

**UNIVERZITET ODBRANE U BEOGRADU
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
MEDICINSKI FAKULTET**

Snježana Vukotić

**Udruženost serumske koncentracije paratireoidnog
hormona sa smrtnim ishodom i akutnom srčanom
insuficijencijom kod bolesnika sa akutnim infarktom
miokarda sa ST elevacijom**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016. godina

MENTOR:

Puk. prof. dr sc. Slobodan Obradović, Medicinski fakultet Univerziteta odbrane, Beograd

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr sc. Branko Beleslin Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr sc. Anđelka Ristić, Medicinski fakultet Univerziteta odbrane, Beograd
3. Prof dr sc. Branislava Glišić, Medicinski fakultet Univerziteta odbrane, Beograd
4. Doc. dr sc. Tamara Dragović, Medicinski fakultet Univerziteta odbrane, Beograd

Posebnu zahvalnost želim da izrazim svom mentoru prof. dr Slobodanu Obradoviću za stalnu i veliku podršku i savete u celokupnom procesu nastanka ove disertacije.

Zahvaljujem se prof. dr Anđelki Ristić na svim savetima i entuzijazmu kojim zrači.

Zahvaljujem se celokupnom kolektivu Klinike za urgentnu internu medicinu VMA na podršci i pomoći u realizaciji ove teze.

Hvala mojoj porodici na podršci, razumevanju i strpljenju pri realizaciji ove teze.

Za Luku

Sažetak

Uvod/Cilj. Prethodne studije pokazale su povećanje serumske koncentracije paratireoidnog hormona u akutnom infarktu miokarda i srčanoj insuficijenciji. U ovoj studiji ispitali smo dinamiku serumske koncentracije PTH u akutnom infarktu miokarda i povezanost paratireoidnog statusa i demografskih, kliničkih, EKG, ehokardiografskih i biohemijskih markera ishemijske miokarda i srčane slabosti. Takođe, cilj je bio da se odredi prediktivna vrednost maksimalne serumske koncentracije PTH u odnosu na razvoj akutne srčane insuficijencije i smrtni ishod u periodu od 6 meseci.

Metode i rezultati. Kod 390 pacijenata sa akutnim infarktomiokarda sa elevacijom ST segmenta prosečne dobi $61,57 \pm 12,016$, učinjene su laboratorijske analize serumske koncentracije kreatin kinaza MB frakcije (CKMB), C-reaktivnog proteina (CRP) i intaktnog paratireoidnog hormona i koncentracija u plazmi B-tipa natriuretskog peptida (BNP), kao i elektrokardiogram, ehokardiografska i klinička procena. Svi pacijenti su lečeni primarnim perkutanom koronarnom intervencijom. Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom su isključeni iz studije. Serumska koncentracija paratireoidnog hormona određivana je prvog, drugog i, u nekim slučajevima, trećeg dan posle prijema i najveća dobijena koncentracija je uzeta za analizu. Dobijene maksimalne koncentracije paratireoidnog hormona su podeljene u kvartile. Prvi kvartil je imao vrednost 3.50 pmol/L (interkvartilni opseg 2.90-3.90), drugi kvartil 5.31 pmol / L (4.84-5.89), treći kvartil 7.70 pmol / L (6.85-8.50) i četvrti kvartil 13.89 pmol / L (11.13 – 19.57).

Rezultati. Pokazali smo da postoji porast serumske koncentracije PTH u ranoj evoluciji infarkta miokarda i da su pacijenti u 4.kvartilu PTH stariji, češće žene, imaju arterijsku hipertenziju, prethodni infarkt miokarda, duže ukupno ishemijsko vreme, višesudovnu bolest i lošiji TIMI protok posle PCI. Pokazali smo da se e젝ciona frakcija leve komore statistički značajno smanjuje ($p < 0.001$) i WMSI i EKG Selvesterov skor statistički značajno povećavaju sa većim kvartilima PTH max. koncentracije ($p < 0.001$ za oba parametra). BNP, CRP i CKMB koncentracije značajno se povećavaju sa većim kvartilima PTH max. koncentracije ($p < 0.001$; $p < 0.001$ $p = 0.004$ uzastopno). U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi PTH je bio jedini nezavisni prediktor mortaliteta u 6 meseci (HR 7.680, 95%CI 1.733-34.000, $p=0.007$), a CRP nezavisni prediktor srčane insuficijencije (HR 10.365, 95%CI 3.142-34.195, $p<0.001$), ali mu PTH dodaje prediktivnu moć u modelu kada se koriste zajedno.

Zaključak. Postoji signifikantna povezanost serumske koncentracije paratireoidnog hormona i demografskih, kliničkih, EKG, ehokardiografskih i biohemijskih prognostičkih markera mortaliteta i srčane insuficijencije u STEMI koji je lečen primarnom PCI. PTH je jedini nezavisan prediktor mortaliteta kod ovih pacijenata.

Ključne reči. Paratireoidni hormon, infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI), srčana insuficijencija, biomarkeri, prognoza

Abstract

Background/Aim. Previous studies have shown increased serum concentration of parathyroid hormone in acute myocardial infarction (AMI) and heart failure. In this study we examined the dynamics of serum PTH concentrations early after AMI and its relationship with demographic, clinical, ECG, echocardiographic and biochemical markers of myocardial injury and heart failure. Also, we wanted to determine predictive value of PTH for six months mortality after AMI and heart failure.

Methods. In 390 consecutive patients with ST segment elevation myocardial infarction, mean age 61.57 ± 12.016 , laboratory analyses of serum concentrations of creatin kinase MB fraction, C-reactive protein and intact parathyroid hormone and plasma concentration of brain natriuretic peptide were done, as well as electrocardiogram, echocardiographic and clinical assessment. All patients were treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI). Exclusion criteria was renal insufficiency. Serum concentration of parathyroid hormone was measured first, second and, in some cases, third morning after admission and parathyroid hormone maximum level was taken for analysis. Parathyroid hormone max. levels were divided into quartiles. First quartile had value 3.50 pmol/L (IQR 2.90-3.90), second quartile 5.31 pmol/L (IQR 4.84-5.89), third quartile 7.70 pmol/L (IQR 6.85-8.50) and fourth quartile 13.89 pmol/L (IQR 11.13-19.57).

Results. We found that serum concentrations of PTH are rising early in AMI and that patients in fourth PTH quartile are older, more often women, having arterial hypertension, previous myocardial infarction, longer total ischemic time, multivessel disease and poorer TIMI flow after PCI. Ejection fraction at discharge significantly decreases ($p < 0.001$) and wall motion score index (WMSI) at discharge and ECG Selvester's score significantly increases across the quartiles of PTH max. level ($p < 0.001$ for both parameters). BNP, CRP and CKMB level significantly increases across the quartiles of PTH max. level ($p < 0.001$; $p < 0.001$ and $p = 0.004$ consecutively). Multivariate logistic regression analysis showed that the serum PTHmax.concentration is only independent predictor for mortality (HR 7.680, 95%CI 1.733-34.000, $p = 0.007$) and that CRP is independent predictor for heart failure (HR 10.365, 95%CI 3.142-34.195, $p < 0.001$) but that PTH has an additive predictive value.

Conclusion. PTH is significantly associated with demographic, clinical, ECG, echocardiographic and biochemical markers of mortality and heart failure in STEMI treated with primary PCI. PTH is only independent predictor for mortality for this patients.

Key words. Parathyroid hormone, ST elevation myocardial infarction (STEMI), heart failure, biomarkers, prognosis

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1. Istorijat	1
1.2. Paratireoidna žlezda: Anatomija i histologija	2
1.3. Paratireoidni hormon	3
1.3.1 Biosinteza, sekrecija i metabolizam paratireoidnog hormona	3
1.3.2. Paratireoidni hormon i homeostaza kalcijuma	6
1.3.3. Paratiroidnom hormonu sličan peptid	8
1.3.4. Regulacija sekrecije PTH	10
1.4. Paratireoidni hormon i kardiovaskularni sistem	16
1.5. Paratireoidni hormon i kardiovaskularne bolesti	20
1.5.1. Paratireoidni hormon i hipertenzija	21
1.5.2. Paratireoidni hormon i funkcija leve komore, endotelna funkcija i miokardne, valvularne i vaskularne kalcifikacije	22
1.5.3. Paratireoidni hormon i insulinska rezistencija i dislipidemija	23
1.5.4. Paratireoidni hormon u srčanoj insuficijenciji	24
1.5.5. Paratireoidni hormon, ateroskleroza i infarkt miokarda	28
1.6. Biomarkeri prognoze u akutnom infarktu miokarda	32
1.6.1. BNP/NTproBNP	33
1.6.2. C-reaktivni protein	34
1.6.3. CKMB	35
1.6.4. Glikemija pri prijemu	36
2. HIPOTEZA.....	40
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	40
4. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA.....	41
4.1. Ispitanici i dizajn studije	41

4.2. Klinička i ehokardiografska procena	43
4.3. Selektivna koronarografija	43
4.4. Laboratorijske analize	44
4.5. Statistička obrada podataka	45
5. REZULTATI.....	46
5.1. Karakteristike ispitivanih pacijenata	46
5.2. Selvesterov EKG skor, ejekciona frakcija, WMSI i kvartili PTH max. serumske koncentracije	50
5.3. BNP, CRP, CKMB i kvartili max. PTH serumske koncentracije	53
5.4. Analiza statističke značajnosti razlike između kvartila za EKG, ehokardiografske i biohemijske markere prognoze u STEMI	56
5.5. Dinamika serumskih koncentracija PTH, Ca i P u prva tri dana STEMI	57
5.6. Korelacije ispitivanih markera mineralnog metabolizma	61
5.7. Mortalitet u 6 meseci praćenja	62
5.7.1. Mortalitet u 6 meseci kvartili PTH max. koncentracije	62
5.7.2. Mortalitet u 6 meseci i kvartili serumske koncentracije kalcijuma	63
5.7.3. Mortalitet u 6 meseci i kvartili serumske koncentracije fosfora	64
5.7.4. Mortalitet u 6 meseci u odnosu na kvartile glikemije na prijemu	65
5.7.5. Mortalitet u 6 meseci u odnosu na kvartile Selvesterovog EKG skora	66
5.7.6. Šestomesečno preživljavanje u odnosu na kvartile max. serumske koncentracije CKMB	67
5.7.7. Šestomesečno preživljavanje u odnosu na kvartile maksimalne serumske koncentracije C-reaktivnog proteina	68
5.7.8. Šestomesečno preživljavanje u odnosu na kvartile koncentracije BNP-a	69
5.8. ROC krive za šestomesečno preživljavanje za PTH max, CKMB max, CRP, glikemija na prijemu i prvi uzorak fosfora u serumu	70
5.9. Akutna srčana insuficijencija	71
5.9.1. Učestalost akutne srčane insuficijencije prema kvartilima PTH	71

5.9.2. Učestalost akutne srčane insuficijencije prema kvartilima glikemije pri prijemu	72
5.9.3. Učestalost akutne srčane insuficijencije prema kvartilima maksimalne serumske koncentracije CKMB	74
5.9.4. Učestalost akutne srčane insuficijencije prema kvartilima serumske koncentracije CRP-a	75
5.10. ROC krive za ASI za PTH max, CKMB max, CRP, glikemija na prijemu i prvi uzorak fosfora u serumu	76
5.11. Prediktori mortaliteta i akutne srčane insuficijencije	77
5.12. Uticaj bubrežne insuficijencije na serumsku koncentraciju PTH i ispitivane Ishode	78
5.13. Vitamin D i ispitivani ishodi	80
6. DISKUSIJA.....	83
7. ZAKLJUČCI.....	96
8. LITERATURA.....	98
9. SKRAĆENICE.....	119

1. UVOD

1.1 ISTORIJAT

Paratireoidne žlezde prvi je opisao britanski anatom Richard Owen 1852. godine tokom disekcije nosoroga u zološkom vrtu u Londonu. On, međutim, nije doživeo međunarodno priznanje zbog svog otkrića i tek desetine godina nakon njegove smrti priznato mu je da je prvi izolovao i opisao nove žlezde (1). Kod ljudi je paratireoidne žlezde prvi opisao švedski anatom Ivar Sandström. Njegovo otkriće se često naziva i poslednjim velikim otkrićem u anatomiji. Sandström je tada još uvek bio student medicine na odeljenju anatomije Univerziteta u gradu Upssala i svoj anatomski izveštaj objavio je 1880. godine. U svom članku Sandström je sugerisao da se nove žlezde nazovu paratireoidnim žlezdama zbog svoje lokacije iza tireoidne žlezde (2).

