | 52.69 (43.29- 79.50) | 0.033 |

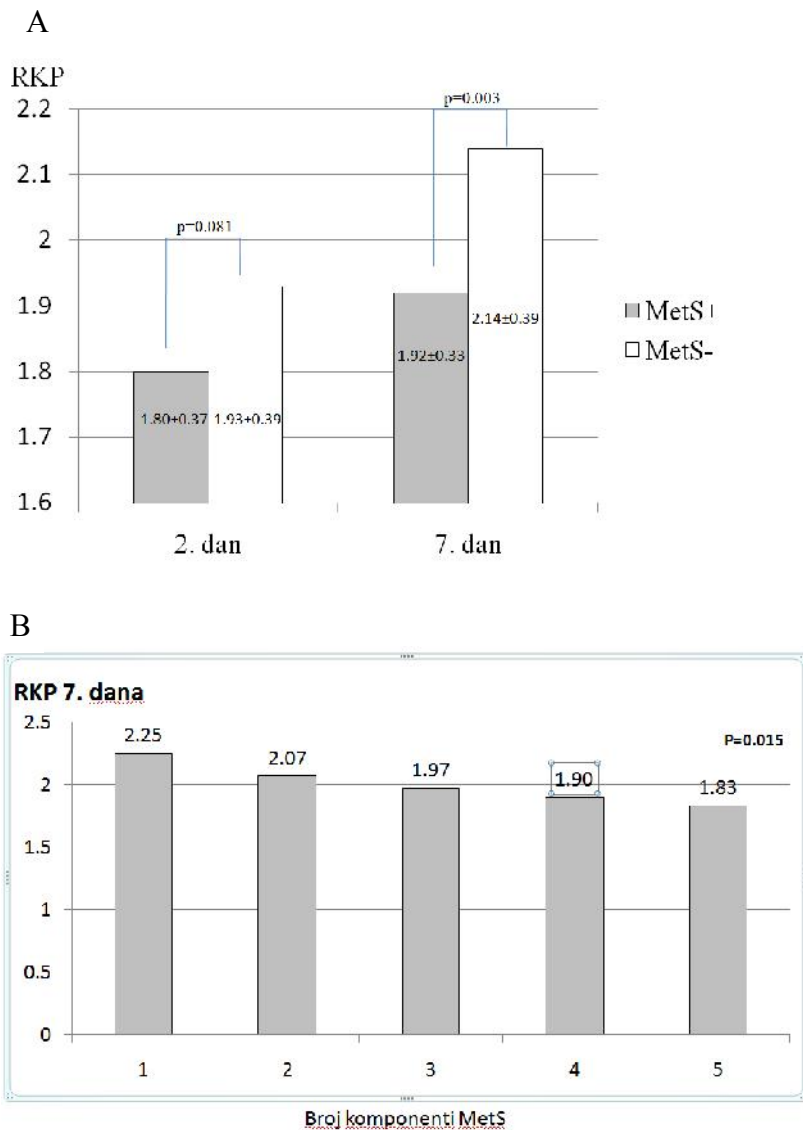
Tabela 12. Koncentracija adiponektina, hs-CRP i oxLDL kod preživelih i umrlih bolesnika.

| | Živi (N=103) | Umrli (N=8) | p |
|----------------------------|-------------------------|------------------------|------------------|
| Adiponektin (µg/ml) | | | |
| pre pPKI | 7.07 (5.25-8.99) | 12.42 (10.81-16.06) | 0.002 |
| 2. dan | 4.04 (2.90-9.86) | 6.85 (6.10-9.44) | 0.010 |
| 7. dan | 5.15 (3.5 -7.07) | 10.4 (10.3-10.4) | <0.001 |
| hs-CRP (mg/L) | | | |
| pre pPKI | 3.25 (1.37-8.37) | 13.80 (5.30-22.70) | 0.007 |
| 2. dan | 45.80 (22.00-112.82) | 220.15 (184.4-220.15) | 0.014 |
| 7. dan | 16.6 (7.32-52.00) | 141.80 (138.0-141.80) | 0.015 |
| oxLDL (U/L) | | | |
| pre pPCI | 102.00 (84.00 -116.00) | 126.00 (102.50-257.27) | 0.042 |
| 2. dan | 66.14 (53.49 - 86.15) | 80.06 (39.78-247.94) | 0.795 |
| 7. dan | 49.00 (38.40 – 62.50) | 74.50 (41.75-117.50) | 0.234 |

Bolesnici koji su intrahospitalno umrli imali su značajno veće koncentracije adiponektina na prijemu ($p=0.002$), drugog ($p=0.010$) i sedmog dana ($p=0.001$), kao i veće vrednosti hs-CRP na prijemu ($p=0.007$), drugog ($p=0.014$) i sedmog ($p=0.015$) dana (**Tabela 12**). Koncentracije oxLDL se nisu značajno razlikovale između ovih grupa (**Tabela 12**).

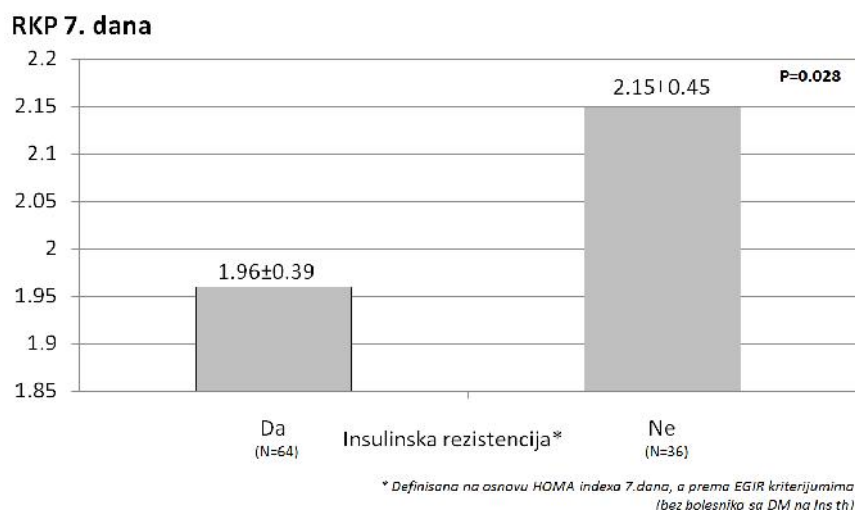
4. 10. Rezerva koronarnog protoka, metabolički sindrom i insulinska rezistencija

Bolesnici sa metaboličkim sindromom imali su niže vrednosti RKP drugog ($p=0.081$) i sedmog dana ($p=0.003$) u odnosu na bolesnike bez metaboličkog sindroma (**Grafikon 6A**). Sa porastom broja komponenti metaboličkog sindroma RKP se značajno smanjivala ($p=0.015$) (**Grafikon 6 B**).



Grafikon 6. Poređenje rezerve koronarnog protoka prema prisustvu MetS (A) i broju riziko faktora koje ulaze u sastav metaboličkog sindroma (MetS) (B).

Bolesnici sa insulinskom rezistencijom procenjenom na osnovu HOMA indeksa 7. dana nakon pPKI imali su značajno niže vrednosti RKP (**Grafikon 7**) ($p=0.028$).



Grafikon 7. Rezerve koronarnog protka prema prisustvu insulinske rezistencije.

4. 11. Metaboličko-inflamatorni markeri, lipidni profil i markeri srčanog popuštanja prema prisustvu metaboličkog sindroma

Metaboličko- inflamatorni markeri i markeri srčanog popuštanja upoređeni su između bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma (**Tabela 13**). Bolesnici sa MetS imali su značajno niže vrednosti adiponektina pri prijemu ($p=0.014$), veće koncentracije hs-CRP i drugog ($p=0.012$) i sedmog dana ($p=0.001$), više vrednosti HOMA indeksa i drugog i sedmog dana ($p < 0.001$), kao i veće vrednosti NT-proBNP pri prijemu ($p=0.019$) i sedmog dana posle pPKI ($p=0.038$).

Tabela 13. Metaboličko- inflamatorni markeri i markeri srčanog popuštanja u bolesnika sa vs bez metaboličkog sindroma.

| | Sa MetS (N=67) | Bez MetS (N=36) | p |
|---------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------|
| Adiponektin (µg/ml) | | | |
| pre pPKI | 6.87 (5.05-8.28) | 7.71 (6.11-10.08) | 0.014 |
| 2. dan | 4.04 (2.53-5.66) | 4.32 (3.16-6.01) | 0.197 |
| 7. dan | 4.95 (3.64-6.87) | 6.23 (4.04-7.42) | 0.086 |
| hs-CRP (mg/L) | | | |
| pre pPKI | 3.6 (1.47-10.02) | 2.15 (1.14-5.05) | 0.060 |
| 2. dan | 52.6 (27.04-120.73) | 32.4 (14.4-81.43) | 0.012 |
| 7. dan | 22.2 (11.08-66.41) | 9.9 (3.5-21.45) | 0.001 |
| oxLDL (U/L) | | | |
| pre pPKI | 99.05 (84.00-122.49) | 103.00 (81.50-108.20) | 0.856 |
| 2. dan | 66.14 (57.75-87.00) | 66.31 (51.83-83.00) | 0.355 |
| 7. dan | 49.00 (38.38- 61.54) | 48.00 (38.87-63.50) | 0.701 |
| HOMA indeks | | | |
| 2. dan | 2.61 (1.86-4.48) | 1.65 (1.01-1.99) | <0.001 |
| 7. dan | 2.95 (2.04-5.01) | 1.74 (1.41-2.82) | <0.001 |
| NT-proBNP (pg/ml) (ng/L) | | | |
| pre pPKI | 350 (138-1408) | 152 (75-460) | 0.019 |
| 2. dan | 3236 (1278-5441) | 2208 (963-4556) | 0.181 |
| 7. dan | 1327 (545-2949) | 737 (245-1628) | 0.038 |

Met S: metabolički sindrom. HOMA indeks: homeostatic model assessment indeks.

Analiziran je nivo lipidskih frakcija kod bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma, kao i za celu grupu. Lipidni profil karakterističan za metabolički sindrom (povišene vrednosti triglicerida i Apo B sa nižim vrednostima HDL holesterola i Apo A1) registrovan je kod pacijentata sa MetS (**tabela 14**).

Tabela 14. Lipidni profil u bolesnika sa vs bez metaboličkog sindroma.

| | Sa MetS (N=67) | Bez MetS (N=36) | p |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| Ukupan holesterol (mmol/L) | | | |
| pre pPKI | 6.24±1.40 | 6.00±0.95 | 0.359 |
| 2. dan | 5.20±1.10 | 5.01±0.99 | 0.402 |
| 7. dan | 4.40±1.04 | 4.22±0.76 | 0.393 |
| HDL holesterol (mmol/L) | | | |
| pre pPKI | 1.13±0.36 | 1.32±0.42 | 0.022 |
| 2. dan | 1.05±0.23 | 1.22±0.29 | 0.036 |
| 7. dan | 0.89±0.19 | 0.98±0.25 | 0.010 |
| LDL holesterol (mmol/L) | | | |
| pre pPKI | 4.09±1.17 | 4.03±1.02 | 0.797 |
| 2. dan | 3.26±0.91 | 3.24±0.90 | 0.928 |
| 7. dan | 2.77±0.90 | 2.65±0.77 | 0.519 |
| Trigliceridi (mmol/L) | | | |
| pre pPKI | 1.81 (1.13-2.37) | 1.31 (0.96-1.69) | 0.007 |
| 2. dan | 1.71 (1.53-2.38) | 1.40 (1.08-1.61) | <0.001 |
| 7. dan | 1.58 (1.32-1.97) | 1.13 (0.97-1.37) | <0.001 |
| Apo A1 (mmol/L) | | | |
| pre pPKI | 1.44±0.23 | 1.45±0.32 | 0.783 |
| 2. dan | 1.25±0.20 | 1.33±0.24 | 0.143 |
| 7. dan | 1.09±0.18 | 1.24±0.26 | 0.012 |
| Apo B (mmol/L) | | | |
| pre pPKI | 1.16±0.30 | 1.05±0.21 | 0.070 |
| 2. dan | 1.08±0.25 | 0.95±0.25 | 0.057 |
| 7. dan | 0.94±0.21 | 0.80±0.17 | 0.011 |

Met S: metabolički sindrom. HOMA indeks: homeostatic model assessment index.

Analizirane su maksimalne vrednosti markera sistemske inflamacije i srčanog popuštanja kod osoba sa i kod osoba bez metaboličkog sindroma. Bolesnici sa metaboličkim sindrom imali su značajno veće maksimalne vrednosti NT-proBNP (p=0.009) i hs-CRP (p=0.007) (tabela 15).

Tabela 15. Maksimalne vrednosti kardiospecifičnih enzima, markera srčanog popuštanja i inflamacije u bolesnika sa vs bez metaboličkog sindroma.

| | Sa MetS (N=67) | Bez MetS (N=36) | p |
|------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------|
| TnI (µg/L) max | 96.63 (35.84-168.35) | 75.4 (18.74-144.4) | 0.279 |
| CK-Mb mass max (µg/L) | 283.5 (113.80-437.80) | 194.8 (58.58-416.75) | 0.420 |
| Mioglobin max (ng/mL) | 1191 (669-2317) | 684.80 (274.6-1752) | 0.081 |
| NT-proBNP max (pg/ml) (ng/L) | 2562 (1408-5390) | 1244 (396-3125) | 0.009 |
| hs-CRPmax (mg/L) | 59.10 (33.9-120.9) | 35.6 (11.4-73.80) | 0.007 |

Met S: metabolički sindrom. TnI: troponin I. CK-Mb: MB izoenzim kreatin kinaze.

4.12. Korelacije adiponektina sa kliničkim i biohemijskim parametrima

U radu su analizirane korelacije adiponektina sa drugim kliničkim i biohemijskim parametrima. U **tabeli 16** su prikazane korelacije između vrednosti adiponektina sa markerima inflamacije (hs-CRP), oksidativnog stresa (oxLDL), sa markerom srčanog popuštanja (NT-pro BNP) kao i sa maksimalnim vrednostima kardiospecifičnog enzima TnI.

Tabela 16. Korelacije adiponektina sa markerima inflamacije, oksidativnog stresa, srčanog popuštanja i maksimalnom vrednošću kardiospecifičnog enzima TnI.

| | Adiponektin (µg/ml) | | |
|---------------------------------|---------------------|----------|----------|
| | pre pPKI | 2. dan | 7. dan |
| hs-CRP (mg/L) | | | |
| pre pPKI | -0.246* | -0.327** | -0.394** |
| 2. dan | -0.374** | -0.435** | -0.482** |
| 7. dan | -0.195 | -0.333** | -0.355** |
| oxLDL (U/L) | | | |
| pre pPKI | -0.183 | -0.201 | -0.131 |
| 2. dan | -0.277* | -0.270* | -0.279* |
| 7. dan | -0.267* | -0.302** | -0.298** |
| TnI (µg/L) max | -0.151 | -0.232* | -0.185 |
| NT-proBNP (pg/ml) (ng/L) | | | |
| pre pPKI | 0.044 | -0.540 | -0.069 |
| 2. dan | -0.071 | -0.157 | -0.148 |
| 7. dan | -0.240* | -0.342** | -0.324** |

U **tabeli 17** su prikazane korelacije između vrednosti adiponektina sa indeksom telesne mase, sa markerima glikoznog metabolizma (nivo glikemije, HbA1c i HOMA indeks) kao i sa nivoom HDL holesterola i apoproteina AI, važnim vaskulo-protektivnim faktorima i to u sva tri vremena ispitivanja.

Tabela 17. Korelacija koncentracije adiponektina sa indeksom telesna mase, parametrima glikometabolizma, nivoom HDL holesterola i apoproteinom AI.

| | Adiponektin (µg/ml) | | |
|---------------------------------|---------------------|---------|----------|
| | pre pPKI | 2. dan | 7. dan |
| ITM (kg/m²) | -0.265* | -0.302* | -0.284* |
| Glikemija (mmol/L) | | | |
| pre pPKI | -0.223* | -0.241* | -0.206* |
| 2. dan | -0.213* | -0.114 | -0.167 |
| 7. dan | -0.170 | -0.128 | -0.168 |
| HbA1c (%) | -0.233* | -0.221* | -0.273* |
| HOMA indeks* | | | |
| 2. dan | -0.237* | -0.143 | -0.164 |
| 7. dan | -0.301** | -0.214* | -0.278** |
| HDL holesterol (mmol/L) | | | |
| pre pPKI | 0.354** | 0.259* | 0.287** |
| 2. dan | 0.326** | 0.202* | 0.253* |
| 7. dan | 0.345** | 0.271** | 0.314** |
| Apo A1 (g/L) | | | |
| pre pPKI | 0.245** | 0.188 | 0.202* |
| 2. dan | 0.414** | 0.399** | 0.395** |
| 7. dan | 0.393** | 0.413** | 0.406** |

*bez bolesnika koji su na terapiji insulinom (N=100)

ITM: indeks telesne mase. pPKI: primarna perkutana koronarna intervencija. HbA1c: glikozirani hemoglobin. HOMA indeks: homeostatic model assessment index. Apo: apoprotein.

4.13. Korelacije ox LDL sa kliničkim i biohemijskim parametrima

U radu su analizirane korelacije koncentracija oxLDL sa biohemijskim parametrima a one koje su značajne prikazane su u **tabeli 18**. Nivo oxLDL je korelisao sa koncentracijama HDL holesterola, apoproteina A1, sa parametrima glikoznog metabolizma (DM, glikemija, HbA1c) i sa nivoom hs-CRP. Takođe su ispitane korelacije koncentracija oxLDL pre pPKI, drugog i sedmog dana nakon pPKI sa parametrima srčanog popuštanja i enzimatski procenjom veličinom infarkta miokarda, a rezultati su prikazani u **tabeli 19**.

Tabela 18. Korelacije koncentracija oxLDL pre pPKI, drugog i sedmog dana nakon pPKI sa koncentracijama nekih lipidnih frakcija, parametrima glikoregulacije i hs-CRP.

| | Ox LDL (U/l) | | |
|---------------------------|--------------|----------|---------|
| | pre pPKI | 2. dan | 7. dan |
| HDL (mol/L) | | | |
| pre pPKI | -0.094 | -0.158 | -0.105 |
| 2. dan | -0.103 | -0.236* | -0.133 |
| 7. dan | -0.236* | -0.278* | -0.168 |
| Apo A1 (mmol/L) | | | |
| pre pPKI | -0.154 | -0.132 | -0.088 |
| 2. dan | -0.287* | -0.356* | -0.231 |
| 7. dan | -0.385* | -0.466** | 0.391** |
| DM | 0.252* | 0.258** | 0.274* |
| HbA1c | 0.302* | 0.311* | 0.353** |
| Glikemija (mmol/L) | | | |
| pre pPKI | 0.120 | 0.196 | 0.248* |
| 2. dan | 0.145 | 0.244* | 0.191 |
| 7. dan | 0.047 | 0.084 | 0.145 |
| hs-CRP (mg/dL) | | | |
| pre pPKI | 0.112 | 0.265* | 0.244* |
| 2. dan | 0.158 | 0.207 | 0.239* |
| 7. dan | 0.094 | 0.155 | 0.207 |

pPKI: primarna perkutana koronarna intervencija.

Tabela 19. Korelacije koncentracija oxLDL pre pPKI, drugog i sedmog dana nakon pPKI sa parametrima srčanog popuštanja, ejectionom frakcijom leve komore i enzimatski procenjenom veličinom infarkta miokarda.

| | Ox LDL (U/l) | | |
|--|--------------|----------|----------|
| | pre pPKI | 2. dan | 7. dan |
| Kilip klasa na prijemu | 0.237* | 0.302* | 0.185 |
| EF leve komore 7. dana nakon pPKI (%) | -0.484** | -0.505** | -0.401** |
| TnI (µg/L) max | 0.235* | 0.098 | -0.076 |
| NT-proBNP max (pg/ml) (ng/L) | | | |
| pre pPKI | 0.193 | 0.301** | 0.256* |
| 2. dan | 0.201 | 0.254 | 0.242 |
| 7. dan | 0.259* | 0.324* | 0.243 |

EF: ejectiona frakcija leve komore. pPKI: primarna perkutana koronarna intervencija. TnI: troponin I.

4.14. Korelacija hs-CRP sa kliničkim i biohemijskim parametrima

U radu su ispitane korelacije hs-CRP sa biohemijskim i kliničkim parametrima i one koje su statistički značajne prikazane su u **tabelama 20 i 21**.

Tabela 18. Korelacije koncentracija hs-CRP pre pPKI, drugog i sedmog dana nakon pPKI sa brojem leukocita, koncentracijama lipidnih frakcija, parametrima glikoregulacije i obimom struka.

| | hs-CRP (mg/L) | | |
|---|---------------|----------|---------|
| | pre pPKI | 2. dan | 7. dan |
| Leukociti na prijemu ($\times 10^9$) | 0.121 | 0.463** | 0.364** |
| Neutrofili na prijemu ($\times 10^9$) | 0.039 | 0.329** | 0.237* |
| HDL 7. dan (mol/L) | -0.138 | -0.229* | 0.174 |
| Apo A1 (mmol/L) | | | |
| pre pPKI | -0.027 | -0.055 | 0.002 |
| 2. dan | -0.222 | -0.142 | -0.017 |
| 7. dan | -0.288* | -0.367** | -0.318* |
| TG | | | |
| pre pPKI | 0.200* | 0.220* | 0.085 |
| 2. dan | 0.245* | 0.103 | -0.050 |
| 7. dan | 0.297** | 0.293** | 0.086 |
| DM | 0.227* | 0.050 | 0.058 |
| HbA1c | 0.374** | 0.236* | 0.213* |
| Glikemija pre pPKI (mmol/L) | 0.133 | 0.293** | 0.254 |
| HOMA indeks | | | |
| 2. dan | 0.187 | 0.204* | 0.245 |
| 7. dan | 0.111 | 0.133 | 0.200* |
| Obim struka (cm) | 0.221* | 0.182 | 0.222* |

pPKI: primarna perkutana koronarna intervencija.

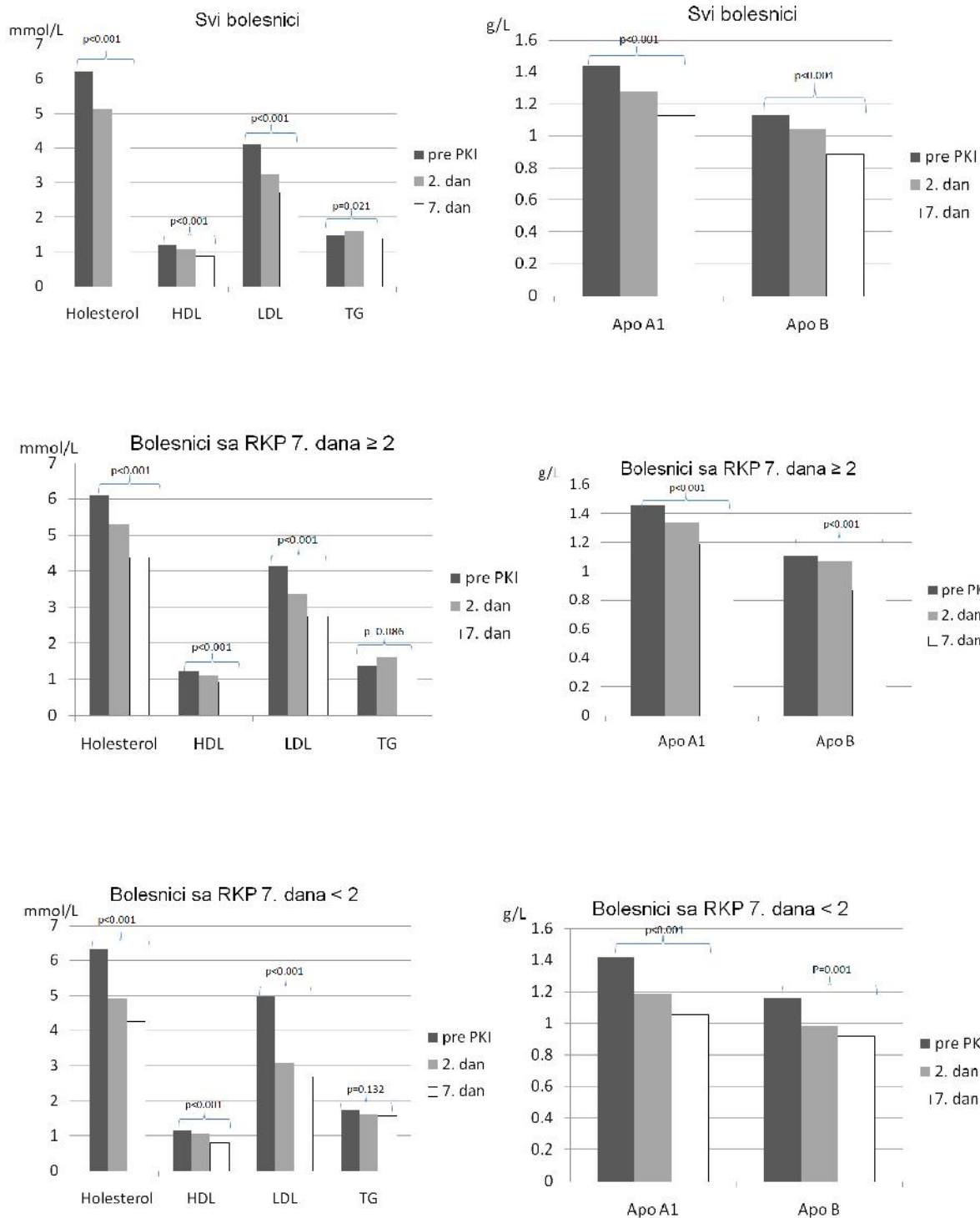
Tabela 21. Korelacije koncentracija hs-CRP pre pPKI, drugog i sedmog dana nakon pPKI sa parametrima srčanog popuštanja, ejectionom frakcijom leve komore i enzimatski procenjenom veličinom infarkta miokarda.

| | hs-CRP (mg/L) | | |
|--|---------------|----------|----------|
| | pre pPKI | 2. dan | 7. dan |
| Kilip klasa na prijemu | 0.121 | 0.316** | 0.272** |
| EF leve komore 7. dana nakon pPKI (%) | -0.077 | -0.349** | -0.309** |
| TnI (µg/L) max | 0.087 | 0.384** | 0.473** |
| NT-proBNP max (pg/ml) (ng/L) | | | |
| pre pPKI | 0.367** | 0.185* | 0.282** |
| 2. dan | 0.231* | 0.496** | 0.338** |
| 7. dan | 0.405** | 0.440** | 0.515** |

EF: ejectiona frakcija leve komore. pPKI: primarna perkutana koronarna intervencija. TnI: troponin I.

4. 15. Dinamika promena lipidnog profila kod STEMI bolesnika lečenih pPKI

Kod naših bolesnika sa STEMI analizirali smo promene u koncentracijama lipidnih frakcija pre primene pPKI, 2. i 7. dana posle toga. U celoj grupi, kao i u podgrupama bolesnika sa očuvanom i sa smanjenom RKP registrovan je statistički značajan pad koncentracije svih lipidnih frakcija, osim triglicerida, kao i smanjenje koncentracija ispitivanih apolipoproteina (Grafikon 8).



Grafikon 8. Dinamika promena lipidnog profila kod STEMI bolesnika lečenih pPKI ispitivana ANOVom za svaku lipidnu frakciju unutar svake grupe bolesnika.

4. 16. Ehokardiografski nalaz nakon pPKI

Ehokardiografski pregled je radjen drugog i sedmog dana nakon pPKI sa odredjivanjem RKP. Rezultati su za celu ispitivanu grupu, kao i za podgrupe sa smanjenom i sa očuvanom RKP analizirani i prikazani za drugi dan u **tabelama 22 i 23** a za sedmi dan u **tabelama 23 i 24**.