U vreme Sandströmovog otkrića uloga paratireoidnih žlezda u fiziološkim i patofiziološkim uslovima nije bila poznata. Eugène Gley, profesor fiziologije u Parizu, objavio je 1891. godine prvi izveštaj o vezi između uklanjanja paratireoidnih žlezda i tetanije (2,3). Austrijski patolog Jacob Erdheim je 1906. godine potvrdio je Gley-ove nalaze, ustanovivši, nakon brojnih pažljivih disekcija vrata, da je kod pojave tetanije paratireoidno tkivo potpuno uklonjeno (3). Bilo je poznato da preostalo paratireoidno tkivo štiti od tetanije. Sledi višedecenijska debata o uzroku tetanije, tim pre što prvi izolovani ekstrakti paratireoidne žlezde nisu uspeli da spreče tetaniju (3). Mnogi autori uočili su hipokalcemiju teškog stepena, dok su drugi to osporavali i zastupali „teoriju intoksikacije“ (2,3,4). Tako su italijanski patolozi Giorlio Vassala i Francesco Generali pretpostavili da je uzrok tetanije intoksikacija i da paratireoidna žlezda uklanja toksine, verovalo se da je to gvanidin, koji uzrokuju tetaniju (2,3). Od 1908. do 1924. godine kanadsko-američki patolog William MacCollum sa saradnikom, hemičarem Carl Voegtlin-om, kroz više istraživanja, definitivno je potvrdio da je tetanija posledica hipokalcemije i pretpostavio da je glavna fiziološka funkcija paratireoidne žlezde regulacija koncentracije kalcijuma u krvi (2,3,4). Nezavisno jedan od drugog američki hirurk Adolph M. Hanson 1923. godine i kanadski profesor biohemije James Collip 1925, godine uspeli su da upotrebom hlorovodonične kiseline pripreve ekstrakt paratireoidnog tkiva i primenom tog ekstrakta uspešno da suzbiju tetaniju i postalo je jasno da je uloga

PTH u homeostazi kalcijuma (2,3,4). Međutim, upotrebom kiseline polipeptidni lanac paratiroidnog hormona je cepan na više fragmenata. Aurbach je rešio ovaj problem 1959.godine, upotrebom organskog rastvarača izolovao je kompletan polipeptid paratiroidnog hormona (3,6).

Istovremeno s gore navedenim istraživanjima, uočena su i neka patofiziološka stanja koja se povezuju sa funkcijom paratiroidne žlezde. Nemački patolog Friedrich van Rechlinghausen opisao je 1891. godine sa paratiroidom povezanu cističnu bolest bolesti kostiju tzv. „osteitis fibrosa cystica“. Tačan uzrok bolesti otkriven je kroz rad više patologa koji su primetili da postojanje uvećanja paratiroidnih žlezda kod navedene bolesti. Godine 1915. austrijski patolog Friedrich Schlagenhauer razjasnio je da je bolest posledica uvećanja najčešće jedne od četiri paratiroidne žlezde i da uklanjanje uvećane žlezde vodi do izlečenja (2). Prvu operaciju uklanjanja adenoma paratiroidne žlezde kod „osteitis fibrosa cystica“ učinio je bečki hirurk Felix Mandl 1925.godine (2,3,4,5).

Američki endokrinolog Fuller Albright sa saradnicima, u prvoj polovini dvadesetog veka, najznačajniji je istraživač mineralnog metabolizma i zaslužan za definisanje glavnih patofizioloških stanja povezanih sa disfunkcijom paratiroidne žlezde (3,4). Osamdesetih godina dvadesetog veka aminokiselinske sekvence paratiroidnog hormona su određene, PTH gen i receptor su klonirani (5,6) i odnos struktura funkcija potpuno su razjašnjeni i postalo je jasno da PTH ispoljava i druga dejstva pored dejstva na kosti i bubrege, kao što je dejstvo na kardiovaskularni sistem, mobilizacija matičnih ćelija iz koštane srži, itd.

1.2 PARATIROIDNA ŽLEZDA- anatomija i histologija

Paratiroidne žlezde su male žlezde locirane na vratu iza tiroidne žlezde, po kojoj su i dobile ime. Paratiroidne žlezde sintetišu paratiroidni hormon koji je primarni regulator homeostaze kalcijuma. Najčešće postoje četiri male žlezde (>80% slučajeva) koje čine paratiroidnu žlezdu, dve gornje i dve donje žlezde. Međutim, broj žlezda može varirati od 2-6, neki autori su opisali do 12 paratiroidnih žlezda (7,8,9). U jednoj sudiji, više od 4 žlezde nađeno je u 13% slučajeva, 4 žlezde u 84% i 3 žlezde kod 3% slučajeva (9).

Žlezde su najčešće ovalnog oblika, žućkaste boje, pojedinačne mase 30-40 grama (8,9). Postoji više mogućih ektopičnih lokacija i gornjih i donjih žlezda; žlezde mogu, na primer, biti locirane u samom tkivu štitaste žlezde ili u grudnom košu iza ili u sklopu tkiva timusa (9). Incidenca intratireoidne lokacije, koja je česti uzrok neuspešne operacije hiperparatireoidizma, je oko 2% (8).

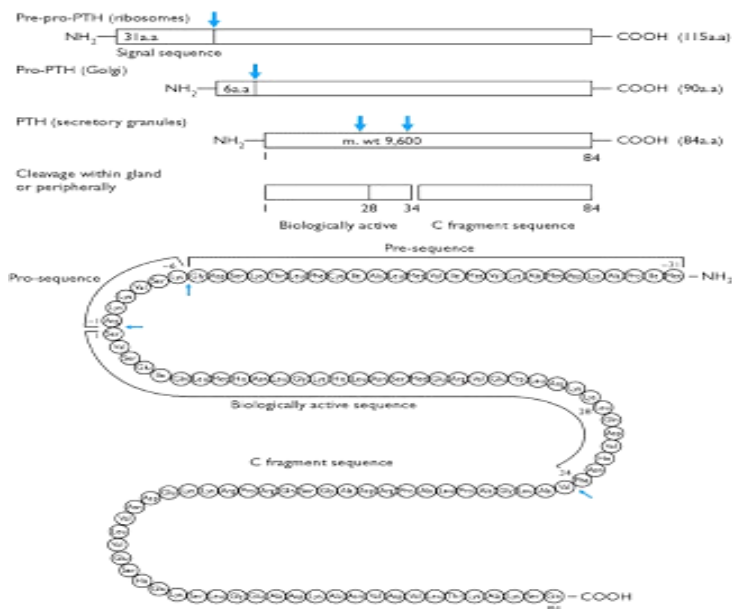
Histološki, paratiroidna žlezda se sastoji od epitelnih ćelija i strome. Stroma čini oko 30% tkiva žlezde i povećava se sa starenjem, zauzimajući do 50% tkiva žlezde (8,10). Epitelne ćelije se dele na glavne i oksifilne ćelije i većinu čine glavne ćelije. Glavne ćelije sintetišu paratireoidni hormon. Funkcija oksifilnih ćelija nije sasvim jasna, njihov broj je značajno manji od broja glavnih ćelija i povećava se sa starenjem (10). Uočeno je da u sekundarnom hiperparatireoidizmu oksifilne ćelije proizvode PTH, tj. da su i oksifilne ćelije funkcionalne ćelije (8,11).

1.3. PARATIREOIDNI HORMON

1.3.1. Biosinteza, sekrecija i metabolizam paratireoidnog hormona

Paratireoidni hormon (PTH) je relativno mali (9000 Da), jednolančani polipeptid od 84 aminokiseline, kojeg luče glavne ćelije paratireoidne žlezde i kojem je glavna uloga regulacija homeostaze kalcijuma. Kao i drugi peptidni hormoni paratireoidni hormon se sintetiše kao preprohormon (od 115 aminokiselina), koji se nakon dve enzimske razgradnje (prohormon, 90 aminokiselina), sekretuje se iz glavnih ćelija paratiroidne žlezde kao jednolančani polipeptid od 84 aminokiseline, takozvani intaktni hormon (7,12,13,14). Intaktni PTH (1-84) je biološki aktivna forma ovog hormona, sa prevladavajućom koncentracijom u plazmi kod odsustva bubrežne insuficijencije i ima kratak poluživot u plazmi, oko 2-4 minute (7,14). U plazmi su prisutni i amino-terminalni i karboksi-terminalni fragmenti PTH koji nastaju daljom enzimskom razgradnjom intaktnog PTH u jetri i bubrezima (7,14,15). Aktivne su forme koje sadrže N-terminalni deo i, najčešće, više od 31 aminokiseline (31, 34 i 37 aminokiselina). Naime, i in vitro i in vivo studije su pokazale da humani PTH (1-34) ima iste biološke efekte kao intaktni

hormon (1-84) (16). PTH (1-34) ima sve strukturne elementne potrebne za vezivanje za PTH1 receptor, preko kojeg i intaktni PTH ostvaruje svoje efekte. Međutim, pokazano je i da se modifikovani, sintetski fragmenti aminoterminalnih sekvenci hormona od samo 11 aminokiselina PTH (1-11) mogu vezati za PTH1 receptor (7). Cepanjem i raznim mutacijama pokazano je da je N-terminalni deo ovog peptida odgovoran za punu aktivaciju receptora (i to prvih 6 aminokiselina) i dalje signalne procese u ciljnim tkivima i organima, skraćeni peptid (3-34) ima parcijalnu agonističku aktivnost, daljim skraćanjem peptida PTH (7-34) on postaje antagonist malog afiniteta za receptor. Režidue 17-31, blizu C terminalnog kraja PTH (1-34) su, takođe, potrebne za visok afinitet za receptor. (14,17) Karboksi-terminalni segment PTH vežu se za poseban receptor (cPHT-R) ili PTH2 receptor. Fragmenti PTH koji ne sadrže amino-terminalni deo hormona vežu se za ovaj receptor što dovodi do inhibicije dejstva intaktnog PTH i amino-terminalnih fragmenata (7,17).



Slika 1. Sinteza PTH preko preprohormona do intaktnog hormona od 84 aminokiseline (Preuzeto iz: Griffin JE, Ojeda SR. Textbook of Endocrine Physiology. 5th edition. New York Oxford University Press 2004.)

U hipokalcemiji u toku nekoliko minuta dolazi do sekrecije već sintetisanog hormona pohranjenog u sekretornim granulama glavnih ćelija paratiroidne žlezde (7,18,19). Takođe, postoje dokazi da akutna hipokalcemija usporava razgradnju paratiroidnog

hormona u paratireoidnoj žlezdi (19,20). Nakon toga, u toku nekoliko sati, u slučaju održavanja hipokalcemije, dolazi do povećanja koncentracije mRNA za PTH. U daljem toku, kod prolongirane hipokalcemije više od dva dana, dolazi do proliferacije ćelija paratireoideje (7,18,19). Obrnuto, normalna koncentracija Ca^{2+} u krvi, dovodi do gotovo potpune supresije transkripcije PTH gena za PTH. Takođe, 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25(OH)₂D] dovodi do supresije transkripcije PTH gena. Intravenska administracija suprafizioloških doza 1,25(OH)₂D koristi se u renalnoj insuficijenciji za kontrolu prekomerne produkcije PTH u sekundarnom hiperparatireoidizmu. Takođe, regulacija proteolitičke razgradnje stvorenog hormona koristi se za brzo (u roku od nekoliko minuta) smanjenje koncentraciju hormona u plazmi. Hiperkalcemija povećava, dok hipokalcemija smanjuje proteolitičku razgradnju hormonskih depoa (7,21).

Ca^{2+} u ekstracelularnoj tečnosti kontroliše sekreciju PTH preko receptora za Ca^{2+} (CaSR – engl. calcium sensing receptor) koji je G-protein vezujući receptor („G protein-coupled receptor“- GPCR) i Ca^{2+} je ligand za taj receptor. Ovi receptori prisutni su u paratireoidnoj žlezdi, C-ćelijama tireoideje, ali i u drugim tkivima i organima, kao npr. u bubrežima, mozgu (7,19).