Bolesnici sa smanjenom RKP *drugog dana* imali su značajno veće vrednosti WMSI (indeksa pokretljivosti zidova leve komore) ($p=0.045$), kraće dijastolno deceleraciono vreme ($p=0.022$), veće vrednosti količnika E/e' ($p=0.022$), značajno češće umerenu ili značajnu mitralnu regurgitaciju ($p=0.007$) i značajno češće viši stepen dijastolne disfunkcije ($p=0.031$) u odnosu na bolesnike sa očuvanom RKP drugog dana (**Tabela 22**).

Bolesnici sa smanjenom RKP drugog dana (**Tabela 23**) su u odnosu na bolesnike sa očuvanom RKP drugog dana imali u profilu dijastolnog koronarnog protoka u bazalnim uslovima značajno veće maksimalne ($p=0.002$) i srednje brzine ($p=0.042$), značajno kraće deceleraciono vreme ($p=0.001$), a tokom intravenske injekcije adenozina manje vrednosti vremenskog integrala brzina ($p=0.022$) i značajno kraće deceleraciono vreme ($p<0.001$).

Tabela 22. Ehokardiografski nalaz drugog dana.

| | Svi pacijenti (N=103) | Očuvana RKP 2. dana (N=59) | Smanjena RKP 2. dana (N=44) | P |
|--------------------------------------|----------------------------------|---|--|--------------|
| VKD LK (mL) | 98.9 (70.80-135.34) | 93.10 (71.90-110.88) | 99.9 (70.80-141.31) | 0.249 |
| VKS LK (mL) | 46.70 (33.56-73.55) | 44.60 (33.96 - 55.22) | 53.24 (33.00-76.34) | 0.075 |
| Ejekciona frakcija LK (%) | 48.51±8.45 | 51.33±7.82 | 47.55±8.62 | 0.068 |
| WMSI | 1.55±0.36 | 1.41±0.37 | 1.62±0.34 | 0.045 |
| WMSI infarktne regije | 1.87±0.51 | 1.67±0.57 | 1.97±0.44 | 0.031 |
| VLP (ml) | 35.32±13.84 | 30.74±12.00 | 37.67±14.27 | 0.055 |
| <i>Transmitralni protok</i> | | | | |
| Maksimalna brzina E-talasa (cm/s) | 54.1±15.8 | 49.40±15.23 | 56.51±15.76 | 0.103 |
| Maksimalna brzina A-talasa (cm/s) | 66.8±19.7 | 67.95±18.67 | 66.18±20.42 | 0.747 |
| Deceleraciono vreme E-talasa (ms) | 215±73 | 245.06±76.37 | 199.57±66.58 | 0.022 |
| ≤ 140 ms; n (%) | 19 (18.4) | 2 (5.9) | 17 (24.6) | 0.021 |
| ≥ 240 ms; n (%) | 38 (36.8) | 19 (55.9) | 19 (27.5) | 0.005 |
| E/A | 0.91±0.51 | 0.77±0.35 | 0.98±0.56 | 0.084 |
| e' (cm/s) | 8.57±2.1 | 8.70±2.20 | 8.50±2.00 | 0.727 |
| E/e' | 6.44±1.81 | 5.69±1.24 | 6.82±1.95 | 0.022 |
| MR umerena ili velika; n (%) | 22 (21) | 2 (5.9) | 20 (29.0) | 0.007 |
| <i>Dijastolna funkcija LK</i> | 23/49/23/8 | 10/20/2/2 | 13/29/21/6 | 0.031 |
| N/Gr I/Gr II/Gr III; n (%) | (22.0/47.5/22.0/8.5) | (29/59/6/6) | (19/42/30/9) | |
| MPI | 0.95±0.61 | 0.92±0.23 | 0.96±0.73 | 0.823 |
| MPI - TD | 1.07±0.62 | 1.11±0.75 | 1.05±0.55 | 0.780 |

LK: leva komora. VKD: volumen na kraju dijastole LK. VKS: volumen na kraju sistole LK. WMSI (*eng.* Wall-motion score index): indeks pokretljivosti zidova LK. e': rano-dijastolna brzina mitralnog anulusa. MR: mitralna regurgitacija. N: normalna dijastolna funkcija LK. Gr I/Gr II/ Gr III: dijastolna disfunkcija LK gradus I/II/III. MPI (*eng.* Myocardial Performance Index): indeks miokardnog učinka izračunat klasičnom metodom. MPI-TD: indeks miokardnog učinka izračunat upotrebom tkivnog Dopplera.

Tabela 23. Parametri koronarnog protoka kroz prednju descendentnu granu leve koronarne arterije u bazalnim uslovima i tokom infuzije adenzozina drugog dana nakon pPKI.

| | Svi pacijenti (N=103) | Očuvana RKP 2.dana (N=59) | Smanjena RKP 2. dana (N=44) | P |
|---------------------------------|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| <i>Bazalne vrednosti</i> | | | | |
| Vmaks (cm/s) | 39.1±19.3 | 30.1±11.1 | 43.5±20.7 | 0.002 |
| Vsred (cm/s) | 27.8±11.3 | 23.5±9.2 | 30.0±11.8 | 0.042 |
| VTI (cm) | 11.4±4.9 | 10.09±3.13 | 12.06±5.49 | 0.085 |
| DDT (ms) | 691.6±394.7 | 929.15±349.57 | 569.74±362.92 | 0.001 |
| <i>Adenozin iv</i> | | | | |
| Vmaks adeno (cm/s) | 68.6±25.7 | 67.00±21.18 | 69.41±27.92 | 0.713 |
| Vsred adeno (cm/s) | 48.7±17.2 | 52.95±16.48 | 46.56±17.35 | 0.174 |
| VTI adeno (cm) | 19.03±7.24 | 22.10±7.11 | 17.46±6.87 | 0.022 |
| DDT adeno (m/s) | 672.2±351.1 | 971.50±259.58 | 518.67±288.29 | <0.001 |
| RKP | 1.84±0.38 | 2.26±0.21 | 1.62±0.23 | <0.001 |

LKA: leva koronarna arterija. Vmaks: najveća brzina dijastolnog koronarnog protoka. Vsred: srednja brzina dijastolnog koronarnog protoka. VTI: vremenski integral brzine. DDT: dijastolno deceleraciono vreme. Adeno: označava da je parametar izmeren tokom intravenskog davanja adenzozina. RKP: rezerva koronarnog protoka.

Poredeći ehokardiografski nalaz bolesnika sa smanjenom i očuvanom RKP *sedmog dana* (**Tabela 24**), bolesnici sa smanjenom RKP imali su značajno niže vrednosti ejskione frakcije leve komore ($p=0.005$), više vrednosti WMSI ($p=0.036$), niže sistolne brzine lateralnog dela mitralnog anulusa ($p=0.020$), više vrednosti odnosa E/e' ($p=0.002$), kraće dijastolno deceleraciono vreme talasa E transmitralnog protoka (0.048) i veći stepen dijastolne disfunkcije ($p=0.057$). U profilu koronarnog protoka kroz prednje descendentnu granu leve koronarne arterije bolesnici sa očuvanom RKP sedmog dana nakon pPKI imali su u odnosu na bolesnika sa smanjenom vrednošću RKP više maksimalne ($p=0.019$) i srednje ($p=0.024$) brzine dijastolnog protoka i kraće dijastolno deceleraciono vreme ($p=0.005$) (**Tabela 25**). I pri intravenskoj injekciji adenzozina bolesnici sa smanjenom RKP imali su kraće deceleraciono vreme ($p=0.005$) i manji vremenski integral brzina ($p=0.005$) (**Tabela 25**).

Tabela 24. Ehokardiografski nalaz sedmog dana.

| | Svi pacijenti (N=103) | Očuvana RKP 7. dana (N=59) | Smanjena RKP 7. dana (N=44) | P |
|---|----------------------------------|---|--|--------------|
| VKD LK (mL) | 103.1 (84.6-128.7) | 100.5 (83.13-133.70) | 111.1 (88.55-132.40) | 0.578 |
| VKS LK (mL) | 47.55 (33.0-69.83) | 44.15 (32.2-66.42) | 56.10 (47.05-67.55) | 0.076 |
| Ejekciona frakcija LK (%) | 51.18±9.91 | 55.73±9.20 | 46.91±9.38 | 0.005 |
| WMSI | 1.46±0.36 | 1.36±0.40 | 1.59±0.28 | 0.036 |
| WMSI infarktne regije | 1.85±0.60 | 1.68±0.66 | 2.08±0.46 | 0.025 |
| VLP (ml) | 35.06±12.98 | 31.73±9.53 | 42.45±16.67 | 0.046 |
| <i>Transmitralni protok</i> | | | | |
| Maksimalna brzina E-talasa (cm/s) | 56.5±17.1 | 52.9±16.8 | 62.1±17.0 | 0.096 |
| Maksimalna brzina A-talasa (cm/s) | 61.5±16.1 | 60.13±14.52 | 61.76±17.34 | 0.752 |
| Deceleraciono vreme E-talasa (ms) | 205±63 | 221±68 | 183±51 | 0.048 |
| ≤ 140 ms; n (%) | 15 (14.5) | 5 (8.5) | 10 (22.7) | 0.043 |
| ≥ 240 ms; n (%) | 27 (26.2) | 22 (37.3) | 5 (11.4) | 0.003 |
| E/A | 1.04±0.65 | 0.97±0.53 | 1.17±0.79 | 0.367 |
| e' (cm/s) | 9.07±2.90 | 9.79±3.29 | 8.14±2.01 | 0.075 |
| E/e' | 6.58±2.31 | 5.67±1.81 | 7.88±2.45 | 0.002 |
| MR umerena ili velika; n (%) | 21 (20.4) | 9 (15.3) | 12 (27.3) | 0.134 |
| <i>Dijastolna funkcija LK</i> | | | | |
| N/Gr I/Gr II/Gr III; n (%) | 34/55/13/2 (33/52/13/2) | 22/33/4/0 37/56/7/0 | 12/21/9/2 27/48/20.5/4.5 | 0.057 |
| Sistolne brzine mitralnog anulusa: | | | | |
| Vs lat (cm/s) | 10.62±3.17 | 11.45±3.41 | 9.18±2.13 | 0.020 |
| Vs med (cm/s) | 9.31±2.04 | 2.06±0.42 | 2.00±0.49 | 0.247 |
| MPI | 0.91±0.55 | 0.84±0.49 | 1.00±0.62 | 0.389 |
| MPI – TD lat | 0.95±0.53 | 0.81±0.25 | 1.10±0.74 | 0.078 |
| MPI – TD med | 1.06±0.48 | 1.09±0.58 | 1.04±0.32 | 0.751 |

LK: leva komora. VKD: volumen na kraju dijastole LK. VKS: volumen na kraju sistole LK. WMSI (*eng.* Wall-motion score index): indeks pokretljivosti zidova LK. e': ranodijastolna brzina mitralnog anulusa. MR: mitralna regurgitacija. N: normalna dijastolna funkcija LK. Gr I/Gr II/ Gr III: dijastolna disfunkcija LK gradus I/II/III. Vs: maksimalna sistolna brzina lateralnog dela mitralnog anulusa. Vs med: maksimalna sistolna brzina medijalnog dela mitralnog anulusa. MPI (*eng.* Myocardial Performance Index): indeks miokardnog učinka. MPI-TD: indeks miokardnog učinka izračunat upotrebom tkivnog Dopplera na lateralnom (lat) i medijalnom (med) delu mitralnog anulusa.

Tabela 25. Parametri koronarnog protoka kroz prednje descendentnu granu leve koronarne arterije u bazalnim uslovima i tokom infuzije adenozina sedmog dana nakon pPKI.

| | Svi pacijenti (N=103) | Očuvana RKP 7. dana (N=59) | Smanjena RKP 7. dana (N=44) | P |
|---------------------------------|----------------------------------|---|--|------------------|
| <i>Bazalne vrednosti</i> | | | | |
| Vmaks (cm/s) | 32.3±15.2 | 26.7±8.4 | 37.2±15.7 | 0.019 |
| Vsred (cm/s) | 23.9±9.5 | 20.6±6.8 | 27.8±11.0 | 0.024 |
| VTI (cm) | 11.7±3.8 | 11.48±3.16 | 12.03±4.66 | 0.658 |
| DDT (ms) | 801.6±352.0 | 975.3±313.6 | 614.59±258.87 | <0.001 |
| <i>Adenozin iv</i> | | | | |
| Vmaks (cm/s) | 60.7±18.4 | 62.21±19.50 | 58.53±16.96 | 0.534 |
| Vsred (cm/s) | 45.9±15.9 | 49.29±18.38 | 41.18±10.21 | 0.108 |
| VTI (cm) | 21.33±8.97 | 24.57±9.55 | 16.77±5.69 | 0.005 |
| DDT (m/s) | 801.9±342.3 | 927.92±300.15 | 623.88±325.51 | 0.005 |
| RKP | 2.00±0.37 | 2.36±0.33 | 1.59±0.25 | <0.001 |

Vmaks: najveća brzina dijastolnog koronarnog protoka. Vsred: srednja brzina dijastolnog koronarnog protoka. VTI: vremenski integral brzine. DDT: dijastolno deceleraciono vreme. RKP: rezerva koronarnog protoka.

4.16.1. Korelacija ehokardiografskih parametara sa rezervom koronarnog protoka sedmog dana nakon pPKI

Od analiziranih ehokardiografskih parametara sedmog dana nakon pPKI sa RKP sedmog dana nakon pPKI, statistički značajno su korelisali parametri globalne i regionalne sistolne funkcije leve komore (ejekciona frakcija leve komore, maksimalna sistolna brzina lateralnog segmenta mitralnog anulusa, WMSI), kao i parametar dijastolne funkcije leve komore (srednja vrednost rano-dijastolne brzine lateralnog i medijalnog segmenta mitralnog anulusa izmerena pulsним tkivnim Dopplerom) i količnik E/e' (**Tabela 26**).

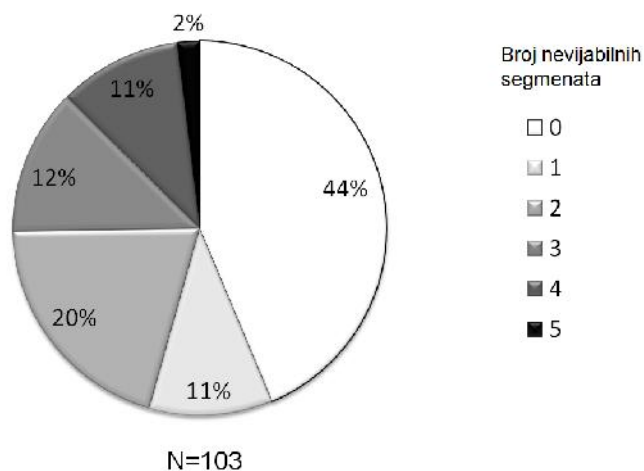
Tabela 26. Korelacije ehokardiografskih parametara sa rezervom koronarnog protoka sedmog dana nakon pPKI.

| Varijable | Spirmanov koeficijent korelacije | P |
|------------------------------|----------------------------------|--------|
| Ejekciona frakcija LK (%) | 0.491 | <0.001 |
| Vs lat (cm/sec) | 0.481 | 0.002 |
| e' srednja vrednost (cm/sec) | 0.360 | 0.022 |
| E/e' | -0.496 | 0.001 |
| VLP (ml) | -0.296 | 0.057 |
| WMSI | -0.396 | 0.012 |
| WMSI infarktne regije | -0.396 | 0.011 |

Vs lat: maksimalna sistolna brzina lateralnog mitralnog anulusa izmerena pulsним tkivnim Dopplerom. e': srednja vrednost rano-dijastolne brzine lateralnog i medijalnog segmenta mitralnog anulusa izmerena pulsним tkivnim Dopplerom. VLP: volume leve pretkomore; WMSI (*eng.* Wall motion score index): indeks pokretljivosti zidova leve komore.

4. 16. 2. Vijabilnost miokarda leve komore i rezerva koronarnog protoka

Od 103 bolesnika 81 je imao poremećaj segmentne kinetike leve komore u bazalnim uslovima i kod njih je urađen dobutaminski test vijabilnosti. Distribucija bolesnika prema broju nevijabilnih segmenata leve komore prikazana je na **grafikonu 9**.



Grafikon 9. Distribucija bolesnika prema broju nevijabilnih segmenata leve komore.

Bolesnici sa očuvanom RKP sedmog dana nakon pPKI imali su značajno niže vrednosti WMSI infarktne regije tokom dobutaminskog testa ($p=0.029$) u odnosu na bolesnike sa smanjenom RKP (**Tabela 27**).

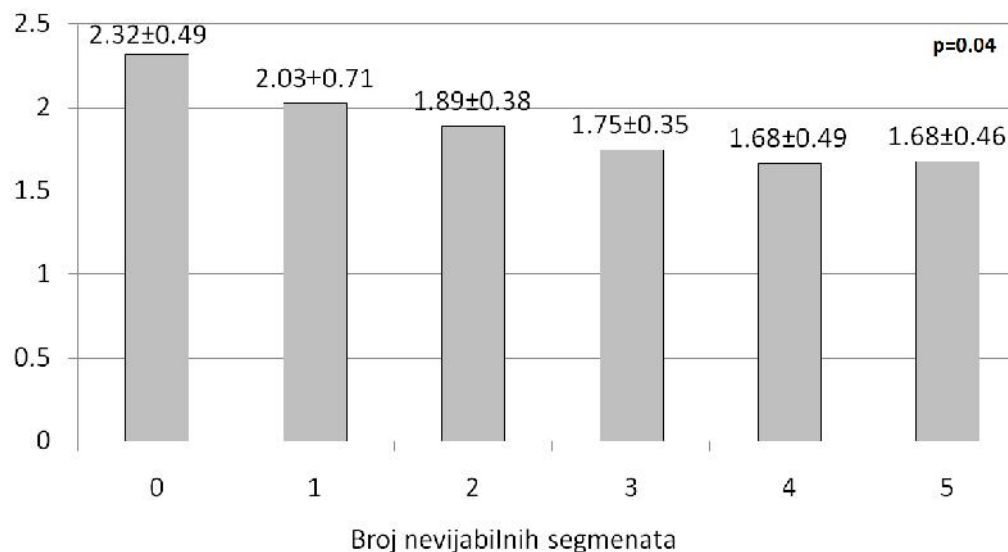
Tabela 27. Analiza segmentne kinetike leve komore tokom dobutaminskog testa vijabilnosti sedmog dana nakon pPKI.

| | Pacijenti kod kojih je radjen test vijabilnosti (N=81) | Očuvana RKP 7.dana (N= 38) | Smanjena RKP 7. dana (N= 43) | p |
|-----------------------------|--|----------------------------|------------------------------|--------------|
| Bazalni uslovi | | | | |
| WMSI | 1.59±0.30 | 1.37±0.21 | 1.46±0.25 | 0.948 |
| WMSI infarktne regije | 2.07±0.49 | 1.67±0.33 | 1.84±0.42 | 0.842 |
| Dobutaminska infzija | | | | |
| WMSI | 1.42±0.24 | 1.37±0.21 | 1.46±0.25 | 0.073 |
| WMSI infarktne regije | 1.76±0.39 | 1.67±0.33 | 1.84±0.42 | 0.029 |

WMSI (eng. Wall motion score index): indeks pokretljivosti zidova leve komore.

Analiza RKP sedmog dana nakon pPKI i broja nevijabilnih segmenata LK, pokazala je da se RKP postepeno smanjuje sa povećanjem broja nevijabilnih segmenata leve komore (**Grafikon 10**).

RKP 7. dana



Grafikon 10. Rezerva koronarnog protoka (RKP) sedmog dana prema broju nevijabilnih segmenata leve komore

4. 17. Analiza kliničkih i biohemijskih prediktora smanjene RKP

4. 17.1. Analiza kliničkih prediktora smanjene RKP

Od analiziranih kliničkih parametara značajni univarijantni prediktori smanjene RKP su bili: Kilip klasa na prijemu ($p=0.001$), diabetes mellitus ($p=0.027$), metabolički sindrom ($p=0.009$), "slow flow/no reflow" fenomen posle pPKI ($p=0.055$), najveća rezidualna ST elevacija ($p=0.027$) i e젝ciona frakcija leve komore ($p=0.001$) (**Tabela 28**). U multivarijantnom modelu koji je obuhvatio značajne kliničke prediktore smanjene RKP, nezavisni prediktori su bili prisustvo metaboličkog sindroma ($p=0.041$, OR 3.824, 95% CI 1.055-13.854) i e젝ciona frakcija leve komore ($p=0.001$, OR 0.899, 95% CI 0.842-0.960).

Tabela 28. Univarijantna i multivarijantna analiza (logistička regresiona) kliničkih prediktora smanjene rezerve koronarnog protoka.

| Varijable | Univarijantna analiza | | | Multivarijantna analiza | | |
|---|-----------------------|--------|--------------|-------------------------|-------|--------------|
| | OR | p | 95% CI | OR | p | 95% CI for B |
| Kilip klasa na prijemu (1-4) | 5.352 | <0.001 | 2.178-13.153 | | | |
| Diabetes mellitus | 2.747 | 0.027 | 1.125-6.711 | | | |
| Metabolički sindrom | 3.281 | 0.009 | 1.342-8.021 | 3.824 | 0.041 | 1.055-13.854 |
| Slow flow/no reflow | 4.044 | 0.055 | 0.971-16.820 | | | |
| Najveća rezidualna elevacija ST segmenta (mm) | 1.440 | 0.027 | 1.042-1.990 | | | |
| E젝ciona frakcija LK (%) | 0.913 | 0.001 | 0.866-0.963 | 0.899 | 0.001 | 0.842- 0.960 |

OR (*eng.* odd ratio): odnos šansi. CI (*eng.* confidence interval): interval poverenja. LK: leva komora.

4. 17.2. Analiza biohemijskih prediktora smanjene rezerve koronarnog protoka

Značajni biohemijski univarijantni prediktori smanjene RKP prikazani su u **tabeli 28**. Svi potencijalni prediktori su svrstani u sedam grupa: markeri glikometaboličkog stanja, lipidi, markeri veličine infarkta, marker oksidativnog stresa, markeri inflamacije, anti-inflamatorni marker, markeri bubrežne funkcije i markeri srčanog popuštanja. U okviru svake od ovako predefinisanih grupa uradjena je i multivarijantna logistička regresiona analiza (**Tabela 29**).

Tabela 29. Univarijantna i multivarijantna analiza biohemijskih prediktora smanjene rezerve koronarnog protoka (RKP < 2) 7. dana.

| | Univarijantna analiza | | | Multivarijantna analiza | | |
|--|-----------------------|------------------|---------------|-------------------------|------------------|---------------|
| | OR | p | 95% CI | OR | p | 95% CI |
| Markeri glikometaboličkog stanja | | | | | | |
| Glikemija pre PKI | 2.131 | 0.005 | 1.260-3.606 | | ns | |
| Glikemija 2. dana | 2.565 | 0.008 | 1.275-5.162 | 1.696 | 0.009 | 1.143-2.518 |
| Glikemija 7. dan | 2.089 | 0.007 | 1.219-3.578 | | ns | |
| HbA1c | 1.682 | 0.046 | 1.009-2.802 | | ns | |
| Lipidi | | | | | | |
| HDL holesterol 7. dan | 0.571 | 0.019 | 0.358-0.912 | | ns | |
| Apo A1 2.dan | 0.431 | 0.006 | 0.235-0.789 | | ns | |
| Apo A1 7. dan | 0.486 | 0.020 | 0.264-0.895 | 0.193 | 0.011 | 0.055-0.682 |
| Markeri SI | | | | | | |
| NT-proBNP prijem | 1.339 | 0.292 | 0.778-2.303 | | | |
| NT-proBNP 2.dan | 4.237 | 0.006 | 1.504-11.937 | | ns | |
| NT-proBNP 7.dan | 24.213 | <0.001 | 5.061-115.842 | 29.293 | <0.001 | 5.188-156.405 |
| Markeri veličine infarkta | | | | | | |
| CK max | 1.284 | 0.218 | 0.863-1.910 | | | |
| CKMb max | 1.390 | 0.117 | 0.920-2.100 | | | |
| CK Mb mass max | 1.444 | 0.080 | 0.956-2.179 | | | |
| Tn I max | 1.470 | 0.098 | 0.931-2.323 | | | |
| Mioglobin max | 1.706 | 0.021 | 1.084-2.685 | | | |
| Marker oksidativnog stresa | | | | | | |
| oxLDL pre PKI | 2.055 | 0.014 | 1.156-3.656 | 2.008 | 0.016 | 1.139-3.540 |
| oxLDL 2. dan | 1.672 | 0.039 | 1.027-2.723 | | | |
| oxLDL 7. dan | 1.668 | 0.041 | 1.022-2.724 | | | |
| Antiinflamatorni i antioksidativni marker | | | | | | |
| Adiponektin pre PKI | 0.355 | <0.001 | 0.199-0.635 | | ns | |
| Adiponektin 2.dan | 0.234 | <0.001 | 0.125-0.440 | 0.234 | <0.001 | 0.125-0.440 |
| Adiponektin 7. dan | 0.343 | <0.001 | 0.203-0.579 | | ns | |
| Markeri inflamacije | | | | | | |
| hs-CRP pre pPKI | 1.309 | 0.262 | 0.818-2.095 | | | |
| hs-CRP 2.dan | 2.577 | 0.001 | 1.456-4.562 | 2.123 | 0.022 | 1.112-4.052 |
| hs-CRP 7.dan | 2.695 | <0.001 | 1.542-4.709 | 1.807 | 0.055 | 0.987-3.3307 |
| Leukociti pre pPKI | 1.358 | 0.152 | 0.894-2.063 | | | |
| Markeri bubrežne funkcije | | | | | | |
| Kreatinin pre pPKI | 1.906 | 0.014 | 1.142-3.179 | | ns | |
| eGFR pre pKI | 0.584 | 0.017 | 0.357-0.908 | | ns | |
| Urea 0.dan | 2.011 | 0.003 | 1.269-3.188 | 1.888 | 0.007 | 1.186-3.005 |
| Urea 2.dan | 1.949 | 0.007 | 1.200-3.166 | | ns | |
| Urea 7.dan | 1.839 | 0.019 | 1.103-3.067 | | ns | |

OR (*eng.* odd ratio): odnos šansi. CI (*eng.* confidence interval): interval poverenja. HbA1c: glikozirani hemoglobin. Apo: apoprotein. CK: kreatin kinaza. CK Mb: MB izoenzim kreatin kinaze. Tn I: troponin I. eGFR: procenjena jačina glomerulska filtracije.

Značajni multivarijantni prediktori smanjene RKP u okviru svake od podgrupa su bili: glikemija drugog dana ($p=0.009$), koncentracija Apo A1 sedmog dana ($p=0.001$), maksimalna koncentracija mioglobina ($p=0.021$), kao i koncentracija oxLDL ($p=0.016$), uree ($p=0.007$), adiponektina ($p<0.001$) i hs-CRP ($p=0.022$) drugog dana.

U cilju pronalaženja kardiospecifičnog enzima, čija je koncentracija na prijemu bila najbolji prediktor smanjenja RKP, uradjena je logistička regresiona analiza. Najbolji prediktor smanjenja RKP je bila koncentracija CK MB mass ($p=0.037$) (**Tabela 30**).

Tabela 30. Univarijantna i multivarijantna analiza početnih vrednosti karidospecifičnih enzima (uzorak krvi pre pPKI) u predikciji smanjene rezerve koronarnog protoka ($RKP < 2$) 7. dana.

| Enzim | Univarijantan analiza | | | Multivarijantna analiza | | |
|------------|-----------------------|-------|--------------|-------------------------|-------|-------------|
| | OR | p | 95% CI | OR | p | 95% CI |
| CK | 1.983 | 0.061 | 0.696-4.055 | | | |
| CKMb | 2.366 | 0.095 | 0.862-6.493 | | | |
| CK Mb mass | 2.203 | 0.040 | 1.038-4.673 | 2.263 | 0.037 | 1.053-4.865 |
| TnI | 5.660 | 0.076 | 0.832-38.500 | | | |
| Mioglobin | 1.533 | 0.074 | 0.960-2.448 | | | |

OR (*eng.* odd ratio): odnos šansi. CI (*eng.* confidence interval): interval poverenja. CK: kreatin kinaza. CKMb: Mb izoenzim kreatin kinaze. TnI: troponin I.

4. 18. Multivarijantni modeli predikcije smanjene rezerve koronarnog protoka

4.18.1. Model A („biohemijski“)

U multivarijantnom modelu koji obuhvata statistički značajne biohemijske prediktore iz predefinisanih grupa (markeri glikometaboličkog stanja, lipidi, markeri srčanog popuštanja, markeri veličine infarkta, markeri oksidativnog stresa, antioksidativni i antiinflamatorni markeri, markeri inflamacije i markeri bubrežne funkcije) značajni prediktor smanjene rezerve koronarnog protoka je bio koncentracija NT-proBNP sedmog dana (OR 48.664, $p=0.001$, 95% CI 5.216-903.878) (**Tabela 29**).

4.18.2. Model B („celokupni“)

Kada se u model A uključe postojanje metaboličkog sindroma i e젝iona frakcija leve komore, nezavisni prediktor smanjene RKP postaje koncentracija NT-proBNP sedmog dana (OR 88.917, $p=0.004$, 95% CI 4.369-1809).

4.18.3. Model C („metaboličko-inflamatorni“)

U „metaboličko-inflamatornom“ modelu koji obuhvata sve značajne univarijantne biohemijske prediktore (glikometaboličko stanje, nivo lipida, lipoproteina, hs-CRP, ox-LDL, adiponektina, prisustvo dijabetesa i prisustvo metaboličkog sindroma) nezavisni prediktori smanjene RKP su koncentracija adiponektina drugog dana ($p=0.027$), glikemija drugog dana ($p=0.049$), HbA1c ($p=0.030$), koncentracija hs-CRP sedmog dana ($p=0.033$) (**Tabela 31**).

4.18.4. Model D („prijemni“)

U modelu koji obuhvata značajne univarijantne prediktore dostupne na prijemu ili neposredno posle pPKI (Kilip klasa, glikemija na prijemu, koncentracija adiponektina i oxLDL na prijemu, eGFR na prijemu, koncentracija CK-Mb mass pre PKI, slow/no reflow posle pPKI, maksimalna rezidualna elevacija ST segmenta na postproceduralnom EKG zapisu i dijabetes) prediktori smanjene RKP su bili: početne koncentracije oxLDL (OR=2.995, $p=0.019$, 95% CI 1.193-7.520) i adiponektina (OR =0.492, $p=0.038$, 95% CI 0.252-0.960).

Tabela 31. „Metaboličko-inflamatorni“ multivarijantni model predikcije smanjene rezerve koronarnog protoka (RKP 7. dana < 2).

| | Univarijantna analiza | | | Multivarijantna analiza | | |
|---|-----------------------|------------------|-------------|-------------------------|--------------|---------------|
| | OR | p | 95% CI | OR | p | 95% CI |
| Markeri glukometaboličkog stanja | | | | | | |
| Glikemija pre PKI | 2.131 | 0.005 | 1.260-3.606 | | | |
| Glikemija 2. dana | 2.565 | 0.008 | 1.275-5.162 | 28.8 85 | 0.049 | 1.020-817.600 |
| Glikemija 7. dan | 2.089 | 0.007 | 1.219-3.578 | | | |
| HbA1c | 1.682 | 0.046 | 1.009-2.802 | 0.13 5 | 0.030 | 0.022-0.828 |
| Lipidi | | | | | | |
| HDL holesterol 7. dan | 0.571 | 0.019 | 0.358-0.912 | | | |
| Apo A1 2.dan | 0.431 | 0.006 | 0.235-0.789 | 0.35 1 | 0.068 | 0.114-1.081 |
| Apo A1 7. dan | 0.486 | 0.020 | 0.264-0.895 | | | |
| Adiponektin | | | | | | |
| Adiponektin pre PKI | 0.355 | <0.001 | 0.199-0.635 | | | |
| Adiponektin 2.dan | 0.234 | <0.001 | 0.125-0.440 | 0.16 9 | 0.027 | 0.035-0.817 |
| Adiponektin 7. dan | 0.343 | <0.001 | 0.203-0.579 | | | |
| oxLDL | | | | | | |
| oxLDL pre PKI | 2.055 | 0.014 | 1.156-3.656 | | | |
| oxLDL 2. dan | 1.672 | 0.039 | 1.027-2.723 | | | |
| oxLDL 7. dan | 1.668 | 0.041 | 1.022-2.724 | | | |
| Markeri inflamacije | | | | | | |
| hs-CRP 2.dan | 2.577 | 0.001 | 1.456-4.562 | | | |
| hs-CRP 7.dan | 2.695 | <0.001 | 1.542-4.709 | 7.44 9 | 0.033 | 1.180-47.005 |
| Klinički prediktori | | | | | | |
| Metabolički sindrom | 3.281 | 0.009 | 1.342-8.021 | | | |
| Diabetes mellitus | 2.747 | 0.027 | 1.125-6.711 | | | |

OR (*eng.* odd ratio): odnos šansi. CI (*eng.* confidence interval): interval poverenja. HbA1c: glikozirani hemoglobin. Apo: apoprotein.

4. 18. 5. Model F („ehokardiografski“)

U ”ehokardiografskom” multivarijantnom modelu u koji su ušli ehokardiografski parametri sedmog dana uključujući EFLK, odnos E/e’, volume leve pretkomore i indeks pokretljivosti zidova leve komore (WMSI), nezavisni prediktor smanjene RKP je bio WMSI (**Tabela 32**).

Tabela 32. „Ehokardiografski“ model predikcije smanjene rezerve koronarnog protoka (RKP 7. dana < 2) sa ehokardiografskim parametrima sedmog dana nakon pPKI (binarna regresiona analiza).

| | Univarijantna analiza | | | Multivarijantna analiza | | |
|--|-----------------------|--------------|--------------|-------------------------|--------------|---------------|
| | OR | p | 95% CI | OR | p | 95% CI |
| Ejekciona frakcija LK sedmog dana nakon pPKI (%) | 0.913 | 0.001 | 0.866-0.963 | 0.979 | 0.711 | 0.873-1.097 |
| Vs lat (cm/sec) | 0.742 | 0.061 | 0.543-1.014 | | | |
| Dct E (ms) | 0.988 | 0.065 | 0.976-1.001 | | | |
| e' (cm/sec) | 0.844 | 0.237 | 0.636-1.118 | | | |
| E/e' | 1.352 | 0.057 | 0.991-1.844 | 0.966 | 0.900 | 0.568-1.645 |
| VLP (ml) | 1.073 | 0.020 | 1.011-1.138 | 1.044 | 0.417 | 0.941-1.158 |
| MR | 2.450 | 0.065 | 0.944-6.355 | | | |
| WMSI | 7.819 | 0.051 | 0.991-61.680 | 16.983 | 0.043 | 1.094-263.554 |

OR (*eng.* odd ratio): odnos šansi. CI (*eng.* confidence interval): interval poverenja.

Vs lat: maksimalna sistolna brzina lateralnog mitralnog anulusa izmerena pulsnim tkivnim Dopplerom. Dct E: deceleraciono vreme talasa E transmitralnog protoka. e':srednja vrednost rano-dijastolne brzine lateralnog i medijalnog segmenta mitralnog anulusa izmerena pulsnim tkivnim Dopplerom. MR: mitralna regurgitacija. WMSI (*eng.* Wall motion score index): indeks pokretljivosti zidova leve komore.

4. 19. Korelacija RKP sa biohemijskim parametrima

Statistički značajne korelacije RKP, posmatrane kao kontinuirane varijable, sa ispitivanim biohemijskim parametrima prikazane su u **tabeli 33**. Najveće korelacije sa RKP sedmog dana imali su koncentracija NT-proBNP i Apo A1 od sedmog dana, kao i koncentracije adiponektina, glikemije i hs-CRP od drugog dana (**tabela 33**).

Tabela 33. Statistički značajne korelacije RKP sedmog dana sa biohemijskim parametrima.

| Biohemijski parametar | r (Spearmanov koeficijent) | p |
|------------------------------------|-------------------------------|--------|
| Adiponektin na prijemu (µg/ml) | 0.308 | 0.002 |
| Adiponektin 2. dan (µg/ml) | 0.447 | <0.001 |
| Adiponektin 7. dan (µg/ml) | 0.386 | <0.001 |
| oxLDL na prijemu (U/L) | -0.309 | 0.006 |
| oxLDL 2. dan (U/L) | -0.297 | 0.008 |
| oxLDL 7. dan (U/L) | -0.265 | 0.019 |
| Glikemija na prijemu (mmol/L) | -0.246 | 0.015 |
| Glikemija 2. dan (mmol/L) | 0.401 | <0.001 |
| Glikemija 7. dan (mmol/L) | -0.208 | 0.042 |
| hs-CRP na prijemu (mg/L) | -0.215 | 0.040 |
| hs-CRP 2. dan (mg/L) | -0.356 | 0.001 |
| hs-CRP 7. dan (mg/L) | -0.391 | <0.001 |
| NT-proBNP na prijemu (pg/ml) | -0.284 | 0.005 |
| NT-proBNP 2. dan (pg/ml) | -0.378 | 0.001 |
| NT-proBNP 7. dan (pg/ml) | -0.572 | <0.001 |
| HDL holesterol na prijemu (mmol/L) | 0.192 | 0.059 |
| HDL holesterol 2. dan (mmol/L) | 0.187 | 0.068 |
| HDL holesterol 7. dan (mmol/L) | 0.387 | <0.001 |
| Apo A1 na prijemu (g/L) | 0.119 | 0.243 |
| Apo A1 2. dan (g/L) | 0.404 | 0.001 |
| Apo A1 7. dan (g/L) | 0.445 | <0.001 |
| TnI (µg/L) max | -0.208 | 0.036 |
| CK-Mb mass max (µg/L) | -0.191 | 0.053 |
| Mioglobin max (ng/mL) | -0.284 | 0.004 |
| NT-proBNP max (pg/ml) (ng/L) | -0.284 | 0.004 |
| eGFR na prijemu (mL/min) | 0.284 | 0.005 |
| HOMA 2. dan | -0.327 | 0.001 |
| HOMA 7. dan | -0.218 | 0.037 |
| MetS SCORE | -0.323 | 0.001 |

Apo: apoprotein. TnI: troponin I. CK-Mb: Mb izoenzim kreatin kinaze. eGFR: procenjena jačina glomerulske filtracije. HOMA indeks: homeostatic model assessment index. MetS: metabolički sindrom.

4. 20. ROC analiza prediktora smanjene RKP

U cilju definisanja vrednosti sa najboljom senzitivnošću i specifičnošću za predikciju smanjene RKP, za svaku od ispitivanih biohemijskih varijabli, uradjena je ROC analiza (**Tabela 34**). Od ispitivanih prediktora smanjene RKP sedmog dana u ROC analizi najveće površine ispod krive (AUC) sa zadovoljavajućom senzitivnošću i specifičnošću imali su

koncentracije NT-proBNP sedmog dana, adiponektina drugog dana, hs-CRP sedmog dana, Apo A1 sedmog dana i glikemija drugog dana (**Tabela 34**).

Tabela 34. ROC analiza prediktora smanjene RKP sedmog dana nakon pPKI.

| | AUC | p | 95% CI | Cut-off | Sen (%) | Spec (%) |
|------------------------------|-------|--------|-------------|-----------|---------|----------|
| Glikemija pre pPKI (mmol/L) | 0.687 | 0.003 | 0.569-0.805 | 8.2 | 61 | 63 |
| Glikemija 2.dan (mmol/L) | 0.691 | 0.002 | 0.576-0.805 | 5.7 | 67 | 63 |
| Glikemija 7.dan (mmol/L) | 0.663 | 0.009 | 0.545-0.780 | 5.7 | 62 | 61 |
| HbA1c (%) | 0.649 | 0.018 | 0.531-0.768 | 5.7 | 60 | 61 |
| Adiponektin pre pPKI (µg/ml) | 0.721 | <0.001 | 0.622-0.821 | 7.4 | 72 | 60 |
| Adiponektin 2.dan (µg/ml) | 0.812 | <0.001 | 0.728-0.896 | 4.1 | 82 | 70 |
| Adiponektin 7.dan (µg/ml) | 0.762 | <0.001 | 0.668-0.857 | 6.0 | 82 | 61 |
| oxLDL pre pPKI (U/L) | 0.673 | 0.010 | 0.551-0.795 | 97.4 | 71 | 54 |
| oxLDL 2. dan (U/L) | 0.641 | 0.037 | 0.541-0.769 | 67.5 | 63 | 62 |
| oxLDL 7. dan (U/L) | 0.644 | 0.033 | 0.519-0.770 | 49.1 | 60 | 62 |
| hs-CRP 2.dan (mg/L) | 0.696 | 0.001 | 0.584-0.808 | 51 | 63 | 66 |
| hs-CRP7.dan (mg/L) | 0.695 | 0.001 | 0.582-0.809 | 18 | 67 | 66 |
| NT-proBNP na prijemu (pg/ml) | 0.627 | 0.032 | 0.515-0.739 | 216 | 71 | 58 |
| NT-proBNP 2.dan (pg/ml) | 0.750 | <0.001 | 0.633-0.866 | 2867 | 72 | 68 |
| NT-proBNP 7.dan (pg/ml) | 0.853 | <0.001 | 0.756-0.950 | 1340 | 79 | 79 |
| Apo A1 2.dan (g/L) | 0.682 | 0.018 | 0.535-0.829 | 1.26 | 65 | 63 |
| Apo A1 7.dan (g/L) | 0.698 | 0.010 | 0.557-0.839 | 0.80 | 61 | 63 |
| Mioglobin max (ng/mL) | 0.650 | 0.009 | 0.541-0.760 | 1106 | 64 | 60 |
| HOMA indeks 7.dan | 0.627 | 0.040 | 0.511-0.743 | 2.49 | 70 | 62 |
| Rezidualna ST-E (mm) | 0.629 | 0.045 | 0.509-0.750 | ≥ 2 mm | 64 | 55 |

ROC (*eng.* receiver operating characteristic curve). AUC (*eng.* area unred the curve): površina ispod krive. CI (*eng.* confidence interval): interval poverenja. Cut-off: granična vrednost. Sen: senzitivnost. Spec: specifičnost. HbA1c: glikozirani hemoglobin. pPKI: primarna perkutana koronarna intervencija. Apo: apoprotein. HOMA indeks: homeostatic model assessment index. ST-E: elevacija ST segmenta.

5. Diskusija

U ovom radu analizirani su klinički, proceduralni i metaboličko-inflamatorni prediktori oporavka koronarne mikrocirkulacije procenjene ehokardiografski, merenjem rezerve koronarnog protoka (RKP) sedmog dana nakon primarne perkutane koronarne intervencije (pPKI), kod 103 bolesnika sa prvim prednjim akutnim infarktnom miokarda.

5. 1. Koronarna mikrocirkulacija nakon pPKI

Uprkos savremenoj terapiji akutnog infarkta miokarda i optimalnoj rekanalizaciji epikardne koronarne arterije, neadekvatna perfuzija miokarda zaostaje u preko 30% bolesnika (14). Jedan od glavnih uzroka neadekvatne reperfuzije miokarda i pored dobrog protoka kroz epikardnu koronarnu arteriju nakon pPKI je oštećena funkcija koronarne mikrocirkulacije (koronarna mikrovaskularna disfunkcija). Klinički značaj ovog fenomena je veliki. U poredjenju sa sličnim bolesnicima koji imaju adekvatan protok na nivou koronarne mikrocirkulacije, pacijenti sa smanjenom koronarnom mikrocirkulatornom funkcijom češće remodeluju levu komoru, češće razvijaju kongestivnu srčanu slabost (16) i imaju lošije preživljavanje (255).

Prema tradicionalnom konceptu koronarna mikrovaskularna disfunkcija nakon pPKI je sekundarni fenomen, nastao kao posledica embolizacije aterotrombotičnih masa sa infarktne lezije (*eng.* culprit lesion) tokom pPKI, ali i kao posledica ishemijsko-reperfuzione ozlede, inflamacije i oksidativnog stresa (256).

Rana detekcija bolesnika pod rizikom za razvoj koronarne mikrocirkulatorne disfunkcije i definisanje faktora rizika za njen nastanak omogućila bi eventualnu dopunsku terapiju i poboljšanje rezultata pPKI.

Postoji nekoliko načina ispitivanja RKP nakon pPKI. Oni obuhvataju invazivne metode tokom kateterizacije koronarnih arterija (određivanje TIMI myocardial perfusion grade, myocardial blush grade, fractional flow reserve, merenje indeksa mikrocirkulatorne rezistencije, invazivno merenje RKP) i neinvazivne metode (kontrasna perfuziona ehokardiografija, ehokardiografsko određivanje RKP, određivanje mikrovaskularne obstrukcije nuklearnom magnetnom rezonancom). Određivanje RKP ehokardiografski u

prisustvu otvorene epikardne arterije, danas se smatra pouzdanom, neinvazivnom metodom za proceni koronarne mikrocirkulatorne funkcije.

5.2. Učestalost smanjene funkcije koronarne mikrocirkulacije nakon pPKI procenjene ehokardiografskim merenjen RKP

Oporavak koronarne mikrocirkulacije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda lečenih pPKI, je dinamičan proces koji se odvija tokom nekoliko dana nakon pPKI. Zbog toga i vrednosti RKP nakon pPKI zavise od vremena proteklog od pPKI do trenutka kada je ona određena. U našem radu srednja vrednost RKP za celu grupu drugog dana iznosila je 1.84, a sedmog 2.00. U radu Meinono i sar. RKP 24h nakon uspešne pPCI iznosila je 1.82 (68). Slično je našao i Rigo i sar (60). Lepper i sar. su 24h nakon pPCI merili RKP invazivnim putem i našli vrednosti oko 1.6.

U našem radu kao i na osnovu literalnih podataka (257), vrednosti RKP ≥ 2 smatrane su za normalne. Prema ovom kriterijumu smanjena funkcija koronarne mikrocirkulacije bila je prisutna drugog dana nakon pPKI kod 67% bolesnika, a sedmog dana kod 43 % bolesnika. Ovi podaci su slični podacima iz literature. Tako su Løgstrup i sar. kod 149 bolesnika sa prvim akutnim infarktom miokarda našli vrednosti RKP < 2 kod 45.6% bolesnika petog dana nakon infarkta miokarda (258).

5.3. Drugi pokazatelji postinfarktne reperfuzije nakon pPKI

U okviru rada analizirani su i drugi indeksi postinfarktne reperfuzije uključujući angiografske i elektrokardiografske, kao i njihovu povezanost sa RKP.

5.3.1. Odnos angiografskih i proceduralnih parametara sa RKP

Predhodni radovi su pokazali da RKP zavisi od stanja/prohodnosti epikardne koronarne arterije i stanja koronarne mikrocirkulacije. Claeys MJ i sar. su pokazali da nakon perkutanih koronarnih intervencija, na RKP značajno utiče angiografska težina stenoze, t.j. dijametar stenoze (259). Iako je u okviru našeg ispitivanja kod bolesnika sa smanjenom RKP

kritična lezija bila češće proksimalnija, ukupna dužina stentova nešto veća, a finalni minimalni dijametar stenta nešto manji, ove razlike nisu bile statistički značajne u odnosu na osobe sa dobrim oporavkom RKP. Bolesnici sa smanjenom RKP imali su značajno češće fenomen „sporog protoka/bez protoka” posle pPKI u odnosu na bolesnike sa očuvanom RKP i značajno redje TIMI flow grade 3 pre pPKI.

Angiografski fenomen sporog protoka/bez protoka (*eng.*slow flow/ no-reflow) podrazumeva suboptimalni protok (TIMI protok ≤ 2) kroz deo koronarne cirkulacije u odsustvu angiografskih dokaza o mehaničkoj obstrukciji epikardnog krvnog suda. On je u osnovi posledica obstrukcije na nivou miokardne mikrocirkulacije, t.j. obstrukcije krvnih sudova promera $< 200\mu\text{m}$.

Fenomen ”sporog protoka/bez protoka” je bio prisutan u 11% naših bolesnika, i to značajno češće kod bolesnika koji su sedmog dana nakon pPKI imali smanjenu RKP (18.9%) u odnosu na bolesnike sa očuvanom RKP (5.5%). U literaturi procenat fenomena ”sporog protoka/ bez protoka” kod bolesnika sa akutnim infarktomiokarda lečenih pPKI se kreće od 2 % do preko 20% (260-263) i predstavlja “Ahilovu petu” pPKI, te je još uvek nerešen terapijski problem.

Podataka o direktnoj povezanosti angiografskog „slow flow/no-reflow” fenomena sa smanjenom RKP infarktne arterije nakon pPKI u literaturi nema, dok su podaci o odnosu RKP i TIMI frame count kod elektivne PKI su oprečni. Chung i saradnici (264) su kod bolesnika upućenih na elektivnu PKI, našli da TIMI frame count ne koreliše sa invazivno odredjenom RKP, dok je u radu Manginasa i saradnika (265) pokazana dobra korelacija izmedju TIMI frame count i invazivno odredjne RKP. Montiscia i sar. su pokazali dobru korelaciju izmedju RKP infarktne arterije i miokardne reperfuzije ispitane kontrastnom ehokardiografijom nakon pPKI, ukazujući da RKP nakon uspešno rešene stenozepikardne arterije prevashodno zavisi od funkcionalnog integriteta koronarne mikrocirkulacije. U tom smislu je i povezanost RKP i angiografskog fenomena „sporog prototka/bez protoka” nakon pPKI nadjena u našem radu očekivana.

5.3.2. Odnos elektrokardiografskih pokazatelja miokardne reperfuzije i RKP

Rezidualna elevacija ST segmetna nakon pPKI se i u istraživačkom radu i u kliničkoj praksi koristi kao jedan od markera uspešnosti miokardne reperfuzije nakon pPKI. Ona se može analizirati kao procentualno smanjenje preproceduralne elevacije ST segmenta ili kao rezidualna elevacija izražena u milimetrima, a u oba slučaja najčešće kao kategorijalna varijabla. U našoj studiji rezidualnu elevaciju ST segmenta ≥ 2 mm je imalo 54% bolesnika. Nepotpuna rezolucija elevacije ST-segmenta (t.j. preko 50%) na prvom postproceduralnom EKG zapisu bila je prisutna u 57% naših bolesnika, a nekompletna rezolucija (t.j. manja od 30%) u 38% naših bolesnika. U literaturi se nepotpuna rezolucija elevacije ST-segmenta (t.j. manje of 50%) sreće se u oko 30% bolesnika (266), a učestalost nekompletne rezolucije ST segmenta (t.j. manje od 30%) u oko 12% (267). Veće vrednosti indeksa nekompletne postinfarktne reperfuzije u našoj seriji mogu se objasniti i činjenicom da je kod nas vreme koje protekne od početka bola do primene pPKI bilo duže u odnosi na rezultate u nekim drugim ispitivanjima.

Podaci o korelaciji RKP, određene ehokariografski i rezidualne elevacije ST segmenta nakon pPKI u literaturi su oskudni. U našem radu, bolesnici sa smanjenom RKP imali su značajno češće veću rezidualnu elevaciju ST segmenta u poredjenju sa bolesnicima sa očuvanom RKP. Našli smo da je RKP umereno i inverzno korelirala sa apsolutnim vrednostima rezidualne elevacije ST segmenta izražene u mm. Meinoun i sar su takodje našli umerenu korelaciju RKP određenu 24h nakon pPKI i sume elevacija ST segmenta na EKG zapisu 60 min nakon pPKI (68). Laskey i sar u radu koji se bavio efektima postkondicioniranja na RKP i rezolucije ST-E nakon pPKI, postojala je značajna korelacija izmedju RKP i procenta rezolucije ST-E, kao i izmedju RKP i apsolutne vrednosti rezidualne elevacije ST segmenta (268).

5. 4. Klinički prediktori oporavka koronarne mikrocirkulacije

Oporavak koronarne mikrocirkulacije nakon pPKI je pod uticajm brojnih kliničkih faktora. U našem radu bolesnici sa smanjenom RKP su bili značajno češće dijabetičari, imalu su veću Kilip klasu na prijemu i imali su češće metabolički sindrom. Ovi parametri su bili i

značajni univarijantni prediktori smanjene RKP, a u multivarijantnom modelu kliničkih prediktora metabolički sindrom i ejekciona frakcija leve komore bili su nezavisni prediktori smanjene RKP.

5.4.1. Odnos Kilip klase na prijemu i RKP nakon pPKI

Direktni podaci o odnosu Kilip klase na prijemu i RKP nakon pPKI u literaturi ne postoje. Ipak, Kilip klasa na prijemu je prepoznata kao jedan od prediktora oporavka koronarne mikrocirkulacije. U radu Iwakura i sar (269), Kilip klasa na prijemu je bila prediktor fenomena „sporog protoka/ bez protoka“ detektovanog kontrastnom ehokardiografijom 15 min nakon pPKI.

Takodje, ni odnos akutne srčane insuficijencije i RKP nije dosada istraživani. Bolesnici sa hroničnom srčanom insuficijencijom imaju lošiju RKP i u odsustvu koronarne bolesti (270). Neishi i sar. su pokazali da bolesnici sa kongestivnom srčanom slabošću imaju značajno niže vrednosti RKP (oko 1.5) a da se sa kompenzacijom RKP popravlja na vrednosti oko 2.0 (270). Oni su objasnili niže vrednosti RKP tokom dekompenzacije uticajem povećanog opterećenja leve komore većom srčanom frekvencijom.

5.4.2. Metabolički sindrom i RKP nakon pPKI

Metabolički sindrom je klaster (grupa) faktora rizika za koronarnu bolest, u čijoj osnovi je po klasičnom konceptu insulinska rezistencija. Prema klasičnom konceptu on obuhvata visceralni tip gojaznosti, hiperglikemiju, dislipidemiju i hipertenziju. U našem radu 65% bolesnika je imalo MetS. Prevalenca MetS postavljena na osnovu NCEP ATP III kriterijuma u STEMI bolesnika lečenih pPKI kreće se od 40.7% (76), 46% (143) do 69% (103). Na pitanje da li se dijagnoza MetS može pouzdano postaviti u ranom postinfarktnom periodu odgovor je dala studija Arnoldija i sar (103). Oni su pokazali na 1129 bolesnika da je učestalost MetS kod bolesnika sa AIM tokom hospitalizacije bila 69%, a nakon mesec dana 63%. To ukazuje da se dijagnoza MetS može postaviti pouzdano i u ranom post IM periodu. U istoj studiji bolesnici sa MetS su imali lošiju prognozu.

Podaci u literaturi o uticaju metaboličkog sindroma na prognozu bolesnika sa STEMI lečenih pPKI su oprečni (79, 143, 271, 272) a otvoreno pitanje je i da li je rizik od nepovoljnog ishoda koji MetS nosi veći od sume rizika koje nosi svaka od njegovih komponenti pojedinačno.