Aktivni fragmenti predstavljaju samo mali deo cirkulišućeg PTH i brzo se razgrađuju, dok karboksi-terminalni fragmenti predstavljaju većinu cirkulišućeg PTH i imaju duži poluživot. Izlučuju se iz organizma putem bubrega i, samim tim, povećana je koncentracija ovih fragmenata u plazmi u bubrežnoj insuficijenciji (7,15).

Prvi radioimunoesej za određivanje serumske koncentracije PTH datira iz 1963.godine. Većina inicijalno proizvedenih imunoeseja sadržavali su anti PTH antitela za epitope mid- i karboksi-terminalnog regiona hormona i imali su veliku unakrsnu-reaktivnost sa različitim fragmentima PTH i značajno su precenjivali pravu koncentraciju PTH (1-84) u serumu (22). Nakon otkrića da je amino-terminalni region biološki aktivni deo PTH i otkrića različitih PTH fragmenata u cirkulaciji, posebno u bubrežnoj insuficijenciji, razvijaju se imunometrijski eseji sa dva različita antitela, za epitope karboksi-terminalnog (aminokiseline 39-84) i amino-terminalnog regiona hormona (aminokiseline 12-24) (22,23). Takvi imunoeseji nazvani su drugom generacijom imunoeseja za detekciju PTH i smatrano je da detektuju gotovo isključivo intaktan hormon PTH (1-84), što je posebno

značajno za dijagnozu hiperparatireoidizma. Međutim, Brossaud et al. pokazali su da osim karboksiterminalnih fragmenata PTH kojima nedostaje celi amino-terminalni deo (PTH 34-84), postoje i veliki karboksi-terminalni fragmenti sa delimično sačuvanim amino-terminalnim regionom, prvenstveno u bubrežnoj insuficijenciji (ovi fragmenti nađeni su u oko 20% zdravih ispitanika i 50% pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom). Ovi fragmenti nazvani su „non 1-84“ PTH fragmenti [nt PTH (1-84)] i imunoeseji druge generacije pokazali su unakrsnu reaktivnost sa ovim PTH fragmentima (22). Zatim su razvijeni imunometrijski eseji treće generacije („ceo PTH“) sa antitelima na epitope na početku amino-terminalnog regiona (aminokiseline 1-4) i tako je izbegnuta unakrsna reaktivnost sa velikim karboksi-terminalnim fragmentima (PTH 7-84). Međutim, imunoseji treće generacije pokazali su unakrsnu reaktivnost sa amino-terminalnim fragmentima PTH, različitim od PTH 1-84. Ovi fragmenti prisutni su u oko 8% slučajeva kod zdravih osoba i u 15% slučajeva kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (24). Usprkos navedenim nedostacima, pokazano je da postoji značajna korelacija nalaza imunometrijskih eseja druge i treće generacije (23,24). Unazad 10-15 godina razvija se četvrta generacija imunoeseja na bazi hromatografije i mas-spektrofotometrije („LC-MS“) koje su relativno novo područje ispitivanja i nema konsenzusa koja je od ovih metoda najpouzdanija za rutinsku upotrebu (22).

1.3.2. PTH i homeostaza kalcijuma

Paratiroidni hormon primarno reguliše metabolizam kalcijuma, odnosno održava ekstracelularnu koncentraciju kalcijuma u uskom normalnom opsegu (7,25).

Kalcijum senzitivni receptori (CaSR) na glavnih ćelija paratireoidne žlezde prepoznaju i reaguju na male, fiziološki značajne promene u ekstracelularnoj koncentraciji Ca^{2+} i dolazi do odgovarajuće promene u ćelijskoj funkciji npr. u odgovoru na hiperkalcemiju paratireoidne ćelije luče manje PTH, a C ćelije tireoideje luče kalcitonin. Zatim, efektorski organi (kosti, bubrezi i creva) reaguju na kalcitropne hormone promenom transporta jona i vraćanje ekstracelularne koncentracije Ca^{2+} u referentne granice. Homeostaza kalcijuma je regulisana preko dejstva PTH, kalcitonina i vitamina D. (25)

PTH svoje dejstvo ostvaruje preko specifičnih receptora (PTH1 receptori) na membranama klasičnih efektorskih ćelija (ćelija bubrega i kostima -osteoblasti). Naime, PTH svoje dejstvo ostvaruje i na neklasičnim efektorskim ćelijama- na fibroblastima, hondrocitima, glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova, kardiomiocitima, adipocitima, trofoblastima placentе itd. (17,25)

PTH deluje direktno na kosti, gde podstiče resorpciju kalcijuma, i na bubrege, gde podstiče reapsorpciju kalcijuma i sintezu 1,25-dihidroksivitamina D [1,25(OH)2D] i, indirektno na creva, preko povećanja sinteze 1,25(OH)2D i tako povećanja apsorpciju kalcijuma u crevima (7,25).

Serumska koncentracija PTH je regulisana negativnom povratnom spregom. Kalcijum, delujući na kalcijum senzitivne receptore, i vitamin D preko nuklearnih receptora inhibišu sintezu i lučenje PTH. (7) Osim toga, pokazano je i direktno dejstvo fosfata na lučenje PTH, nezavisno od dejstva Ca^{2+} ili kalcitriola. Hipofosfatemija značajno smanjuje koncentraciju PTH mRNA u paratireoidnim ćelijama i serumsku koncentraciju PTH (7,21).

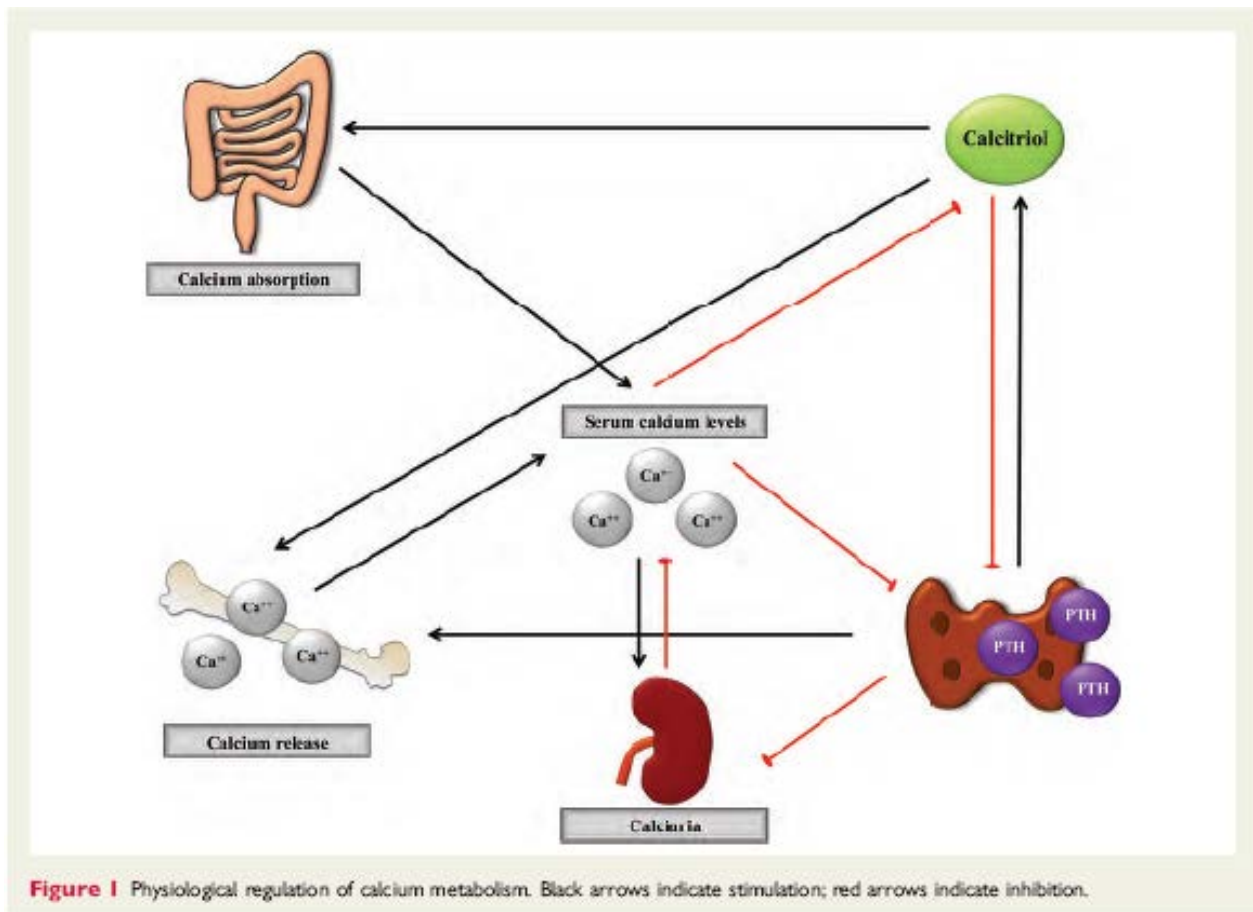
Brzi efekat PTH na kontrolu serumske koncentraciju Ca^{2+} , PTH ostvaruje preko efekta na kosti i, u manjem obimu, efekta na bubrežni klirens Ca^{2+} . Dok se stabilno stanje Ca^{2+} koncentracije u plazmi ostvaruje preko efekta PTH na creva (7).

Renalni efekti PTH odvijaju se u toku nekoliko minuta i višestruki su, uključuju povećanje ekskrecije fosfata usled blokade tipa II Na/Pi kotransportera na nivou proksimalnih tubula, povećavaju reapsorpciju kalcijuma na nivou distalnih tubula preko aktivacije dihidropirin-senzitivnog Ca^{2+} kanala i stimulaciju bubrežne 25(OH)D-1 hidroksilaze (7).

Ranije se smatralo da je efekat PTH na intestinalnu apsorpciju kalcijuma samo indirektan, tj. da PTH preko stimulacije sinteze α -1-hidroksilaze u bubrezima povećava stvaranja aktivnog metabolita vitamina D 1,25(OH)2D3 koji direktno povećava resorpciju i kalcijuma i fosfata u tankom crevu. Međutim, novije studije pokazale su da postoji funkcionalni PTH receptor u crevima i da PTH tako može ostvariti i direktnu ulogu na resorpciju Ca^{2+} (7).

Takođe, PTH ima višestruka dejstva i na kosti, neka direktna i neka indirektna. PTH posredovano oslobađanja koštanog kalcijuma može nastupiti u nekoliko minuta. Hronični efekat povišenog PTH je osteolastima uzrokovana resorpcija kostiju. Kod

intermitentne administracije PTH u toku 1-2h svakodnevno, dovodi do povećanog formiranja koštanog tkiva, što je posebno uočljivo na trabekularnoj kosti kičmenog stuba i kuka i to otkriće dovelo je do primene PTH u terapiji osteoporoze. Osteoblasti (ili prekursori ćelija strome) imaju receptore za PTH, dok ih osteoklasti nemaju. PTH posredovana stimulacija osteoklasta ostvaruje se oslobađanjem različitih citokina iz osteoblasta koji aktiviraju osteoklaste (7).



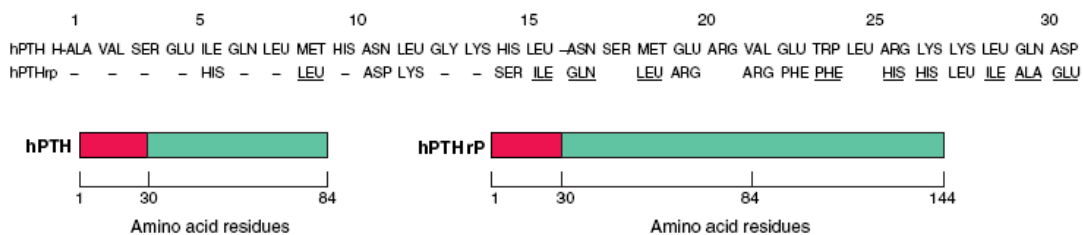
Slika 2: Paratiroidni hormon i homeostaza kalcijuma (Heine GH, Nangaku M, Fliser D. Calcium and phosphate impact cardiovascular risk. Eur Heart J. 2013;34(15):1112-21.)