Pokazano je da postoji povezanost MetS sa koronarnom mikrocirkulatornom disfunkcijom procenjenom ehokardiografski, još u ranoj fazi ateroskleroze. Kod bolesnika bez klinički manifestne koronarne bolesti metabolički sindrom je bio prediktor smanjene RKP i u multivarijantnoj analizi koja je uključivala njegove pojedinačne komponente (74, 75). Di Carli i sar. su u kohorti od 462 bolesnika sa faktorima rizika za koronarnu bolest ili sa dokazanom koronarnom bolešću našli da bolesnici sa MetS imaju smanjenu RKP određenu pozitronskom emisionom tomografijom (PET) i to prevashodno zbog povećanih vrednosti koronarnog protoka u bazalnim uslovima (273). U ovoj studiji nakon izjednačavanja grupa prema proizvodu pritisak-srčana frekvencija, razlike između grupa nisu bile više statistički značajne, a autori ove studije zaključili su da bolesnici sa MetS imaju sniženu RKP prevashodno zbog hipertenzije.

Uticaj metaboličkog sindroma na kvalitet miokardne reperfuzije i oporavak koronarne mikrocirkulatorne funkcije kod STEMI bolesnika nakon pPKI je ranije opisan. Predpostavka je da bi metaboličko-inflamatorni faktori u bolesnika sa MetS pogodovali održavanju i produbljivanju oksidativnog stresa i proinflamatornog stanja i u akutnoj fazi AIM posle otvaranja infarktne arterije. Ovo bi uticalo da oštećenje funkcije koronarne mikrocirkulacije bude veće i teže, a oporavak sporiji i nepotpun.

U studiji Uchida i sar kod bolesnika koji su imali STEMI, metabolički sindrom je bio prisutan u 41% bolesnika i ovi bolesnici su imali korigovani TIMI frame count, češće nekompletnu rezoluciju ST segmenta ($ST \geq 50\%$) i veće maksimalne koncentracije keratin kinaze (76). Kod bolesnika sa STEMI lečenih pPKI, Tartan Z i saradnici su pokazali da je nekompletna rezolucija elevacije ST segmenta nakon pPKI češća kod bolesnika sa MetS (43.7% vs 13.7%), t.j. da je metabolički sindrom prediktor EKG znakova no-reflow fenomena (77). Celik T i sar. su kod 283 bolesnika našli značajnu povezanost MetS sa smanjenom miokardnom perfuzijom procenjenom angiografskim parametrom TIMI myocardial perfusion grade nakon pPKI (274). U našoj ispitivanoj grupi bolesnici sa metaboličkim sindromom su imali značajno nižu RKP i drugog i sedmog dana nakon pPKI, a

vrednosti RKP sedmog dana su se značajno smanjivale sa povećanjem broja komponenti metaboličkog sindroma. Od svih komponenti metaboličkog sindroma, jedino je postojala značajna razlika u zastupljenosti hiperglikemije, pozitivne za MetS, između bolesnika sa očuvanom i sa smanjenom rezervom koronarnog protoka i jedino je ona bila univarijantni prediktor smanjene RKP sedmog dana. Ovi rezultati o značaju hiperglikemije kao komponente MetS na ishod bolesnika sa STEMI su u saglasnosti sa rezultatima Zeller-a i sar (143). Metabolički sindrom je kod naših bolesnika bio prediktor smanjene RKP sedmog dana nakon pPKI i u multivarijantnom modelu koji je obuhvatio značajne univarijantne kliničke prediktore. Ovi podaci bi mogli da ukažu na značaj MetS za oporavak koronarne mikrocirkulatorne funkcije.

5.4.3. Dijabetes i RKP nakon pPKI

Učestalost DM u našoj grupi STEMI bolesnika lečenih pPKI iznosila je 27%. Prema podacima u literaturi ovaj procenat se kreće od 20 do 25% (119, 275). Kod bolesnika sa IM bez predhodnog dijagnostikovanog DM, kada se uradi test oralnog opterećenja glikozom, pokazuje da DM tipa 2 ili smanjenu toleranciju glikoze, ima i do 65% osoba (276).

DM je klasičan faktor rizika za ubranu aterosklerozu epikardnih koronarnih arterija, ali i oštećenja sitnih krvnih sudova, uključujući i koronarnu mikrocirkulaciju, čak i u odsustvu jasnih stenotičnih promena na epikardnim koronarnim arterijama. Odavno je pokazano da dijabetičari čak i u odsustvu oštećenja epikardnih koronarnih arterija imaju smanjenu RKP (277). U nekim novijim studijama je takođe pokazano da je RKP određena transtoraksnom ehokardiografijom kod bolesnika sa DM smanjena i bez angiografski značajne stenozе na epikardnim koronarnim arterijama u odnosu na osobe bez DM (278). Picchi i saradnici su ispitivali mogući mehanizam smanjene RKP kod bolesnika sa DM bez angiografski značajnih lezija na epikardnim koronarnim arterijama (279). Oni su analizirali nekoliko invazivnih hemodinamskih parametara koronarne cirkulacije (CFR, FFR i IMR). Utvrdili su da je glavni razlog smanjene RKP povećana brzina bazalnog protoka kroz koronarne arterije u odnosu na bolesnika bez DM. Kako je bazalna brzina dijastolnog koronarnog protoka korelirala sa indeksom insulinske rezistencije (HOMA indeks) autori su ukazali na značaj celularnih mehanizama u regulaciji koronarnog protoka krvi.

Kod bolesnika sa STEMI dijabetes melitus je nezavisni prediktor mortaliteta (280), a kao jedan od razloga navodi se loš uticaj dijabetesa na miokardnu reperfuziju i koronarnu mikrovaskularnu disfunkciju. Dijabetes je bio prediktor angiografskog fenomena sporog protoka/bez ponovnog protoka nakon pPKI kod bolesnika sa STEMI (262, 281). U CADILAC studiji, dijabetes je bio prediktor smanjene miokardne perfuzije procenjene angiografskim parametrom *Myocardial Blush Grade* kod 1300 bolesnika, kao i prediktor izostanka rezolucije elevacije ST segmeta nakon pPKI kod 700 bolesnika nakon pPKI, čak i kada je epikardni koronarni protok bio optimalan, t.j. (TIMI protok 3) (275). Slično su našli i Angeja i sar (282) Rezultati CADILAC studije sugerisali su da upravo smanjena miokardna perfuzija i koronarna mikrovaskularna disfunkcija kod bolesnika sa DM nakon pPKI, mogu doprineti povećanom mortalitetu ovih pacijenata (275).

Podaci o povezanosti RKP određene transtoraksnom Doppler ehokardiografijom nakon pPKI i DM u literaturi ne postoje. U našem radu bolesnici sa smanjenom RKP sedmog dana nakon pPKI imali su češće DM. DM je takodje bio prediktor smanjene RKP u univarijantnoj, ali ne i multivarijantnoj analizi.

5.5. Biohemijski prediktori oporavka koronarne mikrocirkulacije

5.5.1. Parametri glikometaboličkog stanja kod STEMI bolesnika i RKP

U okviru našeg rada analizirani su sledeći parametri glikometaboličkog stanja kod STEMI bolesnika lečenih pPKI: glikemija na prijemu, glikozirani hemoglobin na prijemu, nivo glikemije tokom prvih nedelju dana nakon PKI i stepen insulinske rezistencije procenjen HOMA indeksom.

5.5.1.1. Glikemija na prijemu i glikometabolička regulacija tokom prve nedelje nakon pPKI

Akutna hiperglikemija je česta kod bolesnika sa STEMI čak i u odsustvu podataka o predhodnom DM. Prema podacima iz literature preko 50% svih bolesnika sa STEMI ima akutnu hiperglikemiju na prijemu (274), što je značajno više od učestalosti predhodno dijagnostikovanog DM tip 2 (od 20 do 25%). U našem radu 85.6% bolesnika je imalo

vrednosti glikemije preko 6.1 mmol/L, dok je učestalost dijabetesa iznosila 27% . Hiperglikemija na prijemu kod bolesnika sa STEMI pre pPKI pokazala se kao značajan i nezavisni prognostički faktor za rani i kasni mortalitet ovih bolesnika i to nezavisno od prisustva DM (283). Pri porastu glikemije za svakih 1 mmol/L, mortalitet kod osoba bez dijabetesa sa STEMI se povećava za 4% i kada ona dostigne vrednost 11 mmol/L mortalitet je sličan kao kod osoba sa DM (284).

Pored hiperglikemije na prijemu, hiperglikemija našte nakon pPKI, kao i kvalitet glikoregulacije prvih nekoliko dana nakon pPKI, takodje su značajni prognostički faktori za mortalitet STEMI bolesnika (285, 286). Akutni kardiovaskularni efekti hiperglikemije su brojni i obuhvataju smanjenje koronarne mikrocirkulatorne funkcije (275). Pokazano je da akutne glikozne fluktuacije, bolje od hroničnih korelišu sa stepenom oksidativnog stresa kod STEMI bolesnika (287) Povećan oksidativni stres interferira sa vazodilatacijom zavisnom od azot-monoksida, što smanjuje koronarni protok krvi na mikrovaskularnom nivou. Kod STEMI bolesnika akutna hiperglikemija je povezana sa manje čestim TIMI 3 protokom pre pPKI u poredjenju sa euglikemičnim pacijentima i važan je prediktor odsustva adekvatne koronarne perfuzije (288). Udruženost akutne hiperglikemije pre pPKI sa fenomenom odsustva protoka nakon pPKI je pokazana u predhodnim radovima (48)

U našem radu glikemije na prijemu, drugog i sedmog dana nakon pPKI bile su značajno više kod bolesnika sa smanjenom RKP sedmog dana nakon pPKI, pri čemu je glikemija našte drugog dana od svih analiziranih glikometaboličkih parametara, uključujući i vrednosti HbA1c, bila nezavisni prediktor smanjene RKP sedmog dana nakon pPKI i najbolje je korelisala sa RKP. I u "metaboličko-inflamatornom modelu" glikemija od drugog dana posle pPKI kao i HbA1c su bili nezavisni prediktori RKP<2 sedmog dana nakon pPKI. Ovi rezultati bi bi išli u prilog tezi o značaju akutne hiperglikemije za oporavak koronarne mikrocirkulacije nakon pPKI.

5.5.1.2. HOMA indeks i RKP nakon pPKI

HOMA index je parametar na osnovu koga se postavlja dijagnoza insulinske rezistencije-IR prema EGIR kriterijumi. Insulinska rezistencija (IR) je kao deo metaboličkog sindroma važan kardiovaskularni faktor rizika (101, 102) i marker loše prognoze kod STEMI

bolesnika (103). Kao deo metaboličkog sindroma IR je povezana sa miokardnom i mikrovaskularnom ozledom reperfuzije nakon STEMI i u kliničkim (76, 77) i eksperimentalnim studijama (104). Skorašnji radovi ukazuju na direktna proaterogena svojstva IR (108-110). Kao fenomen *per se*, nezavisno od drugih komponenti MetS, IR je povezana sa ishemijskom ozledom nakon elektivne PKI (112). U skorašnjim radovima, IR procenjena na osnovu homeostatic model assessment (HOMA) indeksa, u ranoj fazi akutnog koronarnog sindroma kod nedijabetičara, se pokazala kao nezavisni prediktor intrahospitalnog mortaliteta (113-116). Ova “akutna” IR je deo akutnog glikometaboličkog odgovora na stres, može biti prolazna i može se javiti čak i kod bolesnika bez hroničnog glikometaboličkog poremećaja (117). Podaci o odnosu akutne IR i RKP nakon pPKI u literature su oskudni. Naša grupa je u skorašnjoj studiji pokazala da je akutna insulinska rezistencija kod bolesnika sa STEMI koji nemaju DM povezana sa inkompletnom miokardnom reperfuzijom i smanjnom RKP (127).

U okviru ove doktorske teze učestalost bolesnik sa IR (uključujući i bolesike sa DM ali bez insulinske terapije), postavljenoj na osnovu HOMA indeksa sedmog dana nakon pPKI, iznosila je 62%. Ovi bolesnici su imali značajno niže vrednosti RKP u odnosu na bolesnike bez IR, a HOMA indeks je umereno i inverzno korelisao sa RKP sedmog dana nakon pPKI.

5.5.2. Adiponektin i RKP

Adiponektin, cirkulišući citokin adipocita, pored uloge u energetsom metabolizmu, ima anti-inflamatorna, anti-oksidantna, anti-apoptotična i pro-regenerativna svojstva (289, 290). On pruža zaštitu i endotelu i miokardu (291). Hipoadiponektinemija je udružena prevashodmo sa gojaznošću, dijabetesom, insulinskom rezistencijom i metaboličkim sindromom (292-295). Nizak nivo adiponektina je dokazan faktor rizika za nastanak koronarne bolesti (220, 222, 296) i njenu progresiju u nestabilnu formu (222). Protektivna svojstva adiponektina u animalnim modelima ishemijsko/reperfuzione ozlede miokarda, jasno su pokazana (233, 235). Ipak, podaci o prognostičkom značaju adiponektina kao biomarkera u kliničkim studijama bolesnika sa STEMI su kontraverzni (235-238) i makar

delimično zavise od vremena određivanja koncentracije adiponektina, kao i od uključivanja bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom.

Rezultati ove teze potvrđuju predhodne podatke o dinamici adiponektina nakon pPKI (241). Koncentracija adiponektina je najveća na prijemu, pre pPKI, postproceduralno se smanjuje, dostižući minimalne vrednosti između 24h i 72h, a zatim raste do sedmog dana nakon pPKI, ali dostiže nivo koji je niži od inicijalnog. Ovakva dinamika je utvrđena za našu celu studijsku grupu, kao i za obe podgrupe bolesnika i sa smanjenom i sa očuvanom RKP. Ipak, bolesnici sa smanjenom RKP su u svakom trenutku imali značajno niže vrednosti plazma adiponektina.

Postproceduralno smanjenje koncentracije adiponektina u plazmi može se makar delimično objasniti “curenjem” adiponektina iz vaskularnog korita, oštećenog ishemijsko-reperfusionom ozledom i akumulacijom adiponektina u infarktnoj regiji, na šta ukazuju podaci eksperimentalnih studija (293).

U studijama koje su ispitivale prediktivni značaj adiponektina kod STEMI bolesnika lečenih pPKI, a koje su obuhvatile bolesnike sa umerenom i teškom akutnom srčanom insuficijencijom na prijemu ili neposredno posle prijema (značajno hemodinamski nestabilne, uključujući i bolesnike u kardiogenom šoku), koncentracija adiponektina na prijemu je bila marker loše prognoze (237). Prema ranijim ispitivanjima srčana insuficijencija *per se* podiže nivo adiponektina u plazmi, naročito akutna (230, 292). Zbog toga hemodinamska nestabilnost u STEMI bolesnika može biti od značja u evaluaciji odnosa između nivoa adiponektina u plazmi i oporavka RKP posle pPKI. U našem ispitivanju od 121-og uključenog bolesnika, kod 8 bolesnika koji su intrahospitalno umrli (teška akutna srčana dekompenzacija), koncentracije adiponektina su bile značajno više u odnosu na ostale bolesnike. Kako bi izbegli uticaj akutne srčane insuficijencije na analizu odnosa adiponektina i postproceduralnog oporavka koronarne mikrocirkulacije, u konačnu studijsku grupu nisu uključeni bolesnici Kilip 4 klase, a samo dvoje je bilo Kilip 3. Inače, ovaj dualizam između pozitivnih bioloških svojstava adiponektina sa jedne strane i adiponektina kao markera negativne prognoze sa druge strane, prevashodno kod bolesnika sa (akutnom) srčanom slabošću, u literaturi je opisan kao “adiponektinski paradoks” (240).

Uloga adiponektina u regulaciji funkcije koronarne cirkulacije u kliničkim studijama do sada je ispitivana prevashodno kod bolesnika bez akutnog koronarnog sindroma.

Adiponektin se pokazao kao prediktor endotelne funkcije epikardnih koronarnih arterija nezavisno od drugih parametara metaboličkog sindroma (HOMA indeks, BMI, nivo insulina i triglicerida) kod nedijabetičara sa normalnim koronarnim arterijama (297). Koncentracija adiponektina pozitivno je korelisala sa RKP kod žena sa mikrovaskularnom anginom i normalnim angiografskim nalazom epikardnih arterija (223) i kod nedijabetičara sa angiografski normalnim koronarnim arterijama (203). O ulozi adiponektina kao pozitivnog regulatora koronarne mikrovaskularne funkcije i kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom postoje podaci (298). Zbirno, ovi podaci ukazuju na ulogu adiponektina kao pozitivnog regulator KMF i RKP. Rezultati naše studije proširuju ove opservacije.

Naša studija je prva koja je u homogenoj grupi pacijenata sa prvim STEMI, prospektivno pratila oporavak koronarne mikrocirkulatorne funkcije prema dinamskim promenama koncentracije adiponektina. Rezultati ukazuju da je niži nivo adiponektina u plazmi pri prijemu, pre pPKI, kao i drugog i sedmog dana, udružen sa smanjenom koronarnom mikrocirkulatornom funkcijom. Najbolji odnos senzitivnosti i specifičnosti imala je koncentracija adiponektina drugog dana: za vrednosti adiponektina < 4.1 µg/ml, senzitivnost je bila 82% a specifičnost 70%. I u multivarijantnim modelima koncentracija adiponektina drugog dana nakon pPKI bila je nezavisan prediktor smanjene RKP sedmog dana nakon pPKI. Ovi nalazi sugerišu da niske koncentracije adiponektina u plazmi kod pacijenata sa STEMI, posebno 48h posle pPKI identifikuju osobe koje su u povećanom riziku za neuspostavljanje adekvatne koronarne mikrocirkulatorne funkcije.

Dobijeni rezultati su u skladu sa eksperimentalnim podacima o pozitivnom uticaju adiponektina na miokardnu reperfuzionu ozledu i mikrovaskularna oštećenja (108, 235). Davanje infuzije rekombinovanog adiponektina ili davanje adiponektina preko adenovirusa pre ili za vreme ishemijsko/reperfuzione procedure, pokazalo se da štiti srce od ishemijskog insulta na miševima (235).

U modelu ishemia/reperfuzija na svinjama, jednokratno intrakoronarno davanje rekombinovanog adiponektina uzrokovalo je redukciju veličine infarktne zone i popravljavanje funkcije leve komore. Takodje je došlo do redukcije nivoa miokardijalne mRNA za tumor nekrozis faktor-alpha i porasta miokardijalne mRNA za IL-10. Ovo je bilo praćeno smanjenjem apoptoze i povećanjem antioksidativne aktivnosti u samom miokardu (108).

Studije koje su ispitivale značaj koncentracije adiponektina u plazmi u predikciji koronarne mikrocirkulatorne funkcije posle pPKI u osoba sa STEMI su oskudne. Kojima et al. (236) je našao da je nivo adiponektina $\leq 3.8 \mu\text{g/mL}$ pri prijemu, najbolja granična vrednost da predvidi ozbiljne neželjene kliničke događaje u muškaraca sa STEMI. Koncentracija adiponektina $\leq 4.7 \mu\text{g/mL}$ sedmog dana posle STEMI je bila najbolja granična vrednost da predvidi remodelovanje leve komore (235). U našoj studiji vrednost adiponektina drugog dana $< 4.1 \mu\text{g/mL}$ je imala najbolju prognostičku snagu da predvidi neoporavak RKP.

U našoj studiji najniže koncentracije adiponektina drugog postproceduralnog dana značajno su i inverzno korelisale sa maksimalnim vrednostima TnI, tradicionalnim markerom miokardne nekroze. Ovi nalazi sugerišu da pad adiponektina u plazmi posle pPKI može biti makar delimično povezan sa veličinom miokardne nekroze usled infarkta i/ili reperfuzione ozlede i posledične segregacije adiponektina iz vaskulature u infarktenu zonu.

Rezultati našeg rada potvrđuju da su predhodno opisani odnosi adiponektina sa metaboličkim i proinflamatornim parametrima takodje prisutni i u akutnoj fazi infarkta miokarda. U našoj studiji koncentracije adiponektina značajno inverzno su korelisale sa indeksom telesne mase, koncentracijom triglicerida, glikemijom, nivoom hs-CRP i oxLDL, a pozitivno sa nivoom HDL holesterola i nivoom Apo AI. U multivarijantnim modelima nivo adiponektina je ostao značajan prediktor oporavka RKP, čak i posle uskladjivanja prema drugim metaboličko-inflamatornim parametrima. Ovi rezultati bi mogli da podrže hipotezu da su pozitivni adiponektinski efekti na RKP nezavisni od glikoznog metabolizma, insulinske rezistencije i gojaznosti (299).

5.5.3 *oxLDL i RKP*

U okviru ovog rada analizirali smo promene koncentracije oxLDL u plazmi tokom akutnog infarkta miokarda, kao i povezanost koncentracija cirkulišućeg oxLDL sa oporavkom koronarne mikrocirkulacije nakon pPKI.

5.5.3.1. Dinamika promena koncentracije oxLDL u STEMI

Podaci o dinamici ox-LDL u plazmi kod bolesnika sa STEMI lečenih primenom pPKI u literaturi su oskudni i umnogome zavise od metodologije korišćene za određivanje oxLDL (t.j. laboratorijskog eseja). U prospektivnoj studiji Tsmikas i sar. (300) merena je koncentracija minimalno oksidovanog LDL upotrebom antitela E06 (OxLDL-E06), čime je određen sadržaj oksidisanih fosfolipida po apolipoproteinu B-100. Ova grupa autora je našla da je koncentracija oxLDL kod bolesnika sa STEMI povišena na otpustu iz bolnice, kao i 30 dana nakon infarkta i da se postepeno smanjuje tokom narednih 7 meseci. Brz i prolazan porast koncentracije oxLDL neposredno nakon pPKI opisan je i kod bolesnika upućenih na elektivnu PKI sa stabilnom anginom pektoris (301). U našem radu za određivanje oxLDL korišćen je ELISA test baziran na monokloniskim antitelima miša 4E6, usmerenim na konformacioni epitop oksidisanog ApoB-100. Mi smo, kao i drugi (302-304) kod bolesnika sa STEMI našli najviše vrednosti ox-LDL pre pPKI, a potom je došlo do postepenog pada tokom drugog dana i dalje do sedmog dana. Ovakva dinamika oxLDL je u saglasnosti sa konceptom da je ruptura plaka glavni uzrok povećanja koncentracije ox LDL. Smatra se da se oxLDL povećava bilo zbog njegovog direktnog oslobađanja iz zida krvnog suda ili zbog oslobađanja oksidisanih fosfolipida koji se vezuju na cirkulišuće partikule LDL i tako uzrokuju porast koncentracije oxLDL u plazmi.

Pokazano je da cirkulišući oxLDL nije samo aterogena partikula, već ima i imunogena svojstva. Njegova pojava u cirkulaciji započinje celularni i humoralni imunološki odgovor (298, 305) Smatra se da antitela na oxLDL imaju ulogu u klirensu (uklanjanju) oxLDL i da deluju protektivno (306). Smanjeno uklanjanje oxLDL nakon STEMI zbog nedovoljne koncentracije ovih antitela smatra se važnim rizikom za restenozu stenta (303).

5.5.3.2. Odnos koncentracije oxLDL i koronarne mikrocirkulacije

Poznato je da oxLDL ima kritičnu ulogu u promenama na epikardnim arterijama u procesu aterogeneze (307), kao i u stvaranju nestabilnog plaka (308, 309). oxLDL uzrokuje oksidativno oštećenje endotela i smanjuje endotel zavisnu vazodilataciju u koronarnim

arterijama, smanjujući raspoloživost l-arginina za endotelnu azotmonoksid sintetazu koja stvara azot monoksid, potentni vazodilatator (310, 311)

Podaci o odnosu oxLDL i distalnog koronarnog stabla kao i o njegovom uticaju na funkciji koronarne mikrocirkulacije su relativno malobrojni. Značaj oksidativnog stresa za uspostavljanje adekvatne koronarne mikrocirkulacije procenjene angiografskim parametrom *TIMI perfusion grade*, nakon elektivne PKI je pokazan u radu Basilia i saradnika (312). Takodje je i značaj oksidativnog stresa u indukciji mikrovaskularne disfunkcije nakon pPKI generalno poznat (30). Kod zdravih mladih osoba, čak i bez klasičnih faktora rizika, titar cirkulišućih auto antitela protiv oxLDL je inverzno korelisao sa rezervom koronarnog protoka (142, 313). Ipak, direktnih podataka koji bi povezivali koncentraciju cirkulišućeg oxLDL u plazmi sa RKP nakon pPKI u literaturi nema.

U našoj studiji bolesnici sa smanjenom RKP imali su značajno veće koncentracije oxLDL na prijemu pre pPKI, drugog i sedmog dana nakon pPKI u odnosu na bolesnike sa očuvanom RK. Koncentracije oxLDL su umereno i inverzno korelirale sa RKP. U multivarijantnoj regresionoj analizi koja je obuhvatila značajne univarijantne prediktore dostupne na prijemu ili neposredno posle pPKI, oxLDL je pored adiponektina na prijemu, bio značajan prediktor smanjene RKP nakon pPKI. Bolesnici sa povišenim vrednostima oxLDL na prijemu imali su 3 puta veći rizik da imaju oštećenu koronarnu mikrocirkulaciju ($RKP < 2$) nakon pPKI.

Prema podacima iz literature, osobe u opštoj populaciji sa koncentracijama oxLDL < 60 U/L imaju nizak relativni kardiovaskularni rizik. Vrednosti oxLDL između 60 do 69 nose umeren, a koncentracije oxLDL ≥ 70 U/L visok relativni rizik za kardiovaskularne bolesti (141). U našoj studiji medijane oxLDL su očekivano bile značajno više od prosečnih u opštoj populaciji. Vrednosti oxLDL > 97 U/L na prijemu pre pPKI bile su prediktor smanjene RKP sa senzitivnošću 71% i specifičnošću 54%. Vrednosti oxLDL > 49 U/L sedmog dana nakon pPKI, imale su senzitivnost 60% i specifičnost 62% u predikciji smanjene RKP.

5.5.3.3. Korelacije oxLDL u STEMI sa drugim metaboličkim i kliničkim parametrima

Iako literaturni podaci ukazuju da povišene vrednosti oxLDL nose 3.5 puta veći rizik za nastanak metaboličkog sindroma u toku 5 godina praćenja (140), kao i da bolesnici sa

metaboličkim sindromom imaju značajno više vrednosti oxLDL, u našem radu nije bilo značajnih razlika između bolesnika sa i bez MetS. Ovi podaci bi sugerisali da tokom akutne faze kod STEMI bolesnika, prisustvo MetS nije od ključnog značaja za dinamiku ox LDL. Ipak, povišene vrednosti oxLDL u našem radu kod STEMI bolesnika jasno su bile povezane sa dijabetesom, što je u saglasnosti sa rezultatima drugih autora (314) kao i sa našim ranijim radovima (315).

U našem ispitivanju nivo oxLDL je umereno pozitivno korelisao sa koncentracijom hsCRP i glikemije, ukazujući da nivo inflamacije i glikoregulacija utiču na dinamiku oxLDL u STEMI. Inače, Napoleao i sar. (301) su pokazali vezu između nivoa inflamacije (hs-CRP) u STEMI bolesnika i imunološkog odgovora (praćenog serijskim promena cirkulišućih CD3+ T limfocita) sa opadanjem koncentracije oxLDL.

Odnos oxLDL i drugih lipidnih frakcija predhodno je ispitivana u hroničnim stabilnim stanjima. U okviru našeg rada koncentracije oxLDL nisu korelisale sa koncentracijom LDL, ali su značajno inverzno korelisale sa koncentracijama HDL i Apo A1, što je u skladu sa konceptom da su HDL i oxLDL antagonisti u procesu aterotromboze (316).