1.3.3. Paratiroidnom hormonu sličan peptid

Takozvani PTH sličan protein („parathyroid hormone–related protein“–PTHrP) je protein sa parakrinom i autokrinom funkcijom, koji proizvode razne ćelije, npr. ćelije mozga, pankreasa, srca, pluća, dojke, placente, glatke mišićne ćelije i endotelne ćelije krvnih

sudova i koji, takođe, svoje efekte ostvaruje, kao i PTH, vezivanjem za PTH1 receptora koji se zbog toga naziva i PTH/PTHrP receptor. Dejstvo na iste receptore objašnjava se velikom strukturnom sličnošću amino-terminalnih regiona ovih polipeptida. Šest od prvih sedam aminokiselina ovih polipeptida su identične (**Slika 3.**).

PTHrP otkriven je u velikoj koncentraciji u plazmi kod nekih tumora i uzrokuje malignim procesom izazavanu hiperkalcemiju (7,17). U fiziološkim okolnostima, PTHrP se sekretuje i razgrađuje lokalno u raznim tkivima i uključen je u ćelijski rast, diferencijaciju i fetalni razvoj skeleta. Ovaj polipeptid nije detektovan u plazmi u nekoj značajnijoj koncentraciji u fiziološkim uslovima, što potvrđuje njegovu parakrinu/autokrinu ulogu. PTHrP ima mali uticaj na koncentraciju Ca^{2+} , osim, kako je gore navedeno, kod hiperkalcemije maligne etiologije kod neoplazmi prvenstveno skvamoznih ćelija. Ispitivanja na životinjama su pokazala da PTHrP utiče na tranplacentarni transfer kalcijuma i pokazano je postojanje visoke koncentracije PTHrP u tkivu dojke i u mleku sisara. Humano i kravlje mleko, takođe, sadrže visoku koncentraciju PTHrP, ali fiziološki značaj ovog nalaza nije utvrđen (7,17).



Slika 2: Strukturna sličnost osnova je funkcionalne sličnosti PTH i PTHrP (Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Fauci AS, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Edition. USA. The McGraw-Hill Medical Publishing Division 2005.)

Kao što je gore navedeno, PTH i PTHrP svoje dejstvo ostvaruju preko PTH/PTHrP receptora ili PTH-1 receptora (PTH1R). PTH1R pripada superfamiliji GPCR („G protein linked receptor“) i nakon vezivanja hormona, aktivira G-protein koji zatim aktivira različite sekundarne glasnike; adenil ciklaza/cAMP/ protein kinaza A put ili fosfolipaza C/protein kinaza C put i kalcijumske kanale, čime se objašnjavaju različiti efekti hormona u različitim tkivima (17).

Osim dejstva na klasične ciljne ćelije, PTH i PTHrP ispoljavaju dejstvo na i na tri tipa kardiovaskularnih ćelija: vaskularne glatke mišićne ćelije, kardiomiocyte i ćelije sprovodnog sistema srca. Fiziološka uloga PTH i PTHrP na kardiovaskularni sistem nije potpuno razjašnjena. Uočena je povezanost povišene koncentracije PTH i PTHrP sa različitim kardiovaskularnim oboljenjima, prvenstveno hipertrofijom miokarda leve komore, aterosklerozaom i arterijskom hipertenzijom (17).

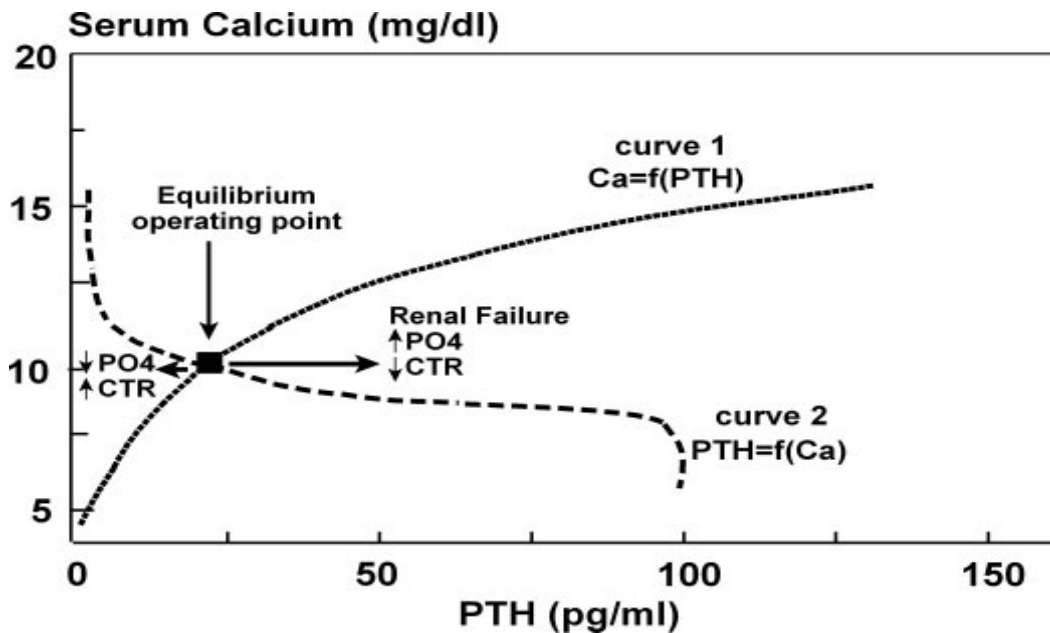
1.3.4. Regulacija sekrecije PTH

Kalcijum je glavni fiziološki regulator sekrecije PTH, međutim, identifikovani su i drugi regulatori sekrecije PTH u fiziološkim uslovima. Pored kalcijuma to su prvenstveno fosfati i kalcitriol, ali i magnezijum, kateholamini, fibroblastni faktor rasta 23 (FGF23), estrogen itd. Međutim, uticaj i značaj svakog pojedinačnog od ovih faktora na lučenja PTH u fiziološkim uslovima još nije potpuno jasan.

Kalcijum

Kalcijum je glavni regulator funkcije paratiroidne žlezde. Kao što je ranije navedeno, sekrecija PTH je u obrnuto proporcionalno zavisna od koncentracije jonizovanog kalcijuma u ekstracelularnoj tečnosti (ECT). S obzirom da PTH povećava koncentraciju Ca^{2+} u ECT preko svog dejstva na kosti, bubrege i creva, negativnom povratnom spregom Ca^{2+} deluje na sekreciju paratiroidnog hormona i tako se koncentracija Ca^{2+} u plazmi održava veoma uskim normalnim granicama. Prema tome postoji bifunkcionalni odnos jonizovanog kalcijuma i PTH (26). Na **slici br.4** prikazana je promena serumske koncentracije PTH u odgovoru na promene serumske koncentracije kalcijuma (kriva 1.) i, obrnuto, promene serumske koncentracije kalcijuma u odgovoru na PTH (kriva 2). Kod odgovora na PTH serumski kalcijum postoji gotovo linearan porast kod koncentracija jonizovanog kalcijuma između 1,25 mmol/L do 2,5 mmol/L u serumu, a zatim je porast serumskog kalcijuma manji u odgovoru na dalje lučenje PTH (26). Kriva 2. prikazuje supresiju lučenja PTH u hiperkalcemiji posebno kada je serumske koncentracija

kalcijuma iznad 2,5 mmol/L, serumske vrednosti PTH se približavaju, ali nikad ne dostignu nulti nivo (26).



Slika 4: Bidirekcionni odnos PTH i serumskog kalcijuma (Felsenfeld AJ, Rodríguez M, Aguilera-Tejero E. Dynamics of parathyroid hormone secretion in health and secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(6):1283-305.)

Tako je i u studiji Mayera i saradnika pokazano je da polagan pad nivoa kalcijuma u ECT dovodi do polaganog porasta sekrecije PTH do određenog nivoa kada se postigne maksimum sekrecije PTH nakon kojeg se održava mali ili više nema porasta sekrecije PTH (kad je koncentracija Ca^{2+} iznad 2,5 mmol/L) (27). Međutim, persistentna bazalna sekrecije uočena je i kad je prisutna hiperkalcemija (4-4.5 mmol/L) u naredna 24 časa (28). Molekularna analiza hormona koji se luči u ovim uslovima pokazala je da se radi dominantno o biološki neaktivnim karboksi-terminalnim fragmentima hormona (29). Promena u sekreciji PTH nastaje u sekundama po primeni stimulusa, tj. po nastanku hipokalcemije. Razlog je, kako je ranije navedeno, oslobađanje ranije sintetisanog hormona iz sekretornih granula glavnih ćelija paratireoideje (25,30). Nakon toga prolongirana hipokalcemija, u toku 15-30 minuta, dovodi do povećane transkripcije mRNA za PTH, dok kod hipokalcemije dužeg trajanja (npr. u bubrežnoj insuficijenciji)

dolazi do proliferacije i hipertrofije ćelija paratireoideje narednih dana i nedelja (25,30). Akutno lučenje PTH je bifazično, sa oslobađanjem inicijalno veće količine hormona u nekoliko minuta, koje je manje intenzivno u narednim satima (31). Takođe, značajno je za tumačenje uloge hormona u fiziološkim uslovima i to što je zapaženo da sekrecija hormona pokazuje cirkardijarni ritam. Lučenja PTH u toku noći je dva puta veće nego u toku dana, što se objašnjava se objašnjava padom koncentracije Ca u krvi usled pada u koncentraciji serumskih albumina i posledično kalcijuma vezanog za albumine i usled hemodilucije u toku noći (32). Ovaj porast lučenja PTH u toku noći može se suprimirati samo infuzijom velikih koncentracija Ca^{2+} i pravi uzrok takvog lučenje nije sasvim jasan (mogući uticaj nervnog sistema i kateholamina) (32). Neke studije povezuju ovaj cirkardijarni ritam lučenja PTH sa fazama sna, tj. REM fazom sna (33). U studiji el-Hajj Fuleihan G. i saradnika da se radi o endogenom cirkardijarnom ritmu lučenja PTH (34).

Fosfati

Hiperfosfatemija stimuliše lučenje PTH. Naime, pokazano je da PTH inhibiše resorpciju fosfata u tubulima bubrega i dovodi do fosfaturije i hipofosfatemije, što je, s druge strane, regulisano koncentracijom fosfata u serumu (7,18). Ranije je smatrano da fosfati nemaju direktni uticaj na sekreciju PTH i da hiperfosfatemija dovodi do hipokalcemije usled stvaranja kompleksa između kalcijuma i fosfata i tako stimuliše sekreciju PTH (35). Istraživanja in vivo su, međutim, pokazala da hiperfosfatemija, kao i hipokalcemija povećavaju koncentraciju PTH mRNA (21,30). Ovaj efekat je posttranskripcioni, za razliku od dejstva kalcitriola koji direktno smanjuje transkripciju PTH gena. Ca^{2+} i P su regulatori faktora citosola koji održavaju balans degradacije i protekcije PTH mRNA (30). U novim studijama je pokazano da postoje tri vezujuća mesta za fosfate na PTH mRNA preko kojih povećani fosfati u serumu stimulišu, i, obrnuto, smanjeni fosfati inhibišu degradaciju PTH mRNA (21,30,36). Fosfati moguće i indirektno stimulišu sekreciju PTH preko fibroblastnog faktora rasta 23 kojeg luče osteoblasti (18).

Vitamin D

Metaboliti vitamina D, 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ i 24,25-(OH)₂ vitamin D₃ utiču na aktivnost paratireoidne žlezde, s tim da je kalcitriol tj. 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ je metabolit vitamina D sa najvećom aktivnošću (37). Dokazano je postojanje nuklearnih i citoplazmatskih receptora za 1,25(OH)₂ vitamina D₃ u paratireoidnoj žlezdi, kao i u crevima i kostima (38). Preko ovih nuklearnih receptora 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ direktno suprimira transkripciju PTH gena (19). Ovi nalazi ukazali su na mogući mehanizam povratne sprege koji povezuje metabolite vitamina D i sekreciju PTH. Poznato je da je značajna fiziološka uloga PTH je da povećava aktivnost renalne 1 α -25-hidroksilaze i tako povećava sintezu 1,25-(OH)₂ vitamina D₃ iz prekursora 25-hidroksi vitamina D. Nakon toga 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ dovodi do povećanja apsorpcije kalcijuma iz creva i povećanja koncentracije kalcijuma u ECT. Tako povećana koncentracija kalcijuma dovodi do inhibicije sekrecije paratireoidnog hormona. Za ovaj sistem povratne sprege potrebni su sati za delovanje s obzirom na vreme koje je potrebno da 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ dovede do povećane sinteze kalcijum vezujućeg proteina i time povećane apsorpcije kalcijuma u crevima (7).

Magnezijum

Pored kalcijuma na sekreciju PTH uticaj imaju i drugi dvovalentni katjoni, prvenstveno magnezijum. Pokazano je da koncentracija magnezijum u ECT ima isti učinak na lučenje PTH kao i ECT kalcijum, ali najverovatnije u koncentracijama koje su nekoliko puta veće od koncentracija magnezijuma u plazmi u fiziološkim uslovima (39). S obzirom da je normalna koncentracija magnezijuma u krvi mnogo manja nego koncentracija kalcijuma i, s obzirom da je uticaj magnezijuma na lučenje PTH mnogo slabiji, moguće je da je uticaj magnezijuma na regulaciju lučenja PTH u fiziološkim uslovima mali (25). U nekim studijama pokazano je da magnezijum pojačava dejstvo kalcijuma na lučenje PTH. Pokazano je da kada je hipomagnezijemija sa koncentracijom magnezijuma ispod 0,8 mmol/L, dovodi do smanjenog lučenja PTH kao odgovor na hipokalcemiju. Nivo magnezijuma u serumu od 0,8 do 1 mmol/L dovodi do normalne stimulacije lučenje

PTH, a koncentracija veća od 1 mmol/l inhibira lučenje PTH (40). Povišena koncentracija magnezijuma u ECT u bubrežnoj insuficijenciji dovodi do supresije sekrecije PTH (25). Međutim, hronična hipomagnezijemija dovodi do paradoksalnog smanjenog lučenja PTH i smatra se da je intracelularni magnezijum neophodan za proces sekrecije hormona i da blokira sekreciju PTH (25).

Kateholamini

Postoje jaki dokazi da kateholamini utiču na sekreciju PTH. Beta adrenergički agonisti (epinefrin, izoproterenol) pojačavaju sekreciju paratiroidnog hormona uzrokovanu hipokalcemijom, i ovo pojačanje sekrecije može biti blokirano antagonistima beta adrenergičkih receptora kao što je propranolol (25,41). U slučaju hiperkalcemije efekat kateholamina na sekreciju PTH je manje izražen (25). U in vitro studijama pokazano je da su nivoi kateholamina potrebni za poticanje lučenja PTH bliski fiziološkim nivoima (31,42). Efekti kateholamina na sekreciju PTH su aditivni efektu hipokalcemije, što se smatra dokazom postojanja receptora za kateholamine na epitelnim ćelijama paratiroidne žlezde (41). Takođe, pokazano je i postojanje simpatičke inervacije paratiroidne žlezde što se smatra potvrdom uticaja kateholamina na lučenje PTH (43). Osim toga, kateholaminima stimulirano lučenje PTH može se blokirati propranololom, ali ne i lučenje uzrokovano hipokalcemijom (25,41). U studiji Shah-a i saradnika pokazana je stimulacija sekrecije PTH u hipoglikemijskom stresu uzrokovanom injekcijom insulina. PTH pokazuje porast 5 minuta nakon nastanka maksimalne hipoglikemije, dok je porast kortizola zabeležen nakon 30 minuta nakon maksimalne hipoglikemije, što je pokazalo da porast PTH nije uzrokovan kortizolom (44). U studijama na životinjama, dopamin pojačava sekreciju PTH in vivo i in vitro, ali taj efekat nije pokazan u humanim studijama (25).

Fibroblastni faktor rasta 23 i α -Klotho

Fibroblastni faktor rasta 23 (FGF23) je hormon koji oslobađaju osteoblasti i osteoklasti u kostima. FGF23 ima ulogu u metabolizmu fosfata i vitamina D tako što stimulira urinarnu ekskreciju fosfata i smanjuje sintezu kalцитriola preko inhibicije 1α -hidroksilaze u bubrezima (18). Nedavno je ustanovljeno da je i paratiroidna žlezda ciljani organ za FGF23. FGF23 receptori tip 1 i tip 3 nađeni su u paratiroidnoj žlezdi (45). FGF-23 inhibira sintezu PTH u paratiroidnim žlezdama (46).

Klotho gen otkriven je 1997. godine. Ime gena je određeno prema imenu boginje iz grčke mitologije koja određuje trajanje života. Miševi sa mutiranim Klotho genom imaju kratak životni vek, aterosklerozu, osteoporozu, kožne promene itd. (47) Klotho gen ima ulogu i u homeostazi kalcijuma i fosfata. Pokazano je da kod miševa sa mutiranim genom postoji hiperfosfatemija, povišena serumska koncentracija kalцитriola i hiperkalcemija (47). Kasnije je identifikovan α -Klotho, izoforma Klotho proteina, koji pojačava sekreciju PTH i reapsorpciju kalcijuma u bubrezima (47,48). Pokazano je i da se α -Klotho protein veže za FGF23 i dovodi do aktivacije FGF23 i da je FGF23 regulacija fosfaturije zavisna od α -Klotho proteina (47).

Estrogen i progesteron

Prevalenca hiperparatiroidizma je veća kod žena u postmenopauzi što upućuje na eventualnu vezu hiperparatiroidizma i estrogena (49). Pokazano je da u postmenopauzi dolazi do postepenog gubitka koštane mase koje protiče kroz dve faze sa suprotnim delovanjem na sekreciju PTH. U ranoj fazi, gubitkom dejstva estrogena na kosti dolazi do pojačanog otpuštanja koštanog kalcijuma u ekstracelularnu tečnost i kompenzatorne smanjene sekrecije PTH. U kasnijoj fazi, gubitkom neskeletnih efekata estrogena (dejstvo na creva i bubrege), dolazi do povećanog gubitka kalcijuma i kompenzatorne povećane sekrecije PTH. Supstituciona terapija estrogenom suprimira lučenje PTH (50). Dokazano je i postojanje α i β estrogenskih receptora na paratiroidnim ćelijama (51). Estrogen i progesteron pojačavaju sekreciju PTH u studijama in vivo (25).

Drugi potencijalni stimulatori sekrecije PTH

Za različite hormone pokazano je da utiču na sekreciju PTH, uglavnom u in vitro studijama. Koliki je njihov značaj u fiziološkim uslovima nije razjašnjeno.

Kortizol povećava koncentraciju PTH u serumu u nekim in vivo i in vitro studijama. Pretpostavljeno je da kortizol deluje i direktno na paratiroidne žlezde, ali i indirektno povećava sekreciju PTH preko smanjenja serumskog kalcijuma usled smanjene intestinalne apsorpcije i tubularne reapsorpcije kalcijuma (25,52). Međutim, ima i studija koje nisu pokazale da kortizol povećava sekreciju PTH (44).

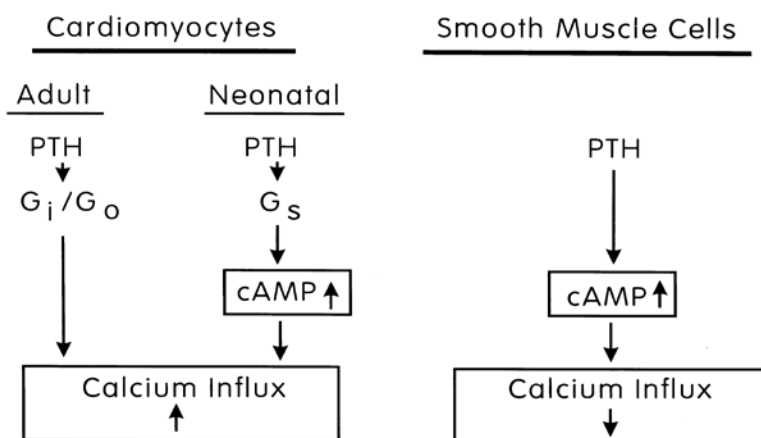
Hormon rasta u animalnim studijama dovodi do hiperkalcemije i povećane serumske koncentracije PTH (53).

1.4. PARATIREOIDNI HORMON I KARDIOVASKULARNI SISTEM

Još su Collip i Clark 1925. godine pokazali u eksperimentima na psima da injekcija ekstrakta paratiroidne žlezde dovodi do snižavanja arterijskog krvnog pritiska. Međutim, kao što je ranije navedeno, tek je 1959. godine paratiroidni hormon pravilno izolovan iz tkiva paratiroidne žlezde i sintetisan, nakon čega su Charbon i saradnici nedosmisleno demonstrirali vazodilatatorni efekat ovog hormona. Pokazano je da ovo dejstvo hormona ne može biti poništeno farmakološkim antagonistima drugih ranije poznatih vazoaktivnih supstanci i zaključeno je da je vazodilatatorni efekat posledica direktnog dejstva paratiroidnog hormona (54). Interes za kardiovaskularna dejstva PTH raste od osamdesetih godina prošlog veka s obzirom na kliničke podatke da PTH doprinosi progresiji više kardiovaskularnih oboljenja. U hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji npr. postoji dugotrajno povišena serumska koncentracija PTH koje se povezuje sa nastankom hipertrofije leve komore, vaskularnim kalcifikacijama i ubrzanom aterosklerozom i 50% godišnjeg mortaliteta u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji pripisuje se kardiovaskularnim događajima (55).

Danas je poznato da, pored klasičnih ciljnih ćelija (osteoblasti, hondrociti i ćelije tubula bubrega), postoje i tzv. neklasične ciljne ćelije na kojima dejstvo ostvaruje i PTH i PTHrP. To su kardiomiociti, vaskularne glatke mišićne ćelije, ćelije endotela krvnih sudova i ćelije sprovodnog sistema srca (17,55). Preko prve 34 aminokiseline amino-terminalnog kraja PTH ispoljava punu biološku aktivnost na klasičnim ciljnim ćelijama. Sekundarni glasnici u klasičnim ciljnim ćelijama su adenilatna ciklaza i protein kinaza C (PKC) (17). Sekundarni glasnik preko kojeg PTH ostvaruje dejstvo na neklasičnim ciljnim ćelijama je uglavnom protein kinaza C (osim vazodilatatornog dejstva koje PTH ostvaruju preko adenilatne ciklaze). Kardiomiociti gube reaktivnost na adenilatu ciklazu sa sazrevanjem ćelija. Naime, neonatalni kardiomiociti reaguju na PTH akumulacijom cAMP-a, što ukazuje na adenilatnu ciklazu kao sekundarni glasnik. Adultni kardiomiociti, međutim, u odgovoru na PTH aktiviraju PKC put (**slika 5**) (17,55).

Vazodilatatorni efekat PTH ostvaruje aktivacijom adenilatne ciklaze u glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova. Taj efekat ostvaruje se preko cAMP zavisne blokade L tipa kalcijumskih kanala. Amino-terminalni region PTH polipeptida je neophodan za ostvarenje ovog efekta. PTH (1-34) ostvaruje potpun biološki efekat, dok “okrnjeni” peptidi, PTH (3-34) i PTH 7-34) ostvaruju antagonistički efekat. Osim toga, PTH dovodi do smanjenog influksa kalcijuma u glatke mišićne ćelije krvnih sudova, dok povećava influks kalcijuma u kardiomiocite (**slika 5**, opisano u daljem tekstu) (55).



Slika 5: PTH povećava influks kalcijuma u kardiomiocite i smanjuje influks kalcijuma u glatke mišićne ćelije (Schlüter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. Cardiovasc Res. 1998;37(1):34-41.)

Nasuprot ovog nalaza je in vitro studija Kawashima u kojoj je pokazano da PTH u fiziološkim dozama dovodi do prolaznog povećanja koncentracije intracelularnog kalcijuma u glatkim mišićnim ćelijama (55, 56). Razlog za ovaj različiti nalaz, od gore navedenog dejstva PTH u fiziološkim uslovim, nije jasan (55).