Interreakcija HDL i oxLDL partikula specifično u STEMI do sada nije ispitivana. Ipak, poznato je da enzim parooksonaza povezan sa HDL partikulama, inhibiše oksidaciju LDL partikula i da PAF-acetil hidroksilaza, koja takodje cirkuliše zajedno sa HDL česticom, razlaže bioaktivne oksidisane fosfolipide. Ovo bi moglo biti objašnjenje inverznog odnosa koncentracija HDL i oxLDL u STEMI bolesnika. Apo A1, glavna proteinska komponenta HDL čestice, promovise fluks lipida, uključujući i holesterola iz tkiva u jetru radi dalje eliminacije. U našoj studiji koncentracija Apo A1 je kod STEMI bolesnika značajno i inverzno korelisala sa koncentracijom oxLDL. Prema podacima iz nama poznate literaturte ova veza ranije nije pokazana.

Klinički značaj oxLDL kod bolensika sa STEMI lečenih prim PKI do sada je prevashodno bio fokusiran na predikciju restenoze postavljenog stanta (303). U okviru našeg rada koncentracije oxLDL su značajno korelisale sa parametrima srčanog popuštanja (Kilip klasom na prijemu i koncentracijom NT-proBNP), a naročito sa ejectionom frakcijom leve komore. Koliko je nama poznato naša studija je prva koja je povezala koncentraciju oxLDL sa akutnom srčanom slabošću u STEMI (315). Naši nalazi ukazuju na povezanost hemodinamskog statusa u STEMI bolesnika sa nivoom oxLDL, kao i na povezanost oxLDL

sa kontraktilnošću miokarda leve komore. U eksperimentalnim modelima pokazano je da oxLDL indukuje oštećenje miocita leve komore i da indukuje njihovu abnormalnu električnu aktivnost (317) Tako je u jednom predhodnom ispitivanju pokazana prediktivna vrednost oxLDL, markera oksidativnog sresa, kod bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom (318). U grupi od 84 bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom Kilip klase II do I, koncentracija oxLDL u plazmi je bila prediktor mortaliteta. Ovaj i drugi radovi (319) idu u prilog hipoteze o važnoj ulozi oksidativnog stresa u patofiziologiji srčane slabosti.

Interesantno je da je nivo početnih vrednosti oxLDL u našem radu najbolje korelisao sa enzimatski procenjenom veličinom infarkta miokarada, sugerišući da koncentracija cikrulišućeg oxLDL-a pre pPKI može uticati na uspeh miokardne reperfuzije i funkciju miokarda leve komore. Zaista, u eksperimentalnim modelima ishemija/reperfuzije, utvrđeno je da su receptori za oxLDL (lecitin-slični ox-LDL receptori) pojačano eksprimovani (*eng.* up-regulated) i povezani (kuplovani) sa apoptozom, nekrozom i pogoršanjem funkcije leve komore (320).

5.5.4 hs-CRP u STEMI i RKP

U okviru ovog rada analizirali smo promene koncentracije hsCRP u serumu bolesnika sa STEMI lečenih pPKI, kao i povezanost koncentracija hsCRP sa oporavkom koronarne mikrocirkulacije nakon pPKI.

5.5.4.1. Dinamika promena koncentracije hsCRP tokom prvih dana nakon STEMI i korelacija sa kliničkim i biohemijskim parametrima

Jedan od najispitivanijih markera ateroskleroze je hsCRP, obzirom da se prema inflamatornoj hipotezi (50) u osnovi ateroskleroze nalazi proces inflamacije niskog stepena. Analiza kinetike hs-CRP u serumu bolesnika sa STEMI je pokazala da se maksimalne vrednosti postižu 48 h do 72 h nakon mehaničke revaskularizacije, a potom se smanjuju izmedju trećeg i sedmog dana (321). Slične rezultate smo i mi dobili u našem radu. Korelacije izmedju maksimalnih vrednosti TnI i koncentracije hs-CRP (315, 322) ukazuju da je porast hs-CRP u prvim danima nakon STEMI i mehaničke revaskularizacije

proporcionalan veličini infarkta. Klinički značajan porasta hs-CRP kod STEMI bolesnika lečenih pPKI je ekstenzivno ispitivan. Koncentracija hs-CRP na prijemu, pre ili neposredno posle procedure pokazala se kao prediktor mortaliteta (319, 323,324), pri čemu je prognostička vrednost zavisila od vremena proteklog od početka bola do uzimanja uzoraka krvi za analizu. U okviru naše studije koncentracije hs-CRP kod STEMI bolesnika nakon pPKI značajno su korelisale sa parametrima srčanog popuštanja, uključujući Kilip klasu na prijemu, koncentraciju NT-proBNP i ejekcionu frakciju leve komore. Ovi nalazi ukazuju da stepen inflamacije u akutnoj i subakutnoj fazi STEMI prati hemodinamski status bolesnika, t.j. nastanak i težinu akutnog srčanog popuštanja. Povezanost koncentracija hs-CRP i parametara srčanog popuštanja je predhodno pokazana u velikoj grupi bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom (325).

U okviru našeg rada analiziran je odnos glikometaboličkog i lipidnog profila sa nivoom sistemke inflamacije u STEMI bolesnika. Početna koncentracija hs-CRP bila je povezana sa prisustvom DM, maksimalne vrednosti hs-CRP sa početnim vrednostima glikemije, dok su sve vrednosti hs-CRP korelisale sa kvalitetom glikoregulacije u predhodnom periodu (HbA1c) i sa HOMA indeksom, pokazateljem insulinske rezistencije. Inverzni odnos koncentracija hs-CRP sa antiaterogenim lipidnim profilom postojala je kod naših bolesnika. Posebno je interesantno da su najjače korelacije registrovane između koncentracije hs-CRP drugod dana sa koncentracijama HDL i naročito sa koncentracijom Apo AI sedmog dana, što bi ukazivalo da je pad/smanjenje “dobrih” (antiinflamatornih i antioksidativnih) lipidnih partikula proporcionalan vrhu inflamatornog odgovora postignutog drugog dana nakon pPKI .

5.5.4.2. hsCRP u STEMI i korelacija sa RKP

U literaturi postoje brojni podaci o povezanosti koronarne mikrovaskularne disfunkcije sa povećanom sistemskom inflamacijom, koja može predhoditi ili istovremeno postojati sa razvijenim visoko-rizičnim formama ateroskleroze (179, 326). Recio-Mayoral i sar. su kod bolesnika sa dokazanim srčanim sindromom X (327) bez klasičnih faktora rizika pokazali značajnu korelaciju između koncentracije hs-CRP i RKP određene Pozitronskom Emisionom Tomografijom (PET). U ovom radu povišene vrednosti hs-CRP (> 3mg/L)

postojale su kod 38% bolesnika sa srčanim sindromom X i ovi bolesnici su imali značano niže vrednosti RKP. Kod bolesnika sa STEMI lečenih pPKI povišene vrednosti hs-CRP na prijemu bile su nezavisni prediktor lošije perfuzije miokarda procenjene angiografskim parametrom *Myocardial Blush Grade* nakon revaskularizacije (50). Značaj preproceduralnog nivoa inflamacije na postproceduralnu ozledu mokarda pokazana je u studiji Golberga i sar (328). Povezanost sistemske inflamacija sa postproceduralnom mikrovaskularnom funkcijom kod elektivne PCI takodje je ispitivan. U PREDICT studiji pokazana je korelacija izmedju hs-CRP i RKP nakon elektive PKI sa stavljanjem stenta (328a). Značaj nivoa hsCRP i inflamacije na rezervu koronarnog protoka i njen oporavak nakon primarne PKI do sada nije analiziran.

U našem radu dok početne vrednosti hs-CRP nisu koreliskasle sa oporavkom koronrne mikrocirkulacije sedmog dana nakon pPKI, koncentracije hs-CRP drugog, a naročito sedmog dana statistički značajno i inverzno su koreliskasle sa RKP. Bolesnici sa smanjenom RKP sedmog dana nakon pPKI imali su značajno više vrednosti hs-CRP drugog i sedmog dana posld pPKI. U multivarijantnom „metaboličko-inflamatornom“ modelu koncentracija hs-CRP sedmog dana nakon pPKI bila je značajan prediktor RKP.

Koliki se značaj pridaje važnosti inflamacije u post infarktnom periodu i pokušaju njene modulacije, naročito kod rizičnih grupa (dijabetičari, bolesnici sa metaboličkim sindromom), govori i činjenica da su u toku dve velike studije, CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) i CIRT (Cardovascular Inflammation Reduction Trial). U CANTOS studiji, bolesnici sa povišenim vrednositm CRP nakon IM su randomizovani ili u grupu na placebo terapiji ili u grupu sa canakinumab terapijom, monoklonskim antitelom koje je inhibitor interleukina IL-1 β (329). I CIRT studija (182) je bila slična, a bolesnici sa DM ili MetS su nakon infarkta miokarda randomizovani u grupu na placebo terapiji ili u grupu na terapiji sa niskim dozama metotreksata. Iako su u obe studije kao krajnji ishodi definisani kardiovaskualrna smrtnost i kardiovaskulrani dogadjaj, u okviru obe studije se bolesnicima radio i CFR (metoodm PET), čime se želi dobiti odgovor ne samo o značaju RKP u stratifikaciji rizika bolesnika nakon STEMI, već i mogućnost da se provere efekti pomenutih antiinflamatornih lekova na koronarnu mikrocirkulatornu funkciju, kao što je to ranije pokazano kod reumatoških bolesnika (330, 331).

5.5. 5. Lipidni profil i RKP

U okviru ovog rada analizirana je dinamika promena koncentracija lipidnih frakcija kod bolesnika sa STEMI lečenih primenom pPKI, kao i odnos lipidnih frakcija sa oporavkom RKP.

5.5.5.1. Dinamika promena koncentracije lipida posle pPKI

Dinamika promena koncentracija lipida kod bolesnika sa IM važna je sa praktičnog, kliničkog aspekta. Iako se rana upotreba statina posle pPKI pokazala korisnom i nalazi se u aktuelnim preporukama o terapiji STEMI (242), intrahospitalna provera lipidograma kod STEMI bolesnika nakon pPKI i dalje se u kliničkoj praksi koristi kao osnov za donošenje odluka da li terapiju statinima treba započeti. Otvoreno je pitanje da li su koncentracije lipida u ranom post pPKI periodu relevantni i pouzdani. Podaci iz LUNAR studije ukazuju da se kod bolesnika bez terapije statinima koncentracija LDL holesterola (merenog direkno) i ukupnog holesterola malo i klinički irelevantno smanjuju u prva 24h nakon prijema u bolnicu, a potom ponovo rastu četvrtog dana (332). U istoj studiji zabeležene su male oscilacije koncentracije HDL holesterola, dok se koncentracije Tg nisu značajnije menjale. Zaključak studije je bio da su koncentracije glavnih lipidnih frakcija izmerenih u STEMI bolesnika u prva četiri dana nakon prijema pouzdane i da se mogu koristiti pri donošenju odluka o hipolipemijskoj terapiji.

Naši rezultati nisu u saglasnosti sa rezultatima LUNAR studije. U naših bolesnika koncentracija ukupnog holesterola, LDL i HDL holesterola, kao i koncentracije Apo A1 i Apo B su se značajno smanjivale tokom prvih sedam dana nakon pPKI. Jedno od mogućih objašnjenja je rana primena statina posle pPKI, makar za pad ukupnog i LDL holesterola. Ipak, i u studijama koje su analizirale metabolizam lipoproteina u bolesnika sa akutnim infarktomiokarda u pre-statinskoj eri opisan je pad ne samo ukupnog i LDL holesterola, nego i HDL holesterola i apo proteina u prvoj sedmici nakon infarkta miokarda (333). Pokazano je da u akutnoj fazi STEMI tzv. "reaktanti akutne faze", tj. proteini čija koncentracija raste u stanjima akutne inflamacije, a naročito CRP i serumski amiloid A,

snažno utiču na metabolizam lipoproteina. Tako se CRP selektivno vezuje za VLDL i LDL partikule i verovatno interferira sa katabolizmom VLDL čestica.

Tokom prve sedmice nakon STEMI menja se i sastav HDL čestica i to prevashodno jer se povećava količina serum amiloida A u njima. U tim uslovima čak 52% apoproteina u HDL partikulama čini serum amiloid A. Ovakve HDL partikule su slične po veličini HDL2 česticama, a po gustini HDL3 subpopulaciji HDL čestica i imaju u sebi više triglicerida a manje fosfolipida nego HDL partikule zdravih ljudi. Na animalnim modelima je pokazano da HDL partikule “obogaćene” serum amiloidom A imaju brži katabolizam, tako da nisu u mogućnosti ni da uspešno obave reverzni put holesterola. Kako koncentracija apoproteina A1 dramatično opada u STEMI zbog istiskivanja iz HDL usled nagomilavanja serum amiloida A, smanjuje se i njegova sposobnost da štiti LDL partikule od oksidativnih transformacija. Takođe dolazi i do nebalansiranog i brzog katabolizma slobodnih i nezaštićenih Apo A1 molekula i to je jedan od uzroka njegovog pada u plazmi.

U našem radu koncentracije HDL holesterola i Apo A1 inverzno korelišu sa nivoom oksidativnog stresa, t.j. sa koncentracijom oxLDL. Koncentracija hs-CRP značajno je inverzno korelirala sa nivoom HDL holesterola i Apo A1, a pozitivno sa nivoom triglicerida. Ovi nalazi bi takođe išli u prilog koncepta da reaktanti akutne faze, nivo inflamacije i oksidativnog stresa mogu uticati na metabolizam lipoproteina u akutnoj STEMI fazi i biti povezani sa padom lipoproteina u post pPKI period.

5.5.5.2. Odnos koncentracije lipida i oporavka RKP posle pPKI

Od svih ispitivanih lipidnih frakcija u našem radu najbolju korelaciju sa oporavkom RKP imale su koncentracije HDL holesterola i Apo A-I. Bolesnici koji će oporaviti koronarnu mikrocirkulaciju i oni koji nisu uspeli da je oporave se nisu razlikovali u početnom lipidnom profilu (na prijemu, pre pPKI). Međutim, razlike u koncentraciji HDL-a i Apo A1 postale su značajne drugog, a naročito sedmog dana. Osobe koje su imale niže vrednosti HDL holesterol i Apo A1, imale su značajno češće neoporavljenu mikrocirkulaciju (RKP < 2). Inače, u literaturi nema podataka o povezanosti nivoa HDL holesterola i Apo A1 sa oporavkom RKP i koronarnom mikrocirkulacijom kod osoba sa STEMI. Ipak, pokazano je da kod asimptomatskih osoba, nepušača, sa normalnim vrednostima ukupnog holesterola,

postoji slaba, ali statistički značajna pozitivna korelacija između RKP (određene metodom PET) i nivoa HDL holesterola ($r=0.29$). Međutim, u grupi sa povišenim vrednostima holesterola, postoji značajnija i snažnija inverzna korelacija RKP sa LDL holesterolom (334). Zaključak rada je bio da LDL holesterol može indukovati mikrovaskularnu disfunkciju, te imati važnu ulogu u patogenezi koronarne bolesti i njenih komplikacija. Kod bolesnika sa DM tip 2 pokazana je korelacija LDL holesterola sa RKP (335). Mi u našem radu nismo utvrdili da koncentracije LDL holesterola imaju značajnu korelaciju sa RKP.

Pozitivni vaskularni efekti HDL su poznati (336, 337), prvenstveno njegova osobina da omogućava efluks holesterola iz makrofaga u zidu krvnog suda u okviru reverznog puta holesterola. HDL takođe ima protektivne vaskularne efekte i nezavisno od metabolizma holesterola. HDL smanjuje oksidaciju, vaskularnu inflamaciju i trombozu, poboljšava endotelnu funkciju, promovise obnovu endotelnih ćelija i povećava insulinsku sekreciju iz beta ćelija pankreasa (337). U brojnim animalnim modelima intervencije koje povećavaju HDL nivo deluju značajno anti-aterogeno (336). Takođe su vaskuloprotektivni i antiaterogeni efekti Apo A1 dobro definisani: olakšava reverzni put holesterola, uklanja oksidisane molekule iz endotela i toksične produkte iz zida krvnog suda, smanjuje apoptozu i nekrozu glatkomišićnih ćelija, smanjuje sadržaj lipida i makrofaga u aterosklerotskom plaku i poboljšava endotelnu funkciju (338). U eksperimentalnim modelima tretman kompleksom koji je sadržao rekombinovani apolipoprotein A1 Milano-fosfolipid postignut je brz oporavak endotelne disfunkcije i u stanjima hiperholesterolemije (338). Ipak, malobrojne su kliničke studije koje se bave odnosom HDL holesterola, apo A1 i mikrocirkulacije.

Kod 816 bolesnika umerenog ili visokog kardiovaskularnog rizika pokazan je značajan uticaj nivoa HDL holesterola i Apo A1 na reaktivnost malih perifernih arterija (periferna mikrocirkulacija) u zoni akralnih arterija prstiju. Nivo HDL holesterola i Apo A1 su imali jaku pozitivnu korelaciju sa indeksom reaktivne hiperemije (339). Kod bolesnika sa dijabetesom opisana je korelacija Apo A1 sa očuvanim vazomotornim odgovorom mikrocirkulacije kože na Acetilholin (endotel zavisna vazodilatacija) i reverzna korelacija sa tortuoznošću krvnih sudova retine (340). Sve to je ukazalo na značaj niskog nivoa Apo A1 u razvoju mikrovaskularne disfunkcije u dijabetesu.

Podaci o mogućoj povezanosti HDL i Apo A1 sa koronarnom mikrocirkulacijom u kliničkim studijama još su redji. U jednoj od retkih studija kod bolesnika sa normalnim

vrednostima LDL holesterola (LDL hol < 2.59 mmol/L) koncentracija velikih HDL partikula, i ni jedne od drugih lipidnih komponenti, bila je nezavisno povezana sa mikrovaskularnom funkcijom ispitanom magnetnom rezonancom koristeći parametar indeks rezerve miokardne perfuzije miokarda (341). Koliko je nama poznato naša studija je prva u kojoj je pokazana pozitivna korelacija koncentracije HDL i Apo A1 lipoproteina sa RKP u STEMI bolesnika lečenih pPKI.

5.5.6. NT-proBNP: dinamika promena koncentracija i odnos sa RKP

NT-proBNP je pouzdan biohemijski marker hemodinamskog stresa miokarda leve komore. Nakon STEMI, BNP se prevashodno sekretuje iz miokarda leve komore proporcionalno istezanju i naprezanju miokarda (342, 343) kao i proporcionalno veličini infarkta i funkciji leve komore. Početna koncentracija NT-proBNP kod STEMI bolesnika pre pPKI zavisi od vremena proteklog od početka bola do primene pPKI. Ona može biti i u normalnom opsegu, ali najčešće nakon pPKI višestruko raste unutar 24-48 sati (344, 345)

U našem radu koncentracija NT-proBNP je bila najviša drugog dana nakon pPKI, dok se sedmog dana smanjila, ne vraćajući se na početne vrednosti. Sličnu dinamiku promena koncentracije NT-proBNP kod bolesnika sa prednjim infarktom opisali su i drugi autori: sa prvim skokom između 14h i 48h od pPKI i drugim skokom između petog i osmog dana (346).

Iako je glavni razlog porasta NT-proBNP u STEMI prevashodno hemodinamski, t.j. povećanje naprezanja zida leve komore, on nije i jedini. U delu studije APEX-AMI, analizirana je korelacija NT-proBNP i inflamatornih markera (347). Bazalne koncentracije NT-proBNP korelisale su sa markerima i medijatorima inflamacije (hs-CRP, IL-6) i inverzno sa antiinflamatornim citokinom (IL -10) čak i kod STEMI bolesnika bez srčanog popuštanja (347). Ovi rezultati su u saglasnosti sa ranijim kliničkim i podacima eksperimentalnih studija da sistemska inflamacija može imati uticaj na ekspresiju NT-proBNP kod STEMI bolesnika i nezavisno od istezanje miokarda t.j. hemodinamike. U našem radu koncentracije NT-proBNP i to ne samo bazalne, nego i drugog i sedmog dana nakon pPKI, su snažno korelisale sa koncentracijama hs-CRP.

Nezavisni prognostički značaj NT-proBNP kod STEMI bolesnika lečenih pPKI je pokazan u više studija (348-350). Povišene vrednosti NT-proBNP prvih nekoliko dana nakon STEMI su jak prediktor disfunkcije leve komore, srčanog popuštanja i smrtnog ishoda (350-353)

Podaci o odnosu koncentracije NT-proBNP i funkcije koronarne mikrocirkulacije nakon pPKI kod STEMI bolesnika u literaturi su oskudni. U pilot studiji Jaap-Ronald Blom i sar. (342) su pokazali povezanost kinetike NT-proBNPa i uspešnosti reperfuzije nakon pPKI kod STEMI bolesnika bez klinički manifestne teške srčane insuficijencije (Kilip 3 i 4). Kod bolesnika sa uspešnom reperfuzijom (TIMI flow grade 3 i MBG 2 ili 3) porast NT-proBNP dostizao je maksimum 24h nakon pPKI, dok je kod bolesnika sa neuspešnom reperfuzijom NT-proBNP i posle 24h nastavio da raste dostižući najviše vrednosti 48h posle pPKI. Iako nije bilo statistički značajnih razlika u nivou NT-proBNP izmedju grupa, pre pPKI, 12h, 24h i 48h nakon pPKI, koncentracija NT-proBNP je značajno korelisala sa enzimatski procenjenom veličinom infarkta miokarda. Ključna poruka ove studije bila je da povećanje NT-proBNP 48h nakon pPKI u poredjenju sa koncentracijom posle 24h može ukazati na uspešnost miokardne reperfuzije na celularnom nivou ali i ukazati na klinički ishod (dugoročno gledano) i funkciju leve komore.

U našoj studiji bolesnici sa smanjenom RKP imali su značajno više vrednosti NT-proBNP i pre pPKI kao i drugog i sedmog dana nakon pPKI. U multivarijantnom modelu koji je obuhvatao sve značajne univarijantne prediktore, koncentracija NT-proBNP sedmog dana nakon pPKI bila je jedini nezavisni prediktor oporavljene koronarne mikrocirkulatorne funkcije (RKP ≥ 2) sedmog dana nakon pPKI.

Postoji više mogućih objašnjenje korelacije izmedju koncentracije NT-pro BNP i RKP.

NT-proBNP je prvenstveno marker naprezanja (stresa) zida miokarda leve komore i jaka korelacija izmedju NR-proBNP i RKP bi ukazivala na značajan uticaj hemodinamskog statusa i istezanja miokarda leve komore na koronarnu mikrocirkulatornu funkciju u ranom post pPKI periodu. Uticaj povišenog stresa zida leve komore i kompresivnih sila, zbog disfunkcije leve komore, na smanjenje RKP pokazane su kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom (354). Drugi mogući doprinoseći uzrok je inflamacija jer utiče negativno i na koronarnu mikrocirkulaciju i na pojačnu ekspresiju NT-proBNP.

U našem radu u multivarijantnom modelu koji je obuhvatao sve značajne univarijantne prediktore uključujući i hsCRP, koncentracija NTpro-BNP i dalje bila prediktor RKP kod bolesnika sa STEMI lečenim pPKI. Naši rezultati više idu u prilog povezanosti hemodinamskog stresa miokarda leve komore i oporavka RKP. Veza između NT-proBNP i RKP do sada je potvrđena kod bolesnika sa aortnom stenozom (355, 356). U ovoj populaciji bolesnika, pokazano je da je NT-proBNP jedan od glavnih determinatora RKP. I kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom RKP određena ehokardiografski je snažno korelirala sa koncentracijom NT-proBNP (357). Dakle, NT-proBNP bio je jedan od glavnih determinatora RKP, i pored drugih markera naprežanja zida leve komore, kao što je npr. odnos debljine zida leve komore i dijametra šupljine leve komore. Ovi nalazi idu u prilog povezanosti koronarne mikrocirkulatorne funkcije i istežanja/naprežanja zida leve komore. Regulacija protoka kroz koronarnu mikrocirkulaciju je složena i zavisi i od ekstravaskularnih mehanizama uključujući i ektramuralnu kompresiju (25, 358). Značaj naprežanja zida leve komore za nastanak njenog remodelovanja kod STEMI bolesnika je pokazan (359). Naš rad je prvi koji dovodi u vezu NT-proBNP i indirektno mehaniku leve komore u post pPKI periodu sa oporavkom koronarne mikrocirkulacije. Iako veza između RKP i NT-proBNP u našem radu ne implicira uzročno-posledičnu relaciju, ovi nalazi bi mogli da imaju terapijske implikacije. Strategija usmerena na smanjenje naprežanja miokarda leve komore u post PKI period (kao što je rana primena ACE inhibitora) imala bi i povoljan efekat na oporavak koronarne mikrocirkulacije. Naravno, ceo problem se može posmatrati i u obrnutom smeru. Koronarna mikrovaskularna disfunkcija infarktne regije nakon pPKI sa lošom miokardnom (re)perfuzijom te posledično oslabljenom sistolnom i/ili dijastolnom regionalnom funkcijom leve komore neizostavno dovodi do povećanja naprežanja miokarda LK i posledičnog povećanja sekrecije NT-proBNPa.

5.6. Ehokardiografski parametri i RKP (hemodinamika leve komore i koronarna mikrocirkulatorna funkcija)

Kod STEMI bolesnika nakon pPKI hemodinamika koronarne (mikro)cirkulacije je izmenjena: koronarna mikrovaskularna rezistencija je povećana, a bazalni protok kroz

koronarne arterije povišen. Osim toga, RKP je smanjena tj. kapacitet epikardnih koronarnih arterija i mikrovaskularnog korita da postignu maksimalnu brzinu protoka u odgovoru na hiperemičnu stimulaciju. Takođe je smanjen i parametar koji se označava kao *variable microvascular resistance*, a kojim se kvantifikuje autoregulatorni kapacitet koronarne mikrocirkulacije (razlika između mikrovaskularne rezistencije u miru i tokom hiperemije indukovane vazodilatornim sredstvom). Pored glavnih uzroka kao što su mikroembolizacija i/ili oštećenje autoregulatornih mehanizama skorašnji radovi su pokazali da i hemodinamika leve komore, t.j. njena sistolna i dijastolna funkcija mogu doprinosti koronarnoj mikrovaskularnoj disfunkciji nakon STEMI. U okviru našeg rada analizirali smo odnos RKP sa parametrima sistolne i dijastolne funkcije leve komore koje smo dobili neinvazivno, ehokardiografskim pregledom.

5.6.1. RKP i sistolna funkcija leve komore

U najvećem broju radova koji su do sada ehokardiografski analizirali RKP nakon infarkta miokarda, u fokusu je bila prediktivna vrednost RKP za remodelovanje leve komore i oporavak sistolne funkcije leve komore u periodu od 1-3 meseca nakon pPKI (60, 67, 68). U većini ovih radova RKP je određivana u periodu od 24 do 48 h nakon pPKI. Razlike u ejectionim frakcijama leve komore u tom ranom postproceduralnom periodu (24 do 48h) u većini radova nisu bile značajne između bolesnika koji su u kasnijem toku remodelovali levu komoru u odnosu na one koji nisu, ali su se RKP značajno razlikovala između ovih grupa. Ovakvi rezultati ukazuju da je rana procena RKP senzitivniji prediktor oporavka funkcije leve komore nego ejectiona frakcija leve komore.

U radu Løgstrup i sar. u heterogenoj grupi od 149 bolesnika sa akutnim infarktomiokarda (STEMI i NSTEMI) ehokardiografski parametri sistolne funkcije leve komore u bazalnim uslovima petog dana nakon AMI, nisu se razlikovali između bolesnika sa očuvanom i smanjenom RKP infarktne arterije ($RKP < 2$ vs $RKP \geq 2$) (258). Razlike između ovih grupa postale su evidentne tek u dobutaminskom testu, ukazujući da je kontraktilna rezerva kod bolesnika sa smanjenom RKP lošija u odnosu na bolesnike sa očuvanom RKP.

U okviru našeg rada koji je obuhvatio homogenu grupu bolesnika sa prvim prednjim STEMI, određivani su sistolni parametri funkcije leve komore i RKP i drugog i sedmog

dana nakon pPKI. Bolesnici sa očuvanom RKP sedmog dana nakon pPKI imali su statistički značajno bolju globalnu sistolnu funkciju leve komore (EF LK), regionalnu sistolnu funkciju leve komore (WMSI) i longitudinalnu sistolnu funkciju leve komore (maksimalna sistolna brzina lateralnog mitralnog anulusa), dok se indeks miokardnog učinka leve komore (*eng. Myocardial Performance Index*) nije značajnije razlikovao između grupa. Ovi parametri su i statistički značajno korelisali sa RKP, a od njih najbolji prediktor RKP ≥ 2 sedmog dana nakon pPKI je bio WMSI. Naši rezultati potvrđuju koncept da je sistolna funkcija leve komore nakon STEMI tesno povezana sa oporavkom koronarne mikrocirkulacije.

Rommelink M i sar. su detaljno invazivnim putem analizirali odnos hemodinamike leve komore i intrakoronarne hemodinamike u homogenoj grupi bolesnika sa prvim prednjim infarktom miokarda posle 4 nedeje od pPKI (360). Bolesnici sa velikim infarktom miokarda imali su veće brzine bazalnog koronarnog protoka, a manju mikrovaskularnu rezistencu u bazalnim uslovima. Tokom hiperemije izazvane intrakoronarnim davanjem adenzina kod bolesnika sa velikim infarktom miokarda nije došlo do značajnijeg pada mikrovaskularne rezistencije. Maksimalna koronarna brzina tokom hiperemije nije dovoljno porasla, a RKP kao i parametar (pokazatelj autoregulatorne funkcije koronarne mikrocirkulacije *eng. variable microvascular resistance*) je bio smanjen i to proporcionalno invazivno određenim parametrima sistolne funkcije.

U istoj studiji rezultati analize krive pritisak –volumen ukazali su da kod velikih infarkta sa padom EF, leva komora radi neefikasno pokušavajući da savlada naknadno opterećenje (*eng. afterload*), dok pri tome koronarna mikrocirkulacija kompenzatorno povećava brzine koronarnog protoka u bazalnim uslovima, ali sa nemogućnošću dodatnog povećanja brzine pri davanju vasodilatatora. Ovo ima za posledicu smanjenje RKP i *eng. variable microvascular resistance* (markera autoregulacije). I u našem radu bolesnici sa smanjenom RKP generalno su imali značajno više bazalne vrednosti koronarnog protoka u poredjenju sa bolesnicima sa očuvanom RKP, dok razlike u brzinama tokom adenzinske infuzije (hiperemije) se nisu značajno razlikovale. Klinička implikacija analize odnosa sistolne funkcije leve komore i RKP je da se rasterećenjem leve komore, možda ne samo farmakološkim nego i mehaničkim merama, kod bolesnika sa velikim prednjim infarktom miokarda možda može postići ne samo očuvanje funkcije leve komore, nego i koronarne mikrocirkulatorne funkcije (360).

5.6.2. RKP i dijastolna funkcija leve komore

Veza između koronarne mikrocirkulacije i dijastolne funkcije opisana je kod bolesnika sa hipertenzijom i očuvanom sistolnom funkcijom leve komore (361). Kod STEMI bolesnika lečenih pPKI odvojena analiza parametara sistolne i dijastolne funkcije leve komore samo je uslovna, jer je kod većine bolesnika oštećena i sistolna i dijastolna funkcija leve komore, koje su patofiziološki inače veoma povezane.

U okviru našeg rada bolesnici sa smanjenom RKP i drugog i sedmog dana nakon pPKI imali su teži stepen poremećaja dijastolne funkcije. Od analiziranih parametara dijastolne funkcije parametar E/e' najviše se razlikovao između bolesnika sa smanjenom vs očuvanom RKP. Od svih ehokardiografskih parametara E/e' je i najbolje korelisao sa RKP. Kako je E/e' indirektni pokazatelj pritiska punjenja leve komore (250, 362) naši rezultati bi ukazivali da je u ranom post pPKI periodu kod STEMI bolesnika lošija koronarna mikrocirkulatorna funkcija, povezana sa većim pritiskom punjenja leve komore.

Povezanost RKP i dijastolne funkcije LK je očekivana imajući u vidu da se najveći deo koronarne mikrocirkulacije i odvija tokom dijastole i da je pad pritiska u LK tokom dijastole važan "pokretač" protoka kroz koronarnu mikrocirkulaciju (363, 364). Nedovoljna relaksacija LK ili njena povećana krutost utiče na koronarnu mikrovaskularnu rezistenciju i smanjenje RKP.

Pokazano je da vremenska konstanta (τ) pada pritiska leve komore tokom faze izovolumne relaksacije izmerene kateterizacijom srca (senzitivni parametar dijastolne funkcije leve komore), koreliše sa smanjenim koronarnim protokom, čak i kod bolesnika bez koronarne bolesti (365). Povezanost RKP sa usporenom relaksacijom i povećanim pritiskom punjenja leve komore pokazana je kod bolesnika sa hipertenzijom i to nezavisno od geometrije (hipertrofije) leve komore, mehanike leve komore i opterećenja leve komore pritiskom (366).

Skorašnje studije sugerišu da je povećan pritisak na kraju dijastole leve komore (*eng.* end-diastolic pressure) doprinoseći faktor koronarne mikrovaskularne disfunkcije kod STEMI bolesnika (367, 368.).

Detaljna invazivna hemodinamska analiza sa odredjivanjem krive pritisak –volumen i intrakoronarne hemodinamike sa merenjem koronarnog protoka i indeksa koronarne mikrovaskularne rezistencije kod bolesnika sa predhodnim velikim prednjim infarktomiokarda leve komore, pokazala je da skraćeno dijastolno relaksaciono vreme (τ) inverzno koreliše sa brzinom koronarnog protoka tokom hiperemije i direktno sa mikrovaskularnom rezistencijom tokom hiperemije (360). To potvrđuje vezu između dijastolne funkcije leve komore i koronarne mikrocirkulatorne funkcije kod STEMI bolesnika.

5.6.3 RKP i vijabilnost miokarda leve komore

U našem radu kod bolesnika koji su imali poremećaj segmentne kinetike u miru (81 od 103 pacijanata) radjen je i test ispitivanja vijabilnosti miokarda dobutaminom i analiziran odnos sa RKP. Bolesnici sa očuvanom RKP imali su veći broj vijabilnih segmenata infarktne regije i niži WMSI. Takodje, u celoj ispitivanoj grupi bolesnika, RKP se smanjivala proporcionalno broju nevijabilnih segmenata LK. Ovi rezultati potvrđuju tesnu povezanost vijabilnosti miokarda infarktne regije sa očuvanošću koronarne mikrocirkulacije infarktne regije, što je opisano i u ranijim radovima (61, 66, 369).

Montisci i sar. su pokazali da je RKP 48h nakon pPKI odličan prediktor vijabilnosti miokarda leve komore, procenjene šestog dana nakon pPKI dobutaminskim testom. Takodje je i dobar prediktor oporavka funkcije leve komore procenjene šest meseci posle pPKI. U osnovi ovih zapažanja nalazi se patofiziološka povezanost adekvatne reperfuzije miokarda nakon pPKI i vijabilnosti ugroženog miokarda sa postepenim oporavkom njegove funkcije.

U našem radu kod bolesnika kod kojih je radjen test vijabilnosti nije bilo statistički značajne razlike u WMSI u miru između bolesnika sa očuvanom i smanjenom RKP. One su postale statistički značajne tek nakon dobutaminske stimulacije. Ovi rezultati se mogu objasniti fenomenom „okamenjenog“ miokarda („stunned“ myocardium) koji se može javiti nakon pPKI. U osnovi se radi o reverzibilnom fenomenu smanjene kontraktilnosti miokarda leve komore nakon reperfuzije, koje se ne može pripisati oštećenju tkiva ili smanjnom koronarom protoku. Razlog je izmenjen metabolizam kardiomiocita i prelazak sa aerobnog na anaerobnu razgradnju glikolize, zbog čega je smanjena produkcija energije. Istovremeno

dolazi i do akumulacije laktata, a sve to dovodi do posledičnog smanjenja kontraktilnosti kardiomiocita. Vreme potrebno da se oporavi „okamenjen“ miokard nakon pPKI je varijabilno i obično je oko dve nedelje. Očuvana koronarna mikrocirkulacija i u zoni „okamenjnog“ miokarda „garant“ je njegove vijabilnosit i oporavka u narednom periodu (370, 371).

6. ZAKLJUČCI

Zaključci našeg ispitivanja prediktora koronarne mikrocirkulatorne funkcije na grupi od 103 bolesnika sa prvim prednjim STEMI lečenih pPKI sprovedenog na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, su sledeći:

4. Učestalost disfunkcije koronarne mikrocirkulacije, procenjene neinvazivnim merenjem RKP drugog dana nakon pPKI iznosila je 33%, a sedmog dana 57.3%.

5. Učestalost metaboličkog sindroma u ispitivanoj populaciji postavljenog na osnovu NCEP-ATP III kriterijuma (intrahospitalno nedelju dana nakon akutnog infarkta miokada) bila je 65%.

6. Bolesnici sa metaboličkim sindromom imali su lošiji metaboličko–inflamatorni profil (više vrednosti hs-CRP i HOMA indeksa, niže vrednosti HDL holesterola, niže vrednosti adiponekitna na prijemu, povišene vrednosti triglicerida, niže vrednosti Apo A1, a više vrednosti Apo B), više vrednosti markera srčanog popuštanja (NT-proBNP prePKI i sedmog dana nakon pPKI) i smanjenu RKP.

7. Bolesnici sa insulinskom rezistencijom definisanom na osnovu HOMA indeksa sedmog dana nakon pPKI imali su značajno nižu RKP u odnosu na bolesnike bez insulinske rezistencije (1.96 ± 0.39 vs 2.15 ± 0.45 , $p=0.028$).

8. Analiza dinamike promena koncentracija *oxLDL*, markera oksidativnog stresa, u plazmi pokazala je da su najviše vrednosti bile na prijemu, pre pPKI, potom su se postepeno smanjivale do sedmog dana. Ovakav trend promena registrovan je i kod osoba sa očuvanom i sa smanjenom RKP. Osobe sa smanjenom RKP su u svakom ispitivanom uzorku imale statistički značajno više vrednosti *oxLDL*.

9. Analiza dinamike promena koncentracije *hs-CRP* kao markera sistemske inflamacije, pokazala je najniže vrednosti pre pPKI, porast na maksimalne vrednosti drugog dana i smanjenje koncentracije sedmog dana na vrednosti više od početnih. Ovakav trend promena registrovan je i kod osoba sa očuvanom i sa smanjenom RKP. Osobe sa smanjenom RKP su u svakom ispitivanom uzorku imale statistički značajno više vrednosti hs-CRP.

10. Analiza dinamike promena koncentracije *adiponektina* u plazmi kao markera antiinflamatornih procesa, pokazala je najviše vrednosti pre pPKI, pad na najniže vrednosti drugog dana i porast koncentracije sedmog dana na vrednosti niže od početnih. Ovakav trend promena registrovan je i kod osoba sa očuvanom i sa smanjenom RKP. Osobe sa smanjenom RKP su u svakom ispitivanom uzorku imale statistički značajno niže vrednosti hsCRP.

11. Od analiziranih *kliničkih parametara*, univarijantni prediktori smanjene RKP bili su lošija Killip klasa na prijemu, prisustvo dijabetes melitusa, prisustvo metaboličkog sindroma, veća rezidualna elevacija ST segmenta i niža ejekciona frakcija leve komore.

12. Od *periproceduralnih* parametara univarijantni prediktori rezerve koronarnog protoka bili su fenomen usporenog protoka ili odsustva protoka (*eng. slow flow/ no reflow*) neposredno nakon pPKI i rezidualna elevacija ST-segmenta na postproceduralnom EKG zapisu, jednaka ili veća od 2 mm.

13. U multivarijantnoj analizi kliničkih i periproceduralnih prediktora smanjene RKP nezavisni prediktori su bili prisustvo metaboličkog sindroma i niska ejekciona frakcija leve komore.

14. Od analiziranih *metaboličkih parametara* univarijantni prediktori smanjene RKP infarktne arterije bili su povišene koncentracije glikemije na prijemu, drugog i sedmog dana nakon pPKI, povišene koncentracije HbA1c, niža koncentracija Apo A1 drugog i sedmog dana i niži HDL holesterola sedmog dana posle pPKI.

15. Od analiziranih *parametara oksidativnog stresa, inflamatornih i antiinflamatornih parametara* univarijantni prediktori smanjene RKP infarktne arterije bili su više koncentracija oxLDL na prijemu, drugog i sedmog dana, povišene koncentracije hs-CRP drugog dana, kao i niže koncentracije adiponektina na prijemu, drugog i sedmog dana posle pPKI.

16. Od ostalih analiziranih biohemijskih parametara značajni univarijarni prediktori smanjene RKP bili su povišene vrednosti NT-proBNPa drugog i sedmog dana nakon pPKI, maksimalna vrednost mioglobina, povišene vrednosti kreatinina i snižena jačina glomerulske filtracije pre pPKI, kao i povišene vrednosti uree pre pPKI, drugog i sedmog dana nakon pPKI.

17. U multivarijantnoj analizi u kojoj su bili uključeni svi značajni univarijantni *biohemijski prediktori*, kao nezavisni prediktor smanjene RKP bila je povišena koncentracija NT-proBNP sedmog dana nakon pPKI.

18. U multivarijantnoj analizi koja je uključivala značajne univarijantne *metaboličko-inflamatorne prediktore* rezerve koronarnog protoka infarktne arterije kao i prisustvo metaboličkog sindroma, nezavisni prediktori smanjene RKP su bili nizak adiponektin drugog dana, povišena glikemija drugog dana, više vrednosti HbA1c i povišene vrednosti hs-CRP sedmog dana nakon pPKI.

19. U sveobuhvatnoj multivarijantnoj analizi koja je obuhvatila sve značajne univarijantne prediktore snižene RKP, uključujući kliničke, proceduralne i metaboličko-inflamatorne prediktore, nezavisni prediktor snižene RKP bila je povišena koncentracija NT-pro BNP sedmog dana.

20. U multivarijantnom modelu predikcije snižene RKP izgradjenom na značajnim univarijantnim prediktorima dostupnim *na prijemu ili neposredno posle pPKI*, nezavisni prediktori bili su visoke koncentracije oxLDL i niske koncentracije adiponektina pre PKI.

21. Očuvana RKP infarktne arterije nakon pPKI bila je povezana je sa očuvanom vijabilnošću miokarda infarktne zone, boljom sistolnom funkcijom (višim vrednostima EFLK i nižim WMSI) i boljom dijastolnom funkcijom leve komore. Od analiziranih parametara dijastolne funkcije leve komore sa RKP najbolje je korelisao odnos E/e' .

U celini,

na osnovu izvršenihi ispitivanja, dobijenih rezultata i izvedenih zaključaka nakon detaljne analize i statističke obrade može se zaključiti sledeće:

Očuvanost i oporavak koronarne mikrocirkulacije nakon pPKI je multifaktorijalna i pod uticajem brojnih kliničkih, proceduralnih i metaboličko-inflamatornih faktora.

Rezultati ove teze ukazuju posebno na veliki značaj hemodinamskog stresa (naprezanja miokarda) leve komore, a od metaboličko-inflamatornih parametara na značaj niskog adiponektina, loše glikoregulacije i povišene inflamacije u prvoj nedelji nakon pPKI kao prediktora lošeg oporavka koronarne mikrocirkulacije.

Ovi prediktori oporavka mikrocirkulatorne funkcije su potencijalni terapijski ciljevi kako bi se postigli bolji efekti primene pPKI.

7. LITERATURA

1. Ford ES, Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu Rev Public Health* 2011;32:5-22.
2. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Recent trends in acute coronary heart disease--mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med* 1996;334(14):884-90.
3. McGovern PG, Jacobs DR Jr, Shahar E, Arnett DK, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation* 2001;104(1):19-24.
4. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356(23):2388-98.
5. Miller TD, Christian TF, Hopfenspirger MR, Hodge DO, Gersh BJ, Gibbons RJ. Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic 99mTc sestamibi imaging predicts subsequent mortality. *Circulation* 1995 ;92(3):334-41.
6. Prasad A, Stone GW, Aymong E, Zimetbaum PJ, McLaughlin M, Mehran R, Garcia E, Tchong JE, Cox DA, Grines CL, Gersh BJ; CADILLAC trial. Impact of ST-segment resolution after primary angioplasty on outcomes after myocardial infarction in elderly patients: an analysis from the CADILLAC trial. *Am Heart J* 2004;147(4):669-75.
7. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361(9351):13-20.
8. Lincoff AM1, Topol EJ. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993 Sep;88(3):1361-74.
9. Roe MT, Ohman EM, Maas AC, Christenson RH, Mahaffey KW, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Krucoff MW. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):9-18.
10. Bowers TR, O'Neill WW. Beyond TIMI III flow. *Circulation* 2000;101(20):2332-4.
11. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Suryapranata H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341:1413–19.
12. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94–104.
13. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733–42.

14. Eeckhout E and Kern J: The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729-39.
15. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85(5):1699-705.
16. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, Antoniucci D. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109(9):1121-6.
17. Brosh D, Assali AR, Mager A, Porter A, Hasdai D, Teplitsky I, Rechavia E, Fuchs S, Battler A, Kornowski R. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol* 2007;99(4):442-5.
18. Henriques JP, Zijlstra F, van 't Hof AW, de Boer MJ, Dambrink JH, Gosselink M, Hoorntje JC, Suryapranata H. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation* 2003;107(16):2115-9.
19. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E; TIMI Study Group. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;105(16):1909-13.
20. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Tchong JE, Cox DA, Stuckey T, Garcia E, Guagliumi G, Turco M, Josephson ME, Zimetbaum P; Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications trial. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(6):1215-23.
21. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Matsui H, Toki Y, Ito T, Hayakawa T. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(4):1202-9.
22. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Kandzari DE, Grines CL, Stone GW. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26(7):667-74.
23. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, Blumenthal RS, Lima JA. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(8):765-72.
24. Lerman A, Holmes DR, Herrmann J, Gersh BJ. Microcirculatory dysfunction in ST- ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both? *Eur Heart J* 2007;28(7):788-97.
25. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830-40.
26. Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J* 2012;33(22):2771-82.

27. Lupi A, Buffon A, Finocchiaro ML, Conti E, Maseri A, Crea F. Mechanisms of adenosine-induced epicardial coronary artery dilatation. *Eur Heart J* 1997;18(4):614-7.
28. Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circ Res* 1990;66(3):860-6.
29. Chilian WM. Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997;95(2):522-8.
30. Prasad A, Stone GW, Holmes DR, Gersh B. Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection: the "dark side" of reperfusion. *Circulation* 2009;120(21):2105-12.
31. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, Santoro L, Porto I, Cianflone D, Rebuzzi AG, Crea F. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalisation. *Heart* 2003;89(7):731-7.
32. Jennings Rb, Sommers Hm, Smyth Ga, Flack Ha, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 1960;70:68-78.
33. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007 13;357(11):1121-35.
34. Hori M, Inoue M, Kitakaze M, Koretsune Y, Iwai K, Tamai J, Ito H, Kitabatake A, Sato T, Kamada T. Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in microembolization. *Am J Physiol* 1986;250(3 Pt 2):H509-18.
35. Yip HK, Chen MC, Chang HW, Hang CL, Hsieh YK, Fang CY, Wu CJ. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. *Chest* 2002;122(4):1322-32.
36. Limbruno U, De Carlo M, Pistolesi S, Micheli A, Petronio AS, Camacci T, Fontanini G, Balbarini A, Mariani M, De Caterina R. Distal embolization during primary angioplasty: histopathologic features and predictability. *Am Heart J* 2005;150(1):102-8.
37. Ali A, Cox D, Dib N, Brodie B, Berman D, Gupta N, Browne K, Iwaoka R, Azrin M, Stapleton D, Setum C, Popma J; AIMI Investigators. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(2):244-52.
38. Dangas G, Stone GW, Weinberg MD, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Krucoff MW, Gibbons RJ, Lansky AJ, Mehran R; EMERALD Investigators. Contemporary outcomes of rescue percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: comparison with primary angioplasty and the role of distal protection devices (EMERALD trial). *Am Heart J* 2008;155(6):1090-6.
39. Young JJ, Cox DA, Stuckey T, Babb J, Turco M, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Prospective, multicenter study of thrombectomy in patients with acute myocardial infarction: the X-Tract AMI registry. *J Interv Cardiol* 2007;20(1):44-50.
40. Christakis NA, Allison PD. Mortality after the hospitalization of a spouse. *N Engl J Med* 2006;354(7):719-30.
41. Burzotta F, Crea F. Thrombus-aspiration: a victory in the war against no reflow. *Lancet* 2008;371(9628):1889-90.

42. Zierhut W, Zimmer HG. Triiodothyronine-induced changes in function, metabolism and weight of the rat heart: effects of alpha- and beta-adrenergic blockade. *Basic Res Cardiol* 1989;84(4):359-70.
43. Trantum-Jensen J, Janse MJ, Fiolet WT, Krieger WJ, D'Alnoncourt CN, Durrer D. Tissue osmolality, cell swelling, and reperfusion in acute regional myocardial ischemia in the isolated porcine heart. *Circ Res* 1981;49(2):364-81.
44. Vignali L, Talanas G, Saia F, et al. Genetic association between the 1976T_C polymorphism in the adenosine A2 receptor and angiographic no-reflow phenomenon (abstr). *Il giornale italiano di Cardiologia Invasiva* 2007;3 Suppl 1:109.
45. Zalewski J, Undas A, Godlewski J, Stepień E, Zmudka K. No-reflow phenomenon after acute myocardial infarction is associated with reduced clot permeability and susceptibility to lysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2258–65.
46. Collet JP, Montalescot G. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2005;2(3):136-43.
47. Golino P, Maroko PR, Carew TE. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion. *Circulation* 1987;75(1):292-8.
48. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, Kuroda T, Tanaka K, Masuyama T, Hori M, Fujii K. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1–7.
49. Niccoli G, Lanza GA, Spaziani C, Altamura L, Romagnoli E, Leone AM, Fusco B, Trani C, Burzotta F, Mazzari MA, Mongiardo R, Biasucci LM, Rebuffi AG, Crea F. Baseline systemic inflammatory status and no-reflow phenomenon after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2007;117:306 –11.
50. Hoffmann R, Suliman H, Haager P, Christott P, Lepper W, Radke PW, Ortlepp J, Blindt R, Hanrath P, Weber C. Association of C-reactive protein and myocardial perfusion in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2006;186:177– 83.
51. Karila-Cohen D, Czitrom D, Brochet E, Faraggi M, Seknadji P, Himbert D, Juliard JM, Assayag P, Steg PG. Decreased no-reflow in patients with anterior myocardial infarction and pre-infarction angina. *Eur Heart J* 1999;20:1724 –30.
52. Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, Becker LC, Melin JA. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *et al Circulation*. 1998;98(10):1006-14
53. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(4):281-92.
54. Saraste M, Koskenvuo J, Knuuti J, Toikka J, Laine H, Niemi P, Sakuma H, Hartiala J. Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography. *Clin. Physiol* 2001;21(1):114-22.
55. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Bina A, Iliceto S. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler. *Circulation*. 1999 Feb 16;99(6):771-8.

56. Caiati C, Zedda N, Montaldo C, Montisci R, Iliceto S. Contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler with adenosine: a noninvasive, rapid and effective method for coronary flow reserve assessment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(1):122-30.
57. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Montisci R, Ruscazio M, Lai G, Cadeddu M, Meloni L, Iliceto S. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):1193-200.
58. Paweł Petkow Dimitrow. Transthoracic Doppler echocardiography – noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. *Cardiovasc Ultrasound*. 2003;1:4.
59. Bache RJ. Vasodilator reserve: a functional assessment of coronary health. *Circulation* 1998;98:1257-60.
60. Rigo F, Varga Z, Di Pede F, Grassi G, Turiano G, Zuin G, Coli U, Raviele A, Picano E.. Early assessment of coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography predicts late remodeling in reperfused anterior myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(7):750-5.
61. Montisci R, Chen L, Ruscazio M, Colonna P, Cadeddu C, Caiati C, Montisci M, Meloni L, Iliceto S.. Non-invasive coronary flow reserve is correlated with microvascular integrity and myocardial viability after primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Heart* 2006;92:1113-8.
62. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, Ueda Y, Morioka S. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(5):1251-9.
63. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, Morioka S. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998;97(16):1557-62.
64. Daimon M, Watanabe H, Yamagishi H, Muro T, Akioka K, Hirata K, Takeuchi K, Yoshikawa J. Physiologic assessment of coronary artery stenosis by coronary flow reserve measurements with transthoracic Doppler echocardiography: comparison with exercise thallium-201 single piston emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(5):1310-5.
65. Gould KL. Does coronary flow trump coronary anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 ;2(8):1009-23.
66. Ueno Y, Nakamura Y, Kinoshita M, Fujita T, Sakamoto T, Okamura H. Can coronary flow velocity reserve determined by transthoracic Doppler echocardiography predict the recovery of regional left ventricular function in patients with acute myocardial infarction? *Heart* 2002;88(2):137-41.
67. Meimoun P, Malaquin D, Benali T, Boulanger J, Zemir H, Sayah S, Luyckx-Bore A, Doutrelan L, Tribouilloy C. Non-invasive coronary flow reserve after successful primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction is an independent predictor of left ventricular recovery and in-hospital cardiac events. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(9):1071-9.

68. Meimoun P, Boulanger J, Luyckx-Bore A, Zemir H, Elmkies F, Malaquin D, Doutrelan L, Tribouilloy C. Non-invasive coronary flow reserve after successful primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction is an independent predictor of left ventricular adverse remodeling. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(8):711-8.
69. Yamamuro A, Akasaka T, Tamita K, Yamabe K, Katayama M, Takagi T, Morioka S. Coronary flow velocity pattern immediately after percutaneous coronary intervention as a predictor of complications and in-hospital survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;106(24):3051-6.
70. Wilkin TJ, Voss LD. Metabolic syndrome: Maladaptation to a modern world. *J R Soc Med* 2000;97(11):511-520
71. M, Steg PG, Ravisy J, Laurent Y et al. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1192-8.
72. Vega GL. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001;142:1108-1116
73. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Gemma L, Santi L, Bonadonna RC, Muggeo M. The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 2004;21(1):52-8.
74. Tok D, Çağlı K, Kadife I, Turak O, Özcan F, Başar FN, Gölbaşı Z, Aydoğdu S. Impaired coronary flow reserve is associated with increased echocardiographic epicardial fat thickness in metabolic syndrome patients. *Coron Artery Dis* 2013;24(3):191-5.
75. Pirat B, Bozbas H, Simsek V, Yildirim A, Sade LE, Gursoy Y, Altin C, Atar I, Muderrisoglu H. Impaired coronary flow reserve in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2008;201(1):112-6.
76. Uchida Y, Ichimiya S, Ishii H, Kanashiro M, Watanabe J, Yoshikawa D, Takeshita K, Sakai S, Amano T, Matsubara T, Murohara T. Impact of metabolic syndrome on various aspects of microcirculation and major adverse cardiac events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ J*. 2012;76(8):1972-9.
77. Tartan Z, Ozer N, Uyarel H, Akgul O, Gul M, Cetin M, Kasikcioglu H, Cam N. Metabolic syndrome is a predictor for an ECG sign of no-reflow after primary PCI in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18(6):441-7.
78. Lee MG, Jeong MH, Ahn Y, Chae SC, Hur SH, Hong TJ, Kim YJ, Seong IW, Chae JK, Rhew JY, Chae IH, Cho MC, Bae JH, Rha SW, Kim CJ, Choi D, Jang YS, Yoon J, Chung WS, Cho JG, Seung KB, Park SJ. Impact of the metabolic syndrome on the clinical outcome of patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *J Korean Med Sci* 2010;25(10):1456-61.
79. Ekmekci A, Gungor B, Uluganyan M, Kazim Serhan Ozcan, Bozbay M, Cicek G, Zencirci A, Ertas G, Oz D, Betül Erer H, Sayar N and Eren M. Presence of metabolic syndrome is not an independent predictor of in-hospital adverse events in patients with ST elevation myocardial infarction that underwent primary percutaneous coronary intervention. *Endocrinol Metab Syndr* 2013;2:2.