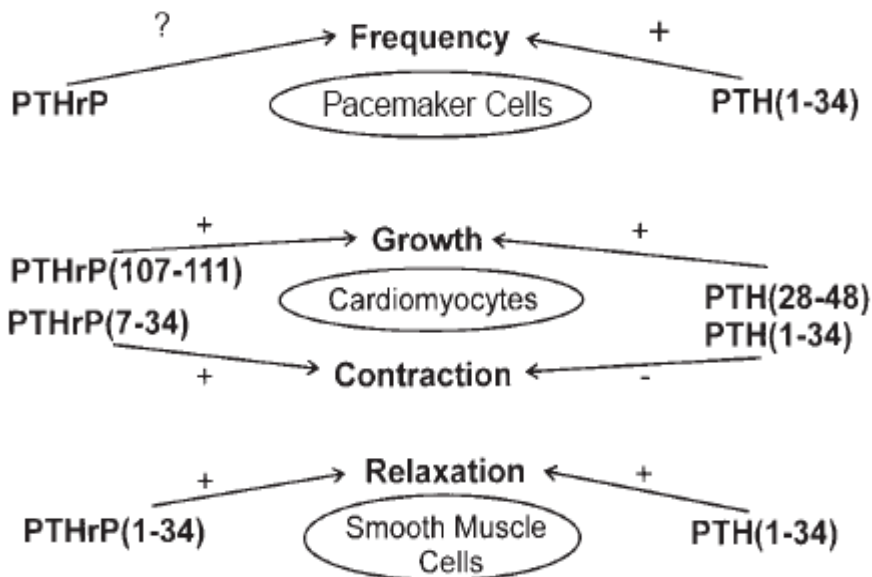
Neklasične ciljne ćelije za PTH su i ćelije sprovodnog sistema srca. Isprva je smatrano da je pozitivan hronotropni efekat PTH sekundaran, usled vazodilatacije (17,55). Zatim je pokazano u više studija da PTH ispoljava direktno dejstvo na ćelije sprovodnog sistema srca. U in vitro studiji Hara M. i sar. Pokazano je da PTH ispoljava i direktno dejstvo na sinusni čvor i ćelije sprovodnog sistema srca i preko povećanja *If* struje (spontana dijastolna depolarizacija) i otvaranja L tipa kalcijumskih kanala (57). Shimoyama M i saradnici su pokazali da pozitivan hronotropni efekat PTH ostvaruje preko adenilatne ciklaze i povećane koncentracije intracelularnog cAMP-a u ćelijama sinusnog čvora i skraćanja faze spontane dijastolne depolarizacije (*If* struja) (58).

Podaci o pozitivnom inotropnom efektu PTH su konfliktni iz raznih izvora. Katoh J. i saradnici pokazali su u in vitro studiji pozitivan inotropni efekat PTH koji je moguće delimično blokirati propranololom. Zaključeno je da je ovaj efekat PTH delimično ostvaruje otpuštanjem lokalnog norepinefrina iz miokarda koji pozitivan inotropni efekat ostvaruje preko beta adrenergičke stimulacije i povećanog infliksa kalcijuma preko ćelijske membrane, nema efekta preko adenilatne ciklaze (59). Nickols i saradnici su pokazali u in vitro studiji da PTHrP i PTH imaju pozitivan hronotropni, pozitivan inotropni efekat i da pojačavaju koronarni protok (60). Ovo nije potvrđeno u drugim studijama (17,55). Tako su Ogino i saradnici zaključili da se pozitivni inotropni efekat ne može odvojiti od pozitivnog hronotropnog i vazodilatatornog efekta i da je posledica ovih direktnih efekata PTH, odnosno posledica povećanog koronarnog protoka (61). Takođe, kontroverzan je podatak da PTH preko PKC puta blokira kontraktilni efekat beta adrenergičke stimulacije kardiomiocita (55).

Preko PKC kao sekundarnog glasnika PTH ostvaruje hipertrofični efekat na kardiomiocite, odnosno povećava sintezu proteina i ukupnu sadržaj proteina u kardiomiocitima, kao i ekspresiju fetalnih tipova proteina kao što je kreatin kinaza BB. (55). Ovo je od kliničkog značaja, s obzirom da je poznato da u sekundarnom hiperparatoreoidizmu u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji i posebno kod dijaliznih

pacijenata sa hronično povišenim PTH u preko 70% slučajeva nalazimo hipertofiju leve komore i da je ta hipertrofija reverzibilna nakon paratireoidektomije (17).

Može se zaključiti da PTH, ali i PTHrP ostvaruju svoje efekte i na ćelije kardiovaskularnog sistema. Na **Slici 6** prikazano dejstvo PTH i PTHrP na kardiovaskularne ciljne ćelije, kao i funkcionalni domeni preko kojih ostvaruju svoja dejstva.



Slika 6: Funkcionalni domeni i dejstvo PTH i PTHrP na kardiovaskularnim ćelijama (Schlüter KD. PTH and PTHrP: Similar Structures but Different Functions. News Physiol Sci. 1999;14:243-249.)

Rezultati brojnih studija koje su nesumljivo pokazale vazodilatatorni/vazorelaksantni efekat PTH, kao i efekat PTH na srce, mogu se sumarno prikazati kao u nekoliko tačaka:

1. Vazodilatatorni efekat PTH ostvaruje bez promene u serumskom kalcijumu i ostvaruje se preko tipa 1 PTH/PTHrP receptora na glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova;
2. Vazodilatatorni efekat je izraženiji na arteriolama nego na velikim krvnim sudovima;
3. PTH antagonizuje vazokonstriktorni efekat vazoaktivnih agenasa koji svoje dejstvo ostvaruju drugim mehanizmima;

4. PTH ispoljava pozitivni inotropni, pozitivni hronotropni i hipertrofični efekat na srce (62).

Fiziološki značaj dejstva PTH na kardiovaskularne ciljne ćelije je, međutim, i dalje nepotpuno razjašnjen, s obzirom da su koncentracije PTH potrebne za vazodilatatorni efekat (10-100 nM) mnogo veće od normalnih nivoa ovog hormona u cirkulaciji (10 pM) (54,62). Zbog toga se postavljalo pitanje kako bi fiziološki nivoi ovog hormona mogli delovati na vaskularni tonus. Takođe, s obzirom da se kod primarnog hiperparatireoidizma i hronično povišenih vrednosti PTH u cirkulaciji uobičajeno javlja arterijska hipertenzija (ne hipotenzija) i vrednosti arterijskog krvnog pritiska se nakon paratireoidektomije često normalizuju, postavljalo se pitanje koji je uzrok ovakvog paradoksalnog odgovora na povišene vrednosti PTH (54,62). Rambašek i saradnici su pokazali da paratireoidektomija i dijeta sa visokim unosom kalcijuma smanjuju povišeni krvni pritisak u uslovima eksperimentalne hipertenzije i istakli PTH ima na neki način permisivni efekat za razvoj hipertenzije i to, najverovatnije, usled dugotrajnog efekta na izmenu kalcijuma i koncentraciju kalcijuma u zidu krvnog suda (63). Young i saradnici su, takođe, zaključili da je hipertenzija u hiperparatireoidizmu sekundarna pojava s obzirom da PTH dovodi do promena ostalih faktora regulacije vaskularnog tonusa prvenstveno jonizovanog kalcijuma (64). Takođe, od strane drugih autora pretpostavljeno je da dugotrajna izloženost povišenim vrednostima PTH može dovesti o desenzibilizacije vaskularnog tkiva na PTH ili PTHrP (62). Osim toga, nakon otkrića i kloniranja PTHrP 1987. godine, koji ima autokrino/parakrino dejstvo, smatra se da je moguće ovaj peptid, koji se u lokalno luči u glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova u odgovoru na vazokonstriktorne (angiotenzin II, serotonin, endotelin, norepinefrin, bradikinin i trombin) i mehaničke stimuluse (npr. protok krvi, balon dilatacija ateriije, mišićne kontrakcije) značajniji za lokalno vazodilatatorno dejstvo od PTH (62).

1.5 PARATIREOIDNI HORMON I KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Kardiovaskularni morbiditet i mortalitet su povećani i u primarnom i u sekundarnom hiperparatireoidizmu. Dok su podaci o kardiovaskularnom morbiditetu i mortalitetu u

primarnom hiperparatireoidizmu kontradiktorni, u sekundarnom hiperparatireoidizmu u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji je nesumnjivo kardiovaskularno oboljevanje češće (50% godišnjeg mortaliteta je zbog kardiovaskularnih uzroka) (65,66,67). Međutim, u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji sa sekundarnim hiperparatireoidizmom kardiovaskularno oboljevanje je multifaktorijalne etiologije i nastaje zbog: hipertenzije, hipervolemije, hiperlipidemije, ubrzane ateroskleroze, anemije, poremećaja elektrolita, acidoze, malnutricije, ali se, barem delimično, ovo oboljevanje može povezati i sa poremećajem hemostaze kalcijuma i fosfata i hronično povišenim PTH. (66,67). Naime, pokazano je da terapija kojom se normalizuje serumska koncentracija PTH poboljšava prognozu pacijenata sa sekundarnim hiperparatireoidizmom u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji (24,67). Kada je primarni hiperparatireoidizam u pitanju nekoliko studija je potvrdilo povećani kardiovaskularni mortalitet u primarnom hiperparatireoidizmu, ali ima i studija koje taj nalaz ne potvrđuju (64,67). Hedbäck i saradnici su zaključili da su hiperkalcemija i serumska koncentracija paratireoidnog hormona prediktori kardiovaskularne smrti (68). U studiji Ljunghalla i saradnika, kao i u studiji Wermersa i saradnika hiperkalcemija je bila glavni pokazatelj povećanog kardiovaskularnog mortaliteta (69,70). Takođe, paratireoidektomija je u nekoliko studija poboljšala prognozu ovih pacijenata (65).

1.5.1.Paratireoidni hormon i hipertenzija

Povezanost hipertenzije i PTH je potvrđena u više studija, kako u studijama primarnog hiperparatireoidizma, tako i u epidemiološkim studijama (71,72,73). Prevalenca hipertenzije u primarnom hiperparatireoidizmu prema različitim izvorima iznosi 25-70% (74). U studiji Broulika i saradnika incidenca hipertenzije kod pacijenata sa primarnim hiperparatireoidizmom iznosila je 29%, sa signifikantnim padom krvnog pritiska posle paratireoidektomije (71). Švedska epidemiološka Tromso studija pokazala je postojanje signifikantne povezanosti PTH i povišenog arterijskog krvnog pritiska posebno u ženskoj populaciji i kod starijih pacijenata (72). Patofiziologija povezanosti hipertenzije i PTH nije sasvim razjašnjena. Više je predisponirajućih mehanizama: PTH dovodi do povećane sinteze 1,25(OH)₂ vitamina D, koji zatim dovodi do povećanog influksa

kalcijuma u glatke mišićne ćelije krvnih sudova uzrokujuću povišen vaskularni tonus i arterijsku hipertenziju; za PTH je pokazano da ima prosklerotični uticaj na krvne sudove što doprinosi aterosklerozi krvnih sudova i razvoju hipertenzije; povišene vrednosti serumskog kalcijuma sa posledičnim endotelnom disfunkcijom i poremećenom vazodilatacijom; postoje studije da PTH povećava sekreciju endotelina-1; povezanost hipomagnezijemije i hipertenzije; aktivacija renin angiotenzin sistema kod deficita vitamina D; direktni uticaj PTH na renin angiotenzin sistem (65,75,76,77,78).

1.5.2. Paratireoidni hormon i funkcija leve komore, endotelna funkcija i miokardne, valvularne i vaskularne kalcifikacije

Primarni hiperparatireoidizam povezuje se sa većom masom leve komore, dijastolnom disfunkcijom leve komore, uglavnom bez poremećaja sistolne funkcije leve komore (osim u nekoliko studija), ali i endotelnom disfunkcijom, vaskularnim kalcifikacijama i koronarnom bolešću. Delimična ili potpuna reverzibilnost ovih promena pokazana je posle paratireoidektomije (65). Povišene serumske koncentracije i PTH i kalcijuma povezane su sa nastankom kardiovaskularnih bolesti (65,79,80).