80. Lin HF, Boden-Albala B, Juo SH, Park N, Rundek T, Sacco RL. Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. *Diabetologia*. 2005;48(10):2006-12.
81. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP: National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;110:1251-7.
82. Kahn, S.E. The relative contribution of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes *Diabetologia* 2003;46:319.
83. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002;25:1177-84.
84. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Cacciatori V, Santi L, Targher G, Bonadonna R, Muggero M: HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complication Study. *Diabetes Care* 2002;25:1135-41.
85. Albert KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
86. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group For the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-443.
87. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
88. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059-62.
89. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-28.
90. Alberti KG, Zimmet P, Shaw: Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
91. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26:575-81.
92. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
93. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
94. Anand SS, Razak F, Davis AD, Jacobs R, Vuksan V, Teo K, Yusuf S. Social disadvantage and cardiovascular disease: development of an index and analysis of age, sex, and ethnicity effects. *Int J Epidemiol*. 2006;35(5):1239-45.
95. Jusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Vangai PJr, Razak F, Sharma AM, Anand SS;

- INTERHEART Study Investigation. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366(9497):1640-9.
96. Cook S, Weitzman M, Aninger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of Metabolic syndrome phenotype in adolescents: Findings from the Third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;57:821-7.
 97. Retnakaran R, Ziman B, Connelly PW, Harriss SB, Hanley AJ. Nontraditional cardiovascular risk factor in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr* 2004;148: 176-82.
 98. Reaven GM. Insulin resistance, and its consequences. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, (editors) *Diabetes Mellitus: A fundamental and clinical text*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004, p. 899-915.
 99. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90(5A):3G-10G.
 100. Cerriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:816-23.
 101. Robins SJ, Lyass A, Zachariah JP, Massaro JM, Vasan RS. Insulin resistance and the relationship of a dyslipidemia to coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1208–14.
 102. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna RC, Muggeo M. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population: the Bruneck study. *Diabetes Care* 2007;30:318–24.
 103. Arnold SV, Lipska KJ, Li Y, Goyal A, Maddox TM, McGuire DK, Spertus JA, Kosiborod M. The reliability and prognosis of in-hospital diagnosis of metabolic syndrome in the setting of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(8):704-8.
 104. Wensley I, Salaveria K, Bulmer AC, Donner DG, du Toit EF. Myocardial structure, function and ischaemic tolerance in a rodent model of obesity with insulin resistance. *Exp Physiol* 2013;98(11):1552-64.
 105. Bøhmer E, Seljeflot I, Arnesen H, Hoffmann P, Abdelnoor M, Halvorsen S. The association between metabolic syndrome and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70(4):287-93.
 106. Kranjcec D, Altabas V: Metabolic syndrome influencing infarct size and heart failure in patients with acute coronary syndrome: does gender matter? *Endocr J* 2012;59(12):1065-76.
 107. Clavijo LC, Pinto TL, Kuchulakanti PK, Torguson R, Chu WW, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Pichard AD, Waksman R. Metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction is associated with increased infarct size and in-hospital complications. *Cardiovasc Revasc Med* 2006;7(1):7-11.
 108. Reddy KJ, Singh M, Bangit JR, Batsell RR. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an updated review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010;11:633–47.
 109. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Madsbad S. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(21):2112-9.

110. Karrowni W, Li Y, Jones PG, Cresci S, Abdallah MS, Lanfear DE, Maddox TM, McGuire DK, Spertus JA, Horwitz PA. Insulin resistance is associated with significant clinical atherosclerosis in nondiabetic patients with acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2013;33(9):2245-51.
111. Cadeddu C, Nocco S, Piano D, Deidda M, Cossu E, Baroni MG, Mercurio G. Early impairment of contractility reserve in patients with insulin resistance in comparison with healthy subjects. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12(1):66.
112. Uetani T, Amano T, Harada K, Kitagawa K, Kunimura A, Shimbo Y, Harada K, Yoshida T, Kato B, Kato M, Marui N, Nanki M, Hotta N, Ishii H, Matsubara T, Murohara T. Impact of insulin resistance on post-procedural myocardial injury and clinical outcomes in patients who underwent elective coronary interventions with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(11):1159-67.
113. Lazzeri C, Valente S, Chiostri M, Picariello C, Gensini GF. Correlates of acute insulin resistance in the early phase of non-diabetic ST-elevation myocardial infarction. *Diab Vasc Dis Res* 2011;8(1):35-42.
114. Lazzeri C, Sori A, Chiostri M, Gensini GF, Valente S. Prognostic role of insulin resistance as assessed by homeostatic model assessment index in the acute phase of myocardial infarction in nondiabetic patients submitted to percutaneous coronary intervention. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26(10):856-62.
115. Lazzeri C, Valente S, Chiostri M, Attanà P, Mattesini A, Gensini GF. Acute Insulin Resistance Assessed by the Homeostatic Model Assessment in Acute Coronary Syndromes Without Previously Known Diabetes. *Angiology* 2013; [Epub ahead of print].
116. Sanjuan R, Blasco ML, Huerta R, Palacios L, Carratala A, Nunyez J, Sanchis J. Insulin resistance and short-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2014;172(2):e269-70.
117. Nishio K, Shigemitsu M, Kusuyama T, Fukui T, Kawamura K, Itoh S, Konno N, Katagiri T. Insulin resistance in nondiabetic patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med* 2006;7(2):54-60.
118. Lazzeri C, Valente S, Chiostri M, Attanà P, Picariello C, Gensini GF. The glucose dysmetabolism in the acute phase of non-diabetic ST-elevation myocardial infarction: from insulin resistance to hyperglycemia. *Acta Diabetol* 2013;50(3):293-300.
119. Zarich WS and Nesto RW. Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation* 2007;115(18):e436-9.
120. Meier JJ, Deifuss S, Klamann A, Launhardt V, Schmiegel WH, Nauck MA. Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarct size and survival in patients with and without type 2 diabetes: the langendreer myocardial infarction and blood glucose in diabetic patients assessment (LAMBDA). *Diabetes Care* 2005;28(10):2551-3.
121. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Kimura K, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H. Japanese acute coronary syndrome study investigators: acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J* 2005;150(4):814-20.
122. Cruz-Gonzalez I, Chia S, Raffel OC, Sanchez-Ledesma M, Senatore F, Wackers FJ, Nathan DM, Jang IK. Hyperglycemia on admission predicts larger infarct size in patients undergoing

- percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88(1):97–102.
123. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, Umemura T, Nakamura S, Yoshida M. Impact of acute hyperglycemia on left ventricular function after reperfusion therapy in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;146(4):674-8.
 124. García RG, Rincón MY, Arenas WD, Silva SY, Reyes LM, Ruiz SL, Ramirez F, Camacho PA, Luengas C, Saaibi JF, Balestrini S, Morillo C, López-Jaramillo P. Hyperinsulinemia is a predictor of new cardiovascular events in Colombina patients with a first myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2011;148(1):85-90.
 125. Kragelund C, Snorgaard O, Køber L, Bengtsson B, Ottesen M, Højberg S, Olesen C, Kjaergaard JJ, Carlsen J, Torp-Petersen C; TRACE Study Group. Hyperinsulinaemia is associated with increased long-term mortality following acute myocardial infarction in non-diabetic patients. *European Heart Journal* 2004;25(21):1891–7.
 126. Panza-Nduli J, Coulic V, Willems D, Devriendt J, Gottignies P, Staroukine M, De Bels D. Influence of blood insulin measurement in acute coronary syndrome. *Crit Pathw Cardiol* 2011;10(4):185-8.
 127. Trifunovic D, Stankovic S, Sobic-Saranovic D, Marinkovic J, Petrovic M, Orlic D, Beleslin B, Banovic M, Vujisic-Tesic B, Petrovic M, Nedeljkovic I, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Tesic M, Djukanovic N, Petrovic O, Vasovic O, Nestorovic E, Kostic J, Ristic A, Ostojic M. Acute insulin resistance in ST-segment elevation myocardial infarction in non-diabetic patients is associated with incomplete myocardial reperfusion and impaired coronary microcirculatory function 2014;13:73.
 128. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91:7A–11A.
 129. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373–6.
 130. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation* 2006;113:1708–14.
 131. Stankovic S, Asanin M, Trifunovic D, Majkic-Singh N, Ignjatovic S, Mrdovic I, Matic D, Savic L, Marinkovic J, Ostojic M, Vasiljevic Z. Time-dependent changes of myeloperoxidase in relation to in-hospital mortality in patients with the first anterior ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Clin Biochem* 2012 May;45(7-8):547-51.
 132. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, Hafner G, Tiret L, Smieja M, Cambien F, Meyer J, Lackner KJ. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2003;349:1605–13.
 133. Blankenberg S, Yusuf S. The inflammatory hypothesis: any progress in risk stratification and therapeutic targets? *Circulation* 2006;114:1557–60.
 134. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572–5.

135. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98:1842–7.
136. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, Laaksonen R. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001;358:2127–8.
137. Tsimikas S, Glass C, Steinberg D. Lipoproteins, lipoprotein oxidation and atherogenesis. In: Chien KR, editor. *Molecular basis of cardiovascular disease: A companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2004; pp. 385–413.
138. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature Reviews Immunology* 2013;13:709–21.
139. Imazu M1, Ono K, Tadehara F, Kajiwara K, Yamamoto H, Sumii K, Tasaki N, Oiwa J, Shimohara Y, Gomyo Y, Itabe H. Plasma levels of oxidized low density lipoprotein are associated with stable angina pectoris and modalities of acute coronary syndrome. *Int Heart J*. 2008;49(5):515-24
140. Holvoet P, Lee DH, Steffes M, Gross M, Jacobs DR. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome. *JAMA* 2008;299(19):2287-93
141. Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation* 2005;112(5):651-7.
142. Raitakari OT, Pitkanen OP, Lehtimäki T, Lahdenpera S et al. In vivo low density lipoprotein oxidation relates to coronary reactivity in young men. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(1):97-102.
143. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, Laurent Y, Janin-Manificat L, L'Huillier I, Beer JC, Oudot A, Rioufol G, Makki H, Farnier M, Rochette L, Vergès B, Cottin Y; Observatoire des Infarctus de Côte-d'Or Survey Working Group. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1192-8.
144. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43
145. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2129–38.
146. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9709):132-40
147. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836–43.
148. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101:1767–72.
149. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106:506–12.

150. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101(18):2149-53.
151. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, Boerwinkle E. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96(12):4219-25.
152. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 1998; 351: 88–92.
153. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001;103: 491–5.
154. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336(14):973-9.
155. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*. 1997; 349: 462–6.
156. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144(6):537-47.
157. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(6):1121-7.
158. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98(8):731-3.
159. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321(7255):199-204.
160. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99(2):237-42.
161. Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I, Ares MP, Banfi C, Calara F, Hamsten A, Eriksson P, Nilsson J. 4. Very low-density lipoprotein activates nuclear factor- κ B in endothelial cells. *Circ Res* 1999;84(9):1085-94.
162. Mackness M, Mackness B, Durrington PN, Fogelman AM, Berliner J, Lusis AJ, Navab M, Shih D, Fonarow GC. Paraoxonase and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1998;9(4):319-24.
163. Berliner JI, Leitinger N, Watson A, Huber J, Fogelman A, Navab M. Oxidized lipids in atherogenesis: formation, destruction and action. *Thromb Haemost* 1997;78(1):195-9.

164. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9: 471–4.
165. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998;9: 441–8.
166. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(9):3893-7.
167. Hazen SL, Hsu FF, Gaut JP, Crowley JR, Heinecke JW. Modification of proteins and lipids by myeloperoxidase. *Methods Enzymol* 1999;300:88-105.
168. Sugiyama S1, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol* 2001;158(3):879-91.
169. Schmidt AM1, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999;84(5):489-97.
170. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48:1–9.
171. Lazzeri C1, Valente S, Chiostrì M, Picariello C, Gensini GF. Acute glucose dysmetabolism in the elderly with ST elevation myocardial infarction submitted to mechanical revascularization. *Int J Cardiol* 2012;155(1):66-9.
172. Lazzeri C, Chiostrì M, Sori A, Valente S, Gensini GF. Postprocedural hyperglycemia in ST elevation myocardial infarction submitted to percutaneous coronary intervention: a prognostic indicator and a marker of metabolic derangement. *Cardiovasc Med.* 2010 (1):7-13.
173. Yudkin JS1, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(4):972-8.
174. Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassègue B, Alexander RW. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle. New concepts. *Hypertension* 1997;29(1 Pt 2): 366–73.
175. Kranzhöfer R1, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kübler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(7):1623-9.
176. Hernandez-Presa M, Bustos C, Ortego M. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor- κ B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation.* 1997; 95: 1532–41.
177. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, Laursen JB, Hammes CP, Alexander RW, Harrison DG, Medford RM. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: A potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation* 1999;100(11):1223-9.
178. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009;30:1837–43.

179. Dhawan SS, Corban MT, Nanjundappa RA, Eshtehardi P, McDaniel MC, Kwarteng CA, Samady H. Coronary microvascular dysfunction is associated with higher frequency of thin-cap fibroatheroma. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):384-8.
180. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol Img* 2013;6:660-7.
181. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011;162:597-605.
182. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT). *J Thromb Haemost* 2009;7 (1):332-9.
183. Frangogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circ Res* 2012;110(1):159-73.
184. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
185. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72.
- 185a. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
186. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L.. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1997;96:4204-10.
187. Rebuffi AG , Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, Grillo RL, Cianflone D, Biasucci LM, Maseri A.. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:715-9.
188. Biasucci LM , Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda G, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-60.
189. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:358-62.
190. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE investigators. Chimeric C7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard Treatment Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35: 1535-42.
191. Biasucci LM, Liuzzo G, Colizzi C, Rizzello V. Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease. *Ital Heart J* 2001;2:164-71.
192. Cianflone D, Ciccirillo F, Buffon A, Trani C, Scabbia EV, Finocchiaro ML, Crea F. Comparison of coronary angiographic narrowing in stable angina pectoris, unstable angina pectoris, and in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;76:215-9.

193. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: a review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983;3:187–98.
194. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuzzi AG, Gallimore JR, Caligiuri G, Lanza GA, Quaranta G, Monaco C, Pepys MB, Maseri A. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation* 1996;94:2373–80.
195. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein and atherothrombosis. *Ital Heart J* 2001;2:196–9.
196. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;1:653–57.
197. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2094–9.
198. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(10):2348-54
199. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165–8.
200. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194–7.
201. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103(21):2531-4.
202. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(1):29-33.
203. Date H, Imamura T, Ideguchi T, Kawagoe J, Sumi T, Masuyama H, Onitsuka H, Ishikawa T, Nagoshi T, Eto T. Adiponectin produced in coronary circulation regulates coronary flow reserve in nondiabetic patients with angiographically normal coronary arteries. *Clin Cardiol* 2006;29(5):211-4.
204. Aristeidis G, Vaiopoulos, Kyriakoula Marinou, Constantinos Christodoulides, Michael Koutsilieris. The role of adiponectin in human vascular physiology. *International Journal of Cardiology* 2012;(155)2:188-93.
205. Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2010;86(2):131-41.
206. Toth P. Adiponectin and high-density lipoprotein: a metabolic association through thick and thin. *European Heart Journal* 2005;26:1579-89.
207. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M. An adipocyte derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm. Metab. Res* 2000; 32:47-50.
208. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102(11):1296-301.

209. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y. Adipocyte derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002; 105, 2893-8.
210. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 200;50(9):2094-9.
211. Hotta K1, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(6):1595-9.
212. Stefan, N., Vozarova, B., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Weyer, C., Lindsay, R.S. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51:1884-8.
213. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360(9326):57-8
214. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8(7):731-7.
215. 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; Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(1):85-9.
216. Iwashima, Y., Katsuya, T., Ishikawa, K., Ouchi, N., Ohishi, M., Sugimoto, K. et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43, 1318-23.
217. Ouchi, N., Ohishi, M., Kihara, S., Funahashi, T., Nakamura, T., Nagaretani, H. et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42:231-4.
218. 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;49(2):210-20.
219. Liao Y, Takashima S, Maeda N, Ouchi N, Komamura K, Shimomura I, Hori M, Matsuzawa Y, Funahashi T, Kitakaze M. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. *Cardiovasc Res* 2005;67(4):705-13.
220. Ai M, Otokozawa S, Asztalos BF, White CC, Cupples LA, Nakajima K, Lamon-Fava S, Wilson PW, Matsuzawa Y, Schaefer EJ. Adiponectin: an independent risk factor for coronary heart disease in men in the Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 2011;217:543-8.

221. Marso SP, Mehta SK, Frutkin A, House JA, McCrary JR, Kulkarni KR. Low adiponectin levels are associated with atherogenic dyslipidemia and lipid-rich plaque in non-diabetic coronary arteries. *Diabetes Care* 2008;31:989-4.
222. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291:1730-7.
223. Eroglu S, Sade LE, Bozbas H, Haberal A, Ozbicer S, Demir O, Muderrisoglu H. Association of serum adiponectin levels and coronary flow reserve in women with normal coronary angiography. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16(3):290-6.
224. Sade LE, Eroglu S, Bozbaş H, Ozbiçer S, Hayran M, Haberal A, Müderrisoğlu H. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):580-5
225. Springer J, Anker SD, Doehner W. Adiponectin resistance in heart failure and the emerging pattern of metabolic failure in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010 Mar;3(2):181-2.
226. Van Berendoncks AM, Garnier A, Beckers P, Hoymans VY, Possemiers N, Fortin D, Martinet W, Van Hoof V, Vrints CJ, Ventura-Clapier R, Conraads VM. Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;3(2):185-94.
227. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, Hildebrandt P. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;112(12):1756-62.
228. Karas MG, Benkeser D, Arnold AM, Bartz TM, Djousse L, Mukamal KJ, Ix JH, Ziemann SJ, Siscovick DS, Tracy RP, Mantzoros CS, Gottdiener JS, deFilippi CR, Kizer JR. Relations of plasma total and high-molecular-weight adiponectin to new-onset heart failure in adults ≥ 65 years of age (from the Cardiovascular Health study). *Am J Cardiol* 2014;113(2):328-34.
229. Araújo JP, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Adiponectin is increased in cardiac cachexia irrespective of body mass index. *Eur J Heart Fail* 2009;11(6):567-72.
230. Ohara T, Hashimura K, Asakura M, Ogai A, Amaki M, Hasegawa T, Kanzaki H, Sonoda M, Nishizawa H, Funahashi T, Kitakaze M. Dynamic changes in plasma total and high molecular weight adiponectin levels in acute heart failure. *J Cardiol* 2011;58(2):181-90.
231. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103, 1057-63.
232. 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):1096-103.
233. Kondo K¹, Shibata R, Unno K, Shimano M, Ishii M, Kito T, 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):166-73.

234. Piestrzeniewicz K, Luczak K, Maciejewski M, Drozd J. Low adiponectin blood concentration predicts left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J* 2010;17(1):49-56.
235. 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 Jun 15;101(12):1712-5.
236. Kojima S, Funahashi T, Otsuka F, Maruyoshi H, Yamashita T, Kajiwara I, Shimomura H, Miyao Y, Fujimoto K, Sugiyama S, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H. Future adverse cardiac events can be predicted by persistently low plasma adiponectin concentrations in men and marked reductions of adiponectin in women after acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2007;194(1):204-13.
237. Lindberg S, Pedersen SH, Møgelvang R, Bjerre M, Frystyk J, Flyvbjerg A, Galatius S, Jensen JS. Usefulness of adiponectin as a predictor of all cause mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;109(4):492-6.
238. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, Pinsky DJ, Marmur JD. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J* 2006;27(19):2300-9.
239. Schnabel R, Messow CM, Lubos E, Espinola-Klein C, Rupperecht HJ, Bickel C, Sinning C, Tzikas S, Keller T, Genth-Zotz S, Lackner KJ, Münzel TF, Blankenberg S. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J.* 2008;29(5):649-57.
240. Teoh H, Strauss MH, Szmítko PE, Verma S. Adiponectin and myocardial infarction: A paradox or a paradigm? *Eur Heart J* 2006;27(19):2266-8.
241. Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, Miyamoto S, Soejima H, Hokamaki J, Kajiwara I, Sugiyama S, Yoshimura M, Fujimoto K, Miyao Y, Suefuji H, Kitagawa A, Ouchi N, Kihara S, Matsuzawa Y, Ogawa H. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart.* 2003;89(6):667-9.
242. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömqstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
243. Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, Dodge HT, Gore J, Van Natta P, Passamani ER, Williams DO, Zaret B. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial. *Circulation* 1987;75(4):817-29.
244. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76(1):142-54.

245. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Org., 2006.
246. Abbreviated Report of a WHO consultation. Use of glyated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus . 14 January 2011
247. Buller CE, Fu Y, Mahaffey KW, Todaro TG, Adams P, Westerhout CM, White HD, van 't Hof AW, Van de Werf FJ, Wagner GS, Granger CB, Armstrong PW. ST-segment recovery and outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) trial. *Circulation* 2008;118(13):1335-46.
248. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.
249. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9(4):415-37.
250. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(2):165-93.
251. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10(2):169-78.
252. Djordjevic-Dikic A, Beleslin B, Stepanovic J, et al. Prediction of myocardial functional recovery by noninvasive evaluation of basal and hyperemic coronary flow in patients with previous myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(5):573-81.
253. Bache RJ. Vasodilator reserve: a functional assessment of coronary health. *Circulation* 1998;98:1257-60.
254. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek , JW, Van Lente F, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: Using , standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006, 145:247–254
255. Fearon WF, Low AF, Yong AS, McGeoch R, Berry C, Shah MG, Ho MY, Kim HS, Loh JP, Oldroyd KG. Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2013;127(24):2436-41.
256. Lerman A, Holmes DR, Herrmann J, Gersh BJ. Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both? *Eur Heart J* 2007;28(7):788-97.
257. Meimoun P, Tribouilloy C. Non-invasive assessment of coronary flow and coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography: a magic tool for the real world. *Eur J Echocardiogr* 2008;9(4):449-57.

258. Løgstrup BB, Høfsten DE, Christophersen TB, Møller JE, Bøtker HE, Pellikka PA, Egstrup K. Association between coronary flow reserve, left ventricular systolic function, and myocardial viability in acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(8):665-70.
259. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Platonov PG, Hedblad B, Engström G, Wang TJ, Melander O. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(21):1712-9.
260. Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, Behrendt D, Wainstein RV, Ohno-Machado L, Kirshenbaum JM, Rogers CD, Popma JJ, Piana R. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145(1):42-6.
261. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002;105(5):656-62.
262. Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008 ;117(24):3152-6.
263. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, Stone GW, Brodie B, Boura J, O'Neill W, Grines CL; Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (10): 1739-46.
264. Chugh SK, Koppel J, Scott M, Shewchuk L, Goodhart D, Bonan R, Tardif JC, Worthley SG, DiMario C, Curtis MJ, Meredith IT, Anderson TJ. Coronary flow velocity reserve does not correlate with TIMI frame count in patients undergoing non-emergency percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(4):778-82.
265. Manginas A, Gatzov P, Chasikidis C, Voudris V, Pavlides G, Cokkinos DV. Estimation of coronary flow reserve using the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) frame count method. *Am J Cardiol*. 1999 Jun 1;83(11):1562-5, A7.
266. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De Raedt H, Vrints CJ. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation* 1999 ;99(15):1972-7.
267. Nijveldt R, van der Vleuten PA, Hirsch A, Beek AM, Tio RA, Tijssen JG, Piek JJ, van Rossum AC, Zijlstra F. Early electrocardiographic findings and MR imaging-verified microvascular injury and myocardial infarct size. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2(10):1187-94.
268. Laskey WK¹, Yoon S, Calzada N, Ricciardi MJ. Concordant improvements in coronary flow reserve and ST-segment resolution during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a benefit of postconditioning. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72(2):212-20.
269. Iwakura K, Ito H, Kawano S, Shintani Y, Yamamoto K, Kato A, Ikushima M, Tanaka K, Kitakaze M, Hori M, Higashino Y, Fujii K. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(2):472-7.

270. Neishi Y, Akasaka T, Tsukiji M, Kume T, Wada N, Watanabe N, Kawamoto T, Kaji S, Yoshida K. Reduced coronary flow reserve in patients with congestive heart failure assessed by transthoracic Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 ;18(1):15-9.
271. Won KB, Kim BK, Chang HJ, Shin DH, Kim JS, Ko YG, Choi D, Ha JW, Hong MK, Jang Y. Metabolic syndrome does not impact long-term survival in patients with acute myocardial infarction after successful percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83(5):713-20.
272. Yazici HU, Poyraz F, Turfan M, Sen N, Tavit Y, Tulmac M, Vatankulu MA, Aygül N, Ozdoğru I, Abaci A. The prevalence of the metabolic syndrome and its impact on the left ventricular systolic function in the patients with non-diabetic first ST elevation myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012 ;16(1):90-5.
273. Di Carli MF, Charytan D, McMahon GT, Ganz P, Dorbala S, Schelbert HR. Coronary circulatory function in patients with the metabolic syndrome. *J Nucl Med* 2011;52(9):1369-77.
274. Celik T, Turhan H, Kursaklioglu H, Iyisoy A, Yuksel UC, Ozmen N, Isik E. Impact of metabolic syndrome on myocardial perfusion grade after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2006;17(4):339-43.
275. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, Costantini CO, Zimetbaum PJ, McLaughlin M, Mehran R, Garcia E, Tchong JE, Cox DA, Grines CL, Lansky AJ, Gersh BJ. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(4):508-14.
276. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9324):2140-4.
277. Strauer BE, Motz W, Vogt M, Schwartzkopff B. Impaired coronary flow reserve in NIDDM: a possible role for diabetic cardiopathy in humans. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S119-24.
278. Atar A, Altuner TK, Bozbas H, Korkmaz ME. Coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus and prediabetes. *Echocardiography* 2012;29(6):634-40.
279. Picchi A, Limbruno U, Focardi M, Cortese B, Micheli A, Boschi L, Severi S, De Caterina R. Increased basal coronary blood flow as a cause of reduced coronary flow reserve in diabetic patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301(6):H2279-84.
280. Kümler T, Gislason GH, Køber L, Torp-Pedersen C. Diabetes is an independent predictor of survival 17 years after myocardial infarction: follow-up of the TRACE registry. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:22.
281. Kammler J, Kypka A, Hofmann R, Kerschner K, Grund M, Sihorsch K, Steinwender C, Lambert T, Helml W, Leisch F. TIMI 3 flow after primary angioplasty is an important predictor for outcome in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2009;98(3):165-70.
282. Angeja BG, de Lemos J, Murphy SA, Marble SJ, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E, Gibson CM; TIMI Study Group. Impact of diabetes mellitus on epicardial and microvascular

- flow after fibrinolytic therapy. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*. *Am Heart J* 2002; 144(4):649-56.
283. Straumann E, Kurz DJ, Muntwyler J, Stettler I, Furrer M, Naegeli B, Frielingsdorf J, Schuiki E, Mury R, Bertel O, Spinass GA. Admission glucose concentrations independently predict early and late mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary or rescue percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2005;150(5):1000-6.
284. Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, Spruijt HJ, Twisk JW, Heine RJ, Visser FC. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004;164(9):982-8.
285. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Markiewicz W, Aronson D. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005; 111(6):754-60.
286. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, Theroux P, Oliveira GB, Todaro TG, Mojcik CF, Armstrong PW, Granger CB. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J* 2006;27(11):1289-97.
287. 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 patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295(14):1681-7.
288. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Dambrink JH, Hoorntje JC, Gosselink AT, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AW; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(7):999-1002.
289. Devaraj S, Torok N, Dasu MR, Samols D, Jialal I ..Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis and secretion from endothelial cells: evidence for an adipose tissue-vascular loop. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(7):1368-74.
290. Antonopoulos AS , Lee R, Margaritis M, Antoniades C. Adiponectin as a regulator of vascular redox state: therapeutic implications. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2011; 6(2):78-88.
291. Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013 Apr;227(2):216-21.
292. Beatty AL, Zhang MH, Ku IA, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Adiponectin is associated with increased mortality and heart failure in patients with stable ischemic heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis* 2012;220(2):587-92.
293. Shibata R, Sato K, Kumada M, Izumiya Y, Sonoda M, Kihara S, Ouchi N, Walsh K. Adiponectin accumulates in myocardial tissue that has been damaged by ischemia-reperfusion injury via leakage from the vascular compartment. *Cardiovasc Res* 2007;74(3):471-9.
294. Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Adiponectin and hypertension. *Am J Hypertens* 2011;24(3):263-9.

295. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr Pharm Des* 2010;16(17):1896-901.
296. Pischon T, Hu FB, Girman CJ, Rifai N, Manson JE, Rexrode KM, Rimm EB. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women. *Atherosclerosis* 2011;219(1):322-9.
297. Okui H, Hamasaki S, Ishida S, Kataoka T, Orihara K, Fukudome T, Ogawa M, Oketani N, Saihara K, Shinsato T, Shirasawa T, Mizoguchi E, Kubozono T, Ichiki H, Ninomiya Y, Matsushita T, Nakasaki M, Tei C. Adiponectin is a better predictor of endothelial function of the coronary artery than HOMA-R, body mass index, immunoreactive insulin, or triglycerides. *Int J Cardiol* 2008;126(1):53-61.
298. Giannessi D, Caselli C, Del Ry S, Maltinti M, Pardini S, Turchi S, Cabiati M, Sampietro T, Abraham N, L'abbate A, Neglia D. Adiponectin is associated with abnormal lipid profile and coronary microvascular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy without overt heart failure. *Metabolism*. 2011;60(2):227-33
299. Xita N, Tsatsoulis A. Adiponectin in diabetes mellitus. *Curr Med Chem* 2012;19(32):5451-8.
300. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, Patel R, Pattison J, Miller E, Juliano J, Witztum JL. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(3):360-70.
301. Tsimikas S, Lau HK, Han KR, Shortal B, Miller ER, Segev A, Curtiss LK, Witztum JL, Strauss BH. Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein(a): short-term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein. *Circulation* 2004;109(25):3164-70.
302. Naruko T, Ueda M, Ehara S, Itoh A, Haze K, Shirai N, Ikura Y, Ohsawa M, Itabe H, Kobayashi Y, Yamagishi H, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Becker AE. Persistent high levels of plasma oxidized low-density lipoprotein after acute myocardial infarction predict stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(4):877-83.
303. Huang CH, Chang CC, Huang CS, Kuo CL, Chen CP, Hsia CH, Chang YM, Chen HT, Feng CC, Lin LS, Yang PT, Tsai CD, Lin CS, Liu CS. Using oxidized low-density lipoprotein autoantibodies to predict restenosis after balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *PLoS One* 2013; 8(10):e74726.
304. Napoleão P, Selas M, Freixo C, Carmo MM, Viegas-Crespo AM, Ferreira RC, Pinheiro T. T lymphocytes alterations are associated with oxidized LDL, troponin T, white blood cells and C-reactive protein during acute myocardial infarction. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013;55(3): 349-58.
305. Virella G, Lopes-Virella MF. Atherogenesis and the humoral immune response to modified lipoproteins. *Atherosclerosis* 2008; 200: 239–246.
306. Hulthe J. Antibodies to oxidized LDL in atherosclerosis development – clinical and animal studies. *Clinica chimica acta* 2004; 348: 1–8.
307. Li D, Mehta JL. Oxidized LDL, a critical factor in atherogenesis. *Cardiovasc Res* 2005; 68(3):353-4.

308. Zeibig S, Li Z, Wagner S, Holthoff HP, Ungerer M, Bültmann A, Uhland K, Vogelmann J, Simmet T, Gawaz M, Münch G. Effect of the oxLDL binding protein Fc-CD68 on plaque extension and vulnerability in atherosclerosis. *Circ Res* 2011 Mar 18;108(6):695-703.
309. Nishi K, Itabe H, Uno M, Kitazato KT, Horiguchi H, Shinno K, Nagahiro S. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(10):1649-54.
310. Wang W, Hein TW, Zhang C, Zawieja DC, Liao JC, Kuo L. Oxidized low-density lipoprotein inhibits nitric oxide-mediated coronary arteriolar dilation by up-regulating endothelial arginase I. *Microcirculation*. 2011;18(1):36-45.
311. Hein TW, Liao JC, Kuo L. oxLDL specifically impairs endothelium-dependent, NO-mediated dilation of coronary arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(1):H175-83.
312. Basili S, Tanzilli G, Mangieri E, Raparelli V, Di Santo S, Pignatelli P, Violi F. Intravenous ascorbic acid infusion improves myocardial perfusion grade during elective percutaneous coronary intervention: relationship with oxidative stress markers. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3(2):221-9.
313. Laaksonen R, Janatuinen T, Vesalainen R, Lehtimäki T, Elovaara I, Jaakkola O, Jokela H, Laakso J, Nuutila P, Punnonen K, Raitakari O, Saikku P, Salminen K, Knuuti J. High oxidized LDL and elevated plasma homocysteine contribute to the early reduction of myocardial flow reserve in healthy adults. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(11):795-802.
314. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Kume A, Miyauchi K, Daida H. Predictive value of circulating oxidized LDL for cardiac events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2004;27(3):843-4.
315. Trifunović D, Stanković S, Marinković J, Banović M, Djukanović N, Vasović O, Vujisic-Tešić B, Petrović M, Stepanovic J, Djordjević-Dikić A, Beleslin B, Nedeljkovic I, Tesic M, Ostojic M. Oxidized low density lipoprotein and high sensitive c-reactive protein in non-diabetic, pre-diabetic and diabetic patients in the acute phase of the first myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *J Medi Biochem*. Ahead of print DOI: 10.2478/jomb-2014-0037, April 2014.
316. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 2001; 15(12):2073-84.
317. Zorn-Pauly K¹, Schaffer P, Pelzmann B, Bernhart E, Wei G, Lang P, Ledinski G, Greilberger J, Koidl B, Jürgens G. Oxidized LDL induces ventricular myocyte damage and abnormal electrical activity-role of lipid hydroperoxides. *Cardiovasc Res* 2005;66(1):74-83.
318. Tsutsui T, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Ohnishi M, Kinoshita M. Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(6):957-62.
319. Charach G, Rabinovich A, Argov O, Weintraub M, Charach L, Ayzenberg O, George J. Anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies in chronic heart failure. *World J Cardiol*. 2012; 4(11):302-8.
320. Li D, Williams V, Liu L, Chen H, Sawamura T, Romeo F, Mehta JL. Expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptors during ischemia-reperfusion and its role in determination of apoptosis and left ventricular dysfunction. *Am Coll Cardiol*. 2003; 41(6): 1048-55.

321. Kim KH, Kim W, Kang WY, Hwang SH, Cho SC, Kim W, Jeong MH; Other Korean Working Group in Myocardial Infarction Investigators. The Impact of Ischemic Time on the Predictive Value of High-Sensitivity C-Reactive Protein in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J* 2013; 664-73.
322. Roubille F, Cayla G, Picot MC, Pradet V, Massin F, Gervasoni R, Pasquie JL, Macia JC, Piot C, Leclercq F. C-reactive protein (CRP) after revascularized STEMI: is CRP a prognostic factor?. *Rev Med Interne* 2008;29(11):868-74.
323. Ortolani P, Marzocchi A, Marzocchini C, Palmerini T, Saia F, Taglieri N, Baldazzi F, Silenzi S, Bacchi-Reggiani ML, Guastaroba P, Grilli R, Branzi A. Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2008; 29(10):1241-9.
324. Tomoda H, Aoki N. Prognostic value of C-reactive protein levels within six hours after the onset of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2000;140(2):324-8.
325. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, de Lemos JA, Murphy S, Sabatine MS, Wiviott SD, Rifai N, McCabe CH, Braunwald E; Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem*. 2007;53(10):1800-7.
326. Taqueti VR, Ridker PM. Inflammation, coronary flow reserve, and microvascular dysfunction: moving beyond cardiac syndrome X. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):668-71.
327. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6(6):660-7.
328. Goldberg A, Gruberg L, Roguin A, Petcherski S, Rimer D, Markiewicz W, Beyar R, Aronson D. Preprocedural C-reactive protein levels predict myocardial necrosis after successful coronary stenting in patients with stable angina. *Am Heart J* 2006;151(6):1265-70.
- 328 a. Kini AS, Kim MC, Moreno PR, Krishnan P, Ivan OC, Sharma SK. Comparison of coronary flow reserve and fractional flow reserve in patients with versus without diabetes mellitus and having elective percutaneous coronary intervention and abciximab therapy (from the PREDICT Trial). *Am J Cardiol* 2008;101(6):796-800.
329. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011;162(4):597-605.
330. Turiel M, Tomasoni L, Sitia S, Cicala S, Gianturco L, Ricci C, Atzeni F, De Gennaro Colonna V, Longhi M, Sarzi-Puttini P. Effects of long-term disease-modifying antirheumatic drugs on endothelial function in patients with early rheumatoid arthritis. *Cardiovasc Ther* 2010; 28(5):e53-64.
331. Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, Paraskevaidis I, Andreadou I, Nikolaou M, Kaplanoglou T, Katsimbri P, Skarantavos G, Soucacos P, Kremastinos DT. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. *Heart* 2009 Sep;95(18):1502-7.
332. Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1440-5.

333. Rosenson RS Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(3):933-40.
334. Kaufmann PA, Gnechi-Ruscione T, Schäfers KP, Lüscher TF, Camici PG. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(1):103-9.
335. Yu J, He LY, Han JL, Li ZP, Feng XH, Gao W. Correlation of low density lipoprotein cholesterol with coronary flow reserve in patients with type 2 diabetes. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2014 Feb 18;46(1):155-9.
336. Campbell S, Genest J. HDL-C: clinical equipoise and vascular endothelial function. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11(3):343-53.
337. Barter P. HDL-C: role as a risk modifier. *Atheroscler Suppl* 2011;12(3):267-70.
338. Kaul S, Coin B, Hedayiti A, Yano J, Cercek B, Chyu KY, Shah PK. Rapid reversal of endothelial dysfunction in hypercholesterolemic apolipoprotein E-null mice by recombinant apolipoprotein A-I(Milano)-phospholipid complex. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(6):1311-9.
339. Ferré R, Aragonès G, Plana N, Merino J, Heras M, Buixadera C, Masana L. High-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1 levels strongly influence the reactivity of small peripheral arteries. *Atherosclerosis* 2011;216(1):115-9.
340. Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, Kawasaki R, Jenkins AJ, Shaw J, Robinson C, Wang JJ. Serum apolipoproteins are associated with systemic and retinal microvascular function in people with diabetes. *Diabetes* 2012;61(7):1785-92.
341. Narang A, Bhave N, Yodwut C, Tarroni G, Freed B, Estep E, Turner K¹, Corsi C. A vasodilator stress MRI perfusion study: large HDL particle number is independently associated with microvascular function in patients with LDL-C <100mg/dL. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013, 15(Suppl 1):O26
342. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993; 132(5):1961-70.
343. Sumida H, Yasue H, Yoshimura M, Okumura K, Ogawa H, Kugiyama K, Matsuyama K, Kikuta K, Morita E, Nakao K. Comparison of secretion pattern between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(5):1105-10.
344. Buchner S, Debl K, Barlage S, Griesse D, Fredersdorf S, Jeron A, Lubnow M, Müller T, Muders F, Holmer S, Riegger GA, Luchner A. Dynamic changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention: a marker of ischemic burden, reperfusion and outcome. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(6):875-81.
345. Blom JR, van 't Hof AW, Henriques JP, Hans Geertman J, Slingerland R, Hoorntje JC. NT-proBNP: a marker for successful myocardial reperfusion in AMI patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Heart Fail* 2004;6(6):749-52.
346. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campton MC, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2000;21(18):1514-21.

347. van Diepen S, Roe MT, Lopes RD, Stebbins A, James S, Newby LK, Moliterno DJ, Neumann FJ, Ezekowitz JA, Mahaffey KW, Hochman JS, Hamm CW, Armstrong PW, Theroux P, Granger CB. Baseline NT-proBNP and biomarkers of inflammation and necrosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34(1):106-13.
348. Valente S, Lazzeri C, Chiostrri M, Giglioli C, Sori A, Tigli S, Gensini GF. NT-proBNP on admission for early risk stratification in STEMI patients submitted to PCI. Relation with extension of STEMI and inflammatory markers. *Int J Cardiol* 2009;132(1):84-9.
349. Jarai R, Huber K, Bogaerts K, Droogne W, Ezekowitz J, Granger CB, Sinnaeve PR, Ross AM, Zeymer U, Armstrong PW, Van de Werf FJ; ASSENT IV-PCI investigators. Plasma N-terminal fragment of the prohormone B-type natriuretic peptide concentrations in relation to time to treatment and Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow: a substudy of the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT IV-PCI) trial. *Am Heart J* 2010;159(1):131-40.
350. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93(11):1963-9.
351. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(7):1656-61.
352. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345(14):1014-21.
353. Inoue T, Sakuma M, Yaguchi I, Mizoguchi K, Uchida T, Takayanagi K, Hayashi T, Morooka S. Early recanalization and plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;143(5):790-6.
354. Vanderheyden M, Bartunek J, Verstreken S, Mortier L, Goethals M, de Bruyne B. Non-invasive assessment of coronary flow reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy: hemodynamic correlations. *Eur J Echocardiogr* 2005;6(1):47-53
355. Meimoun P, Germain AL, Elmkies F, Benali T, Boulanger J, Espanel C, Clerc J, Zemir H, Luyckx-Bore A, Tribouilloy C. Factors associated with noninvasive coronary flow reserve in severe aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25(8):835-41.
356. Banovic M, Vujisic-Tesic B, Bojic S, Mladenovic A, Ignjatovic S, Petrovic M, Trifunovic D, Nedeljkovic I, Popovic D, Callahan M. Diagnostic value of NT-proBNP in identifying impaired coronary flow reserve in asymptomatic moderate or severe aortic stenosis. *Biomark Med* 2013;7(2):221-7.
357. Dini FL, Ghiadoni L, Conti U, Stea F, Buralli S, Taddei S, De Tommasi SM. Coronary flow reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation with left ventricular wall stress, natriuretic peptides, and endothelial dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(4):354-60.
358. Rolandi MC, Nolte F, van de Hoef TP, Remmelink M, Baan J Jr, Piek JJ, Spaan JA, Siebes M. Coronary wave intensity during the Valsalva manoeuvre in humans reflects altered

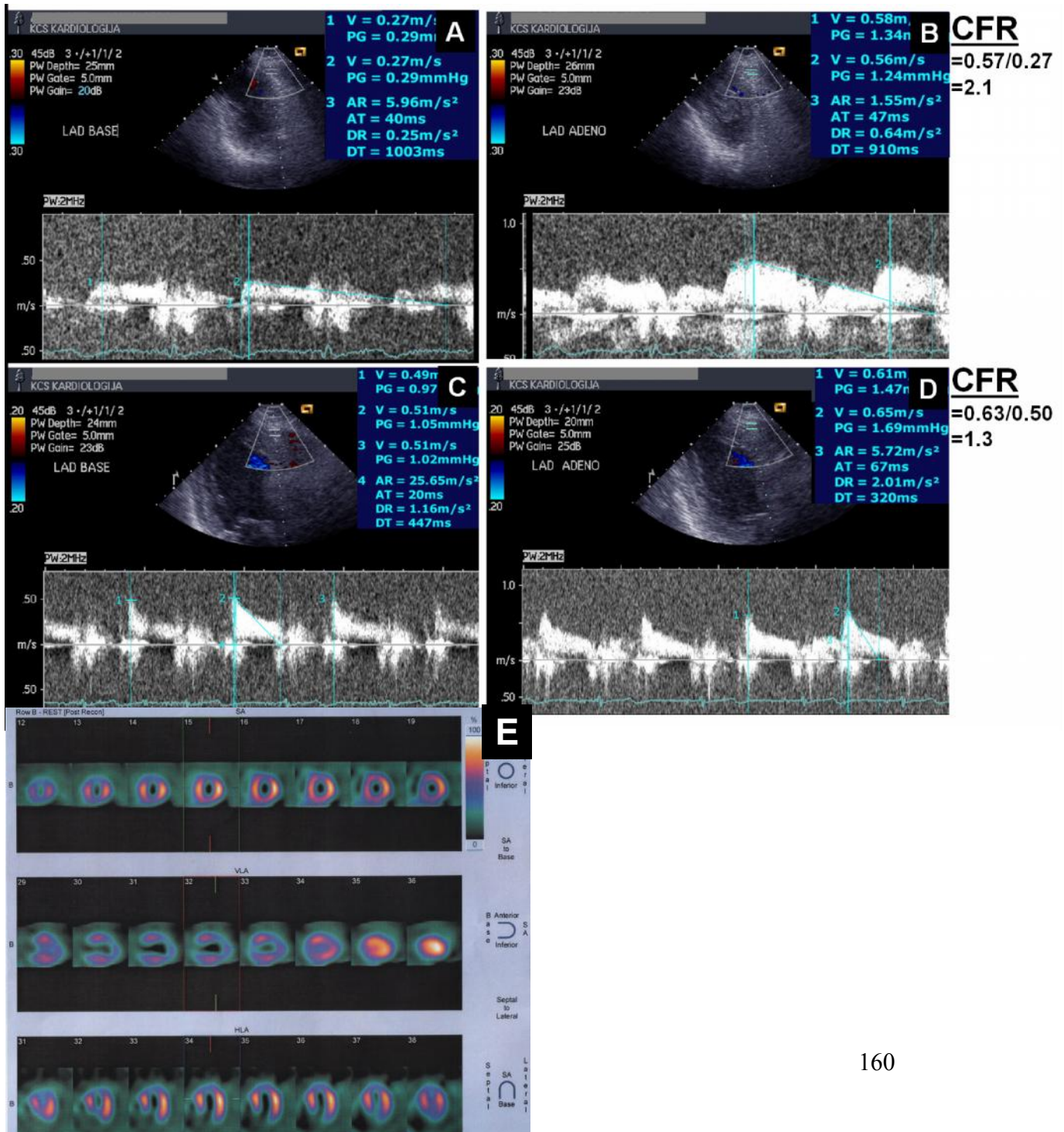
- intramural vessel compression responsible for extravascular resistance. *J Physiol.* 2012;590(Pt 18):4623-35.
359. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000 Jun;101(25):2981-8.
360. Remmelink M, Sjauw KD, Yong ZY, Haeck JD, Vis MM, Koch KT, Tijssen JG, de Winter RJ, Henriques JP, Piek JJ, Baan J Jr. Coronary microcirculatory dysfunction is associated with left ventricular dysfunction during follow-up after STEMI. *Neth Heart J* 2013;21(5):238-44.
361. Galderisi M, Cicala S, Caso P, De Simone L, D'Errico A, Petrocelli A, de Divitiis O. Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2002;90(8):860-4.
362. Hasan-Ali H, Shams-Eddin H, Abd-Elseyed AA, Maghraby MH. Echocardiographic assessment of mitral valve morphology after Percutaneous Transvenous Mitral Commissurotomy (PTMC). *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:48.
363. Judy M. Muller-Delp. The Coronary Microcirculation in Health and Disease. ISRN Physiology, vol. 2013, Article ID 238979, 24 pages, doi:10.1155/2013/238979
364. Trivella G, Pelosi G, Neglia D, Abbate A. Interaction between Left Ventricle Mechanics and Myocardial Blood Flow. *Biocybernetics and Biomedical Engineering* 2008, 28 (1): 3–16.
365. Palmieri V, Dahlöf B, DeQuattro V, Sharpe N, Bella JN, de Simone G, Paranicas M, Fishman D, Devereux RB. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: the PRESERVE study. Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(5):1625-32.
366. Galderisi M, de Simone G, D'Errico A, Sidiropulos M, Viceconti R, Chinali M, Mondillo S, de Divitiis O. Independent association of coronary flow reserve with left ventricular relaxation and filling pressure in arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2008 Sep;21(9):1040-6.
367. Bax M, de Winter RJ, Koch KT, Schotborgh CE, Tijssen JG, Piek JJ. Time course of microvascular resistance of the infarct and noninfarct coronary artery following an anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;97(8):1131-6.
368. Van Herck PL, Carlier SG, Claeys MJ, Haine SE, Gorissen P, Miljoen H, Bosmans JM, Vrints CJ. Coronary microvascular dysfunction after myocardial infarction: increased coronary zero flow pressure both in the infarcted and in the remote myocardium is mainly related to left ventricular filling pressure. *Heart* 2007;93(10):1231-7.
369. Ragosta M, Powers ER, Samady H, Gimple LW, Sarembock IJ, Beller GA. Relationship between extent of residual myocardial viability and coronary flow reserve in patients with recent myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;141(3):456-62
370. Baker CS, Rimoldi O, Camici PG, Barnes E, Chacon MR, Huehns TY, Haskard DO, Polak JM, Hall RJ. Repetitive myocardial stunning in pigs is associated with the increased expression of inducible and constitutive nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999;43(3):685-97.

371. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, Champion HC. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352(6):539-48.

PRILOZI

Prilog 1.

Rezerva koronarnog protoka (RKP; eng *Coronary Flow Reserve; CFR*), dijastolno deceleraciono vreme (DT) u bazalnim uslovima i tokom davanje adenzina u bolesnika sa očuvanom (A, B) i smanjenom (C, D) koronarnom mikrocirkulatornom funkcijom nakon pPKI. Prvi bolesnik nije imao rezidualni perfuzioni defekat na SPECT-MPI. Bolesnik sa smanjenom koronarnom mikrocirkulacijom, procenjenom na osnovu niske RKP (CFR) i kratkog DT, imao je 35 % perfuzioni defekat na SPECT-MPI (E).



Prilog 2.

SPISAK SKRAĆENICA

| | |
|-------------|---|
| KVB | <i>Kardiovaskularne bolesti</i> |
| IBS | <i>Ishemijska bolest srca</i> |
| STEMI | <i>Infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta</i> |
| pPKI | <i>Primarna perkutana koronarna intervencija</i> |
| TIMI | <i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i> |
| LAD | <i>Left anterior descendent coronary artery</i> |
| RKP | <i>Rezerva koronarnog protoka</i> |
| MBG | <i>Myocardial Blush Grade</i> |
| PET | <i>Pozitronska emisiona tomografija</i> |
| DM | <i>Dijabetes melitus</i> |
| MetS | <i>Metabolički sindrom</i> |
| IR | <i>Insulinska rezistencija</i> |
| HOMA indeks | <i>Homeostatic Model Assessment</i> |
| hs-CRP | <i>visoko sezivni C- reaktivni protein</i> |
| LDL | <i>Lipoprotein male gustine</i> |
| oxLDL | <i>Oksidativno transformisan LDL</i> |
| VLDL | <i>Lipoprotein vrlo male gustine</i> |
| HDL | <i>Lipoprotein velike gustine</i> |
| Tg | <i>Trigliceridi</i> |
| Apo | <i>Apoprotein</i> |
| EF | <i>Ejekciona frakcija</i> |
| LK | <i>Leva komora</i> |
| AIM | <i>Akutni infarkt miokarda</i> |
| AKS | |

BIOGRAFIJA

Trifunović (Zamaklar) dr Danijela rođena je 30.11.1971. godine u Beogradu. Medicinski fakultet u Beogradu upisala je 1990. godine, a diplomirala 1996. godine sa srednjom ocenom 10, kao student generacije. Poslediplomske studije iz kardiologije upisala je 1997.godine. Po završetku opšteg lekarskog staža upisala je specijalizaciju iz interne medicine 1997.godine, a specijalistički ispit je položila 5.11.2001. godine sa odličnim uspehom. Magistarsku tezu pod nazivom “ *Značaj spektralne analize varijabilnosti srčane frekvencije u proceni neurohumoralne aktivacije u bolesnika sa srčanom insuficijencijom*« odbranila je 08. 04 2004. godine. Od avgusta 2000. godine zaposlena je na Klinici za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije. Od 2000. godine do 2006.godine radila je na odeljenju za srčanu insuficijenciju, bolesti srčanog mišića i perikarda, a od 2006. godine do danas radi u kabinetu za kliničku ehokardiografiju. Od marta do decembra 2006. godine boravila je na stručnom usavršavanju u Onassis Cardiac Surgery Centre, Athina Grčka. Septembra 2011. godine izabrana je za kliničkog asistenta na Medicinskom fakultetu u Beogradu, na predmetu interne medicine/kardiologija. Autor je i koautor u 57 stručnih radova, od kojih je 29 objavljeno u časopisima indeksiranim u *CC/SCI* bazi podataka i u 11 poglavlja u knjigama i monografijama. Član je Lekarske komore Srbije, Srpskog lekarskog društva, Društva kardiologa Srbije Evropskog ehokardiografskog udruženja, Evropskog udruženja za srčanu insuficijenciju, Radne grupe za bolesti, miokarda i perikarda Evropskog udruženja za kardiologiju.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Danijela D. Trifunović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„KLINIČKI, PROCEDURALNI I METABOLIČKO-INFLAMATORNI PREDIKTORI
FUNKCIJE KORONARNE MIKROCIRKULACIJE INFARKTNE REGIJE NAKON
PRIMARNE PERKUTANE KORONARNE INTERVENCIJE“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 2.6.2014.

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Danijela D. Trifunović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada: “Klinički, proceduralni i metaboličko-inflamatorni prediktori funkcije koronarne mikrocirkulacije infarktne regije nakon primarne perkutane koronarne intervencije”

Mentor: Akademik, Dr Miodrag Ostojić

Potpisani: Danijela Trifunović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 2.6.2014.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„KLINIČKI, PROCEDURALNI I METABOLIČKO-INFLAMATORNI PREDIKTORI FUNKCIJE KORONARNE MIKROCIRKULACIJE INFARKTNE REGIJE NAKON PRIMARNE PERKUTANE KORONARNE INTERVENCIJE“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

- ① Autorstvo
- 2. Autorstvo -nekomercijalno
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
- 4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
- 5. Autorstvo – bez prerade
- 6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

U Beogradu, 11.10.2012.

Potpis doktoranta