PTH se povezuje i sa većom prevalencom miokardnih i vaskularnih kalcifikacija u primarnom hiperparatireoidizmu sa izraženom hiperkalcemijom (81,82).

Hipertrofija leve komore, takođe, je češća kod primarnog hiperparatireoidizma, bez obzira na prisustvo ili odsustvo hipertenzije i povezuje se sa nivoom serumskog PTH. (83). Takođe, PTH je nezavisan prediktor hipertrofije leve komore u opštoj populaciji (84). Patofiziološka objašnjenja hipertrofije leve komore su multifaktorijalna: ranije u tekstu je navedeno da PTH ima hipertrofičan efekat na kardiomiocyte; najverovatnije uticaj ima i povećan "afterload" leve komore usled smanjene arterijske elastičnosti i povišenog centralnog arterijskog pritiska kod hronično povišenog PTH (55,85,86). Dijastolna disfunkcija leve komore se često nalazi u primarnom hiperparatireoidizmu sa različitim nalazima u različitim studijama o reverzibilnosti nakon operacije (87,88).

Različite studije pokazale su povećano zadebljanje kompleksa intime medije (IMT - engl. "intima media thickness") karotidnih arterija u težim oblicima primarnog hiperparatireoidizma (89,90,91).

In vitro i in vivo studije su pokazale da PTH utiče i na iskorištavanje energije u kardiomiocitima. PTH značajno smanjuje količinu kreatin fosfata, ATP, ADP i AMP-a i smanjuje mitohondrijalnu potrošnju kiseonika u kardiomiocitima (91).

Endotelna funkcija proučavana je u više studija u primarnom hiperparatireoidizmu. Većina studija proučavala je vazodilatatorni odgovor brahijalne arterije izazvane protokom (engl. "flow-mediated vasodilatation of the brachial artery") i nađeno je da je poremećen normalan vazodilatatorni odgovor u primarnom hiperparatireoidizmu te da je ovaj nalaz reverzibilan nakon paratireoidektomije (91). Međutim, pacijenti uključeni u studije su često bili izloženi drugim faktorima rizika za aterosklerozu (hipertenzija, pušenje) i ovi nalazi nisu pouzdani (91).

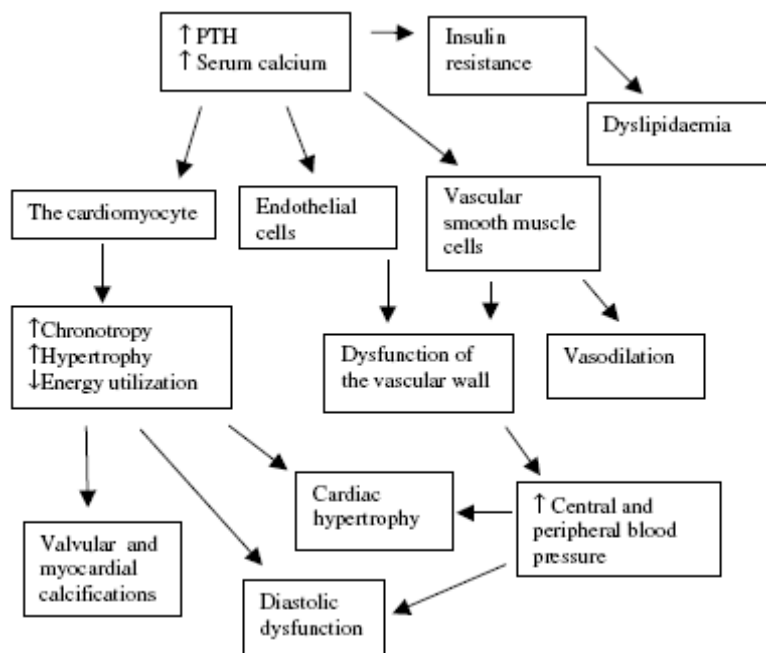
Više studija pokazalo je povećanu prevalencu valvularnih kalcifikacija u primarnom hiperparatireoidizmu, prvenstveno aortne, zatim mitralne valvule (91).

Vaskularne kalcifikacije češće su u sekundarnom hiperparatireoidizmu u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji (92,93).

1.5.3. Paratireoidni hormon i insulinska rezistencija i dislipidemija

PTH se povezuje sa insulinskom rezistencijom i većom prevalencijom dijabetesa. Međutim, patofiziologija ove povezanosti nije jasna (94,95).

U primarnom hiperparatireoidizmu čest je nalaz dislipidemije sa povišenim ukupnim holesterolom, trigliceridima i sniženim HDL-holesterolom (86,96,97). Ove studije su pokazale i reverzibilnost dislipidemije nakon paratireoidektomije (96,97).



Na **slici 7.** prikazana je patofiziologija kardiovaskularnih poremećaja kod hronično povišenog PTH u primarnom hiperparatireoidizmu (Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease-a review. Eur Heart J. 2004;25(20):1776-87.)

1.5.4. Paratireoidni hormon u srčanoj insuficijenci

U novijoj literaturi paratireoidni hormon razmatra se kao novi biomarker hronične srčane insuficijencije (98,99). Sugimoto T. i saradnici su kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom pokazali da su serumske koncentracije intaktnog PTH signifikantno veće sa većom NYHA klasom, da je serumska koncentracija intaktnog PTH >47 pg/mL (5.0 pmol/L) granična vrednost za hospitalizaciju zbog srčane insuficijencije sa senzitivnošću od 87% i specifičnošću od 71% i da je PTH nezavisan prediktor hospitalizacije zbog srčane insuficijencije (100). U studiji Schierbeck-a i saradnika povišena serumska koncentracija PTH i snižena serumska koncentracija vitamina D bile su nezavisni prediktori mortaliteta od svih uzroka, kao i kardiovaskularnog mortaliteta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, nezavisno od životne dobi, stepena glomerularne filtracije, LVEF, NT-proBNP-a (101). U ULSAM studiji PTH je, takođe,

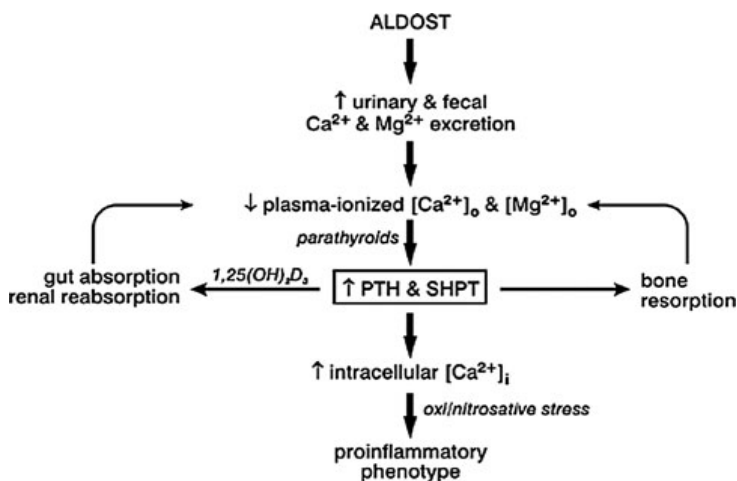
bio nezavisan prediktor mortaliteta i hospitalizacije zbog srčane insuficijencije i prediktivna vrednost postojala je i za serumske koncentracije PTH unutar granica normalnih vrednosti i bez poremećenih ostalih pokazatelja mineralnog metabolizma (serumski kalcijum u granicama normalnih vrednosti, normalna eGFR i normalna serumska koncentracija vitamina D) (102). U studiji na miševima Cha i saradnika primena PTH dovela je do pogoršanja sistolne funkcije leve komore i razvoja srčane insuficijencije (103).

Naime, sekundarni hiperparatireoidizam je posledica hronične srčane insuficijencije. Neurohormonalna (kateholamini, kortizol, aldosteron) i aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pokreće kaskadu događaja u srčanoj insuficijenciji. Hiperaldosteronizam dovodi, između ostalog, do pojačane ekskrecije kalcijuma i magnezijuma preko urina i gastrointestinalnog trakta i metaboličke alkaloze i na taj način do hipokalcemije i hipomagnezijemije. Upotreba diuretika Henleove petlje pojačava ovaj poremećaj homeostaze kalcijuma i magnezijuma. Niska koncentracija ekstracelularnog kalcijuma preko CaSR dovodi do pojačane sekrecije PTH i sekundarnog hiperparatireoidizma (SHPT). Hipomagnezijemija ima isti efekat, ali u nešto manjoj meri, kao što je ranije navedeno (98,99). Prema tome, SHPT u srčanoj insuficijenciji je mehanizam ponovnog uspostavljanja homeostaze Ca^{2+} i Mg^{2+} preko PTH posredovane resorpcije Ca^{2+} iz kostiju i bubrežne reapsorpcije i crevne apsorpcije ovih minerala (prikazano shematski na **slici 8.**). U ovom kontekstu, pokazano je da su povećana serumska koncentracija PTH i alkalne fosfataze, kao markera koštane resorpcije, nezavisni prediktori kardiovaskularnog, kao i mortaliteta svih uzroka u srčanoj insuficijenciji. (98,99)

PTH, osim navedenog, preko Ca^{2+} receptora i L tipa kalcijumskih kanala, dovodi do ulaska kalcijuma i preopterećenja kalcijumom različitih ćelija. Ovo je stanje tzv. *kalcijumskog paradoksa*, hipokalcemija u ECT i ekscesivno nakupljanje kalcijuma u ćelijama (EICA- engl. “excessive intracellular Ca^{2+} accumulation”) tj. povećanje koncentracije intracelularnog kalcijuma u različitim tkivima sa posledičnim stanjem sistemskog oksidativnog stresa i srčana insuficijencija od bolesti srca kao pumpe postaje sistemska bolest. Kalcijum se nakuplja i ispoljava toksičan efekat na kardiomiocite, ali i ćelije kože, skeletnih mišića, kao i mononuklearne ćelije krvi (PBMC –engl. “peripheral blood mononuclear cells”, limfocite i monocite), itd. Sistemska priroda oksidativnog

stresa pokazana je povećanim biomarkerima lipidne peroksidacije u serumu u hroničnoj srčanoj insuficijenciji (99,104). Povećana intracelularna koncentracija kalcijuma dovodi, kao što je gore navedeno, do povećanog stvaranja slobodnih kiseoničnih radikala (ROS- engl. “reactive oxygen species”) i slobodnih azotnih radikala (RNS- engl. “reactive nitrogen species”), koji nadvladavaju antioksidativne mehanizme u ćelijama, dovode do ispoljavanja proinflamatornog fenotipa ćelija i oslobađanja hemokina i proinflamatornih citokina, npr. interleukin-6 (IL-6) i TNF- α , prvenstveno iz PBMC (99).

Mitohondriji u kardiomiocitima imaju ključnu ulogu u generisanju ROS. Nakupljanje Ca^{2+} u mitohondrijama kardiomiocita dovodi do degeneracije mitohondrija usled inhibicije oksidativne fosforilacije i aktivacije protein kinaze C i nekroze kardiomiocita. Sve ovo dovodi do miokardne fibroze i remodelovanja leve komore (98,99). U ovom kontekstu pokazano je da su povećana serumska koncentracija troponina i seroloških markera metabolizma kolagena, prediktori neželjenih događaja i mortaliteta kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom (99).



Slika 8. Patofiziologija sekundarnog hiperparatireoidizma u srčanoj insuficijenciji

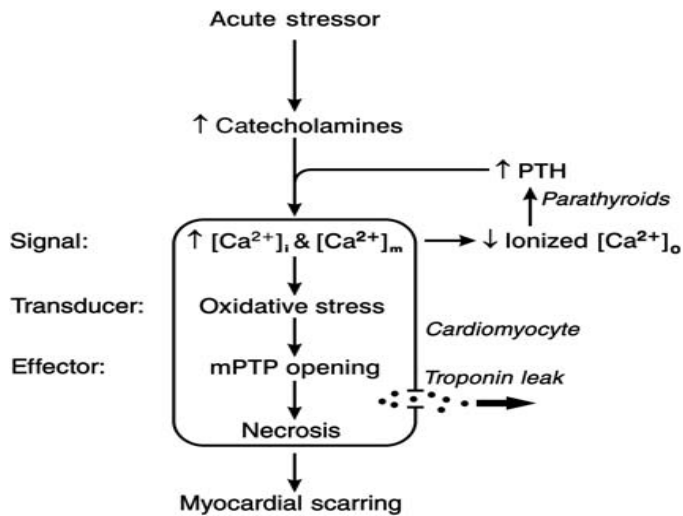
(Kamalov G, Bhattacharya SK, Weber KT. Congestive heart failure: Where homeostasis begets dyshomeostasis. J Cardiovasc Pharmacol. 2010; 56(3): 320–328.)

SHPT, osim hipokalcemije i hipomagnezijemije, dovodi i do smanjene serumske koncentracije cinka usled povećane urinarne i crevne ekskrecije Zn. U hroničnoj srčanoj insuficijenciji pokazano je da je smanjena i serumska koncentracije selena. Ova dva

mikronutrijenta bitna su za antioksidativne procese u ćelijama jer su sastavni delovi Cu/Zn-superoksid dizmutaze i Se-glutation peroksidaze, metaloenzima koji predstavljaju antioksidativnu zaštitu ćelije. Smanjena serumska koncentracija Zn i Se, kao i hipokalcemija, doprinose prooksidantnom stanju. Iz ovog razloga preporučena je primena Zn i Se suplemenata u srčanoj insuficijenciji (99,105).

Povišena serumska koncentracija PTH ispoljava i svoje druge, ranije navedene efekte: pozitivan hronotropni efekat, valvularne kalcifikacije, ubrzana ateroskleroza i vaskularne kalcifikacije i doprinosi kardiovaskularnom mortalitetu u srčanoj insuficijenciji (98).

Osim PTH i kateholamini doprinose EICA. Pre pedeset godina, Albrecht Fleckenstein i saradnici postavili su hipotezu da hiperadrenergička stanja u akutnom ili hroničnom stresu dovode do nekroze kardiomiocita usled kateholaminima posedovane EICA i posebno, prekomernog nakupljanja Ca^{2+} u citosolu i mitohondrijama, što je praćeno PTH-posredovanom EICA koja, kako je gore navedeno, dovodi do degeneracije mitohondrija i nekroze kardiomiocita, kao što je prikazano na **slici 9** (105). Različita akutna oboljenja predstavljaju stanja akutnog stresa koja mogu pokrenuti ovaj mehanizam: akutni infarkt miokarda, kardijalna i velika nekardijalna hirurgija, sepsa, dijabetična ketoacidoza, intracerebralna hemoragije, hemoragični šok, itd. Za kateholamine je u brojnim eksperimentalnim studijama pokazano da mogu dovesti do dishomeostaze elektrolita sa hipokalijemijom, hipokalcemijom, hipomagnezijemijom, hipocinkemijom i hiposelenijom. Ovi su nalazi potvrđeni studijama u jedinicama intenzivnog lečenja gde je za hipokalcemiju, ali i povišenu koncentraciju serumskog PTH indukovanu hiperadrenergičkim stanjem pokazano da je prediktor mortaliteta (106-111). U stanju hroničnog stresa, kao što je hronična srčana insuficijencija, komparabilni neurohormonalni mehanizmi su aktivirani i odgovorni za elektrolitsku dishomeostazu i SHPT. Koliki je značaj prekomernog intracelularnog nakupljanja Ca^{2+} i oksidativnog stresa kod ovih pacijenata, međutim, nije još sasvim jasno. Povišena serumska koncentracija PTH (>65 pg/ml ili $>6,89$ pmol/l) potvrđena je u hroničnoj srčanoj insuficijenciji (105).



Slika 9. Patofiziologija kateholaminima uzrokovane kardiomiopatije (Borkowski BJ, Cheema Y, Shahbaz AU, Bhattacharya SK, Weber KT. Cation dyshomeostasis and cardiomyocyte necrosis: The Fleckenstein hypothesis revisited. Eur Heart J 2011 Aug 12;32(15):1846-53.)

1.5.5. Paratireoidni hormon, ateroskleroza i infarkt mokarda

Postoji veliki broj epidemioloških i kliničkih studija povezanosti PTH, ateroskleroze i kardiovaskularnog mortaliteta u populaciji.

U studiji Piltz-a i saradnika na 3232 pacijenta kojima je učinjena selektivna koronarografija povišena serumska koncentracija PTH je bila nezavisan prediktor opšteg i kardiovaskularnog mortaliteta. Među kardiovaskularnim neželjenim događajima PTH je bio prvenstveno prediktor iznenadne srčane smrti. Autori su zaključili da je potrebno dalje istraživanje mogućnosti da bi terapijske mere smanjenja serumske koncentracije PTH smanjile rizik neželjenih događaja (112). Hagström i saradnici su pokazali u prospektivnoj studiji na 958 pacijenta prosečne životne dobi od 71 godine, da je PTH prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u opštoj populaciji, čak i kada su serumske vrednosti ovog hormona unutar referentnih granica (102). U nemačkoj studiji Grandi-ja i saradnika na 1133 pacijenta sa stabilnom anginom pectoris serumska koncentracija PTH iznad gornje granice referentnih vrednosti bila je nezavisan prediktor infarkta miokarda, moždanog infarkta i opšteg kardiovaskularnog mortaliteta (113). U velikoj meta-analizi

12 studija van Ballegooijen i saradnici su pokazali da je PTH povezan sa povećanim kardiovaskularnim rizikom, i za fatalne i nefatalne kardiovaskularne događaje (114). Shekarkhar i saradnici su pokazali u studiji preseka na 476 pacijenata kojima je učinjena selektivna koronarografija da je serumska koncentracija PTH povezana sa višesudovnom bolešću, hipertenzijom i nižom ejakcionom frakcijom (115). U švedsku Tromso studiju uključeno je 27159 pacijenata životne dobi od 25-79 godina, serumska koncentracija PTH određena je kod 3570 pacijenata, isključeni su pacijenti koji koriste diuretike u terapiji i svi uključeni pacijenti su imali serumske vrednosti kalcijuma u referentnim granicama. PTH je bio nezavisan prediktor kardiovaskularnih događaja čak i unutar referentnih vrednosti (>3.50 pmol/L za muškarce i >3.30 pmol/L za žene) (80). Bosworth i saradnici pokazali su da je povišena serumska koncentracija PTH povezana sa smanjenom protokom uzrokovanom vazodilatacijom brahijalne arterije i većim aortnim pulsним pritiskom, nezavisno od serumske koncentracije kalcijuma, vitamina D i stepena glomerularne filtracije. Autori su zaključili da povezanost PTH sa poremećenom endotelnom funkcijom može objasniti vezu PTH sa neželjenim kardiovaskularnim ishodima u drugim studijama (116).

Međutim, ima i nekoliko studija koje ne potvrđuju ove nalaze. U prospektivnoj ARIC studiji na 10392 pacijenta PTH se nije pokazao kao prediktor kardiovaskularnih događaja (koronarne bolesti, srčane insuficijencije, moždanog infarkta, periferne okluzivne artreijske bolesti, atrijalne fibrilacije i kardiovaskularnog mortaliteta) (117). Reis i saradnici nisu našli povezanost niti PTH niti vitamina D sa zadebljanjem intima-medija kompleksa karotidnih arterija (118).

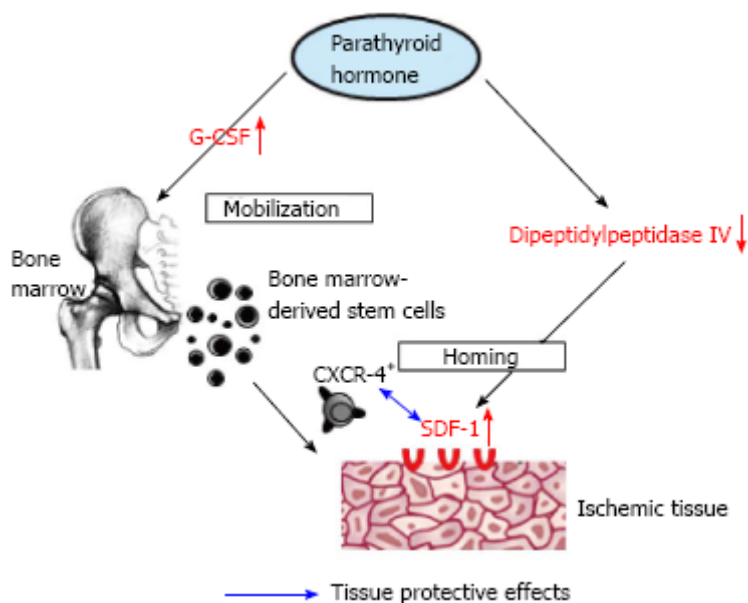
Osim navedenog treba istaknuti i da je u više studija pokazano da postoji porast serumske koncentracije PTH sa starijom životnom dobi. Ovo se objašnjava različitim etiološkim faktorima koji su povezani sa starenjem, kao što su: smanjena renalna funkcija, manje efikasna intestinalna apsorpcija kalcijuma, rezistencija na PTH, veća učestalost nedostatka vitamina D u starijoj životnoj dobi, i, moguće, sklonost acidozi sa starenjem. (24) Sambrook i saradnici su u studiji na 842 pacijenta starije životne dobi (prosečne starosti 81.9 godina), pokazali da je PTH prediktor mortaliteta, nezavisno od statusa vitamina D, bubrežne funkcije, koštane mase i opšteg zdravlja (119).

U nekoliko ranijih studija pokazano je da postoji porast koncentracije PTH u serumu u akutnom infarktu miokarda. U studiji Joborn-a i sar. serumska koncentracija PTH bila je

povećana rano u evoluciji akutnog infarkta miokarda (AMI) u odnosu na referentni sedmi dan hospitalizacije. U istom razdoblju srednje vrednosti ukupnog i jonizovanog kalcijuma nisu se značajno menjale, ali je PTH bio u negativnoj korelaciji sa serumskim kalcijumom. S druge strane, uočeno je da je PTH u pozitivnoj korelaciji sa plazma i trombocitnim epinefrinom (110). Ljugall i saradnici određivali su serumske koncentracije PTH, kalcijuma i fosfora u prva tri dana po prijemu zbog AMI. Nije zabeležena promena u serumskim koncentracijama kalcijuma i fosfora, ali je serumska koncentracija PTH bila značajno povišena pri prijemu i održavala se tokom perioda praćenja. Autori su postavili hipotezu da adrenalin preko efekta hipokalcemije, hipomagnezijemije i hiponatremije dovodi do povećanja serumske koncentracije PTH (120). Carlstedt i saradnici određivali su serumsku koncentraciju kalcijuma, PTH, IL-6 i TNF- α kod pacijenata primljenih na odeljenje intenzivne nege zbog različitih teških stanja (srčana insuficijencija, infarkt miokarda, angina pectoris, infarkt mozga, abdominalna oboljenja, hronična opstruktivna bolest pluća, trauma i infektivne bolesti). APACHE II skor je izračunat za sve pacijente u smislu procene težine bolesti. Kod pacijenata sa infarktom miokarda i srčanom insuficijencijom bila je najveća učestalost povišene serumske koncentracije PTH. Povišena serumska koncentracija PTH je bila snažajni prediktor mortaliteta od APACHE II skora (108).

Osim navedenog, u stanjima hronično povišene serumske koncentracija PTH u primarnom i sekundarnom hiperparatireoidizmu uočeno je da PTH stimuliše mobilizaciju matičnih ćelija koštane srži u perifernu krv (121,122,123). Brunner i saradnici su u primarnom hiperparatireoidizmu pokazali signifikantno povećanje cirkulišućih matičnih ćelija koštane srži, kao i citokina u serumu (stromalnog faktora 1, engl. „stromal cell-derived factor-1“- SDF-1 i vaskularnog endotelnog faktora rasta, engl. „vascular endothelial growth factor“- VEGF) (121). Coppolino i saradnici došli su do istog nalaza u sekundarnom hiperparatireoidizmu u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji (122). U studiji Ballena i saradnika PTH je primenjivan kao adjuvantna terapija pre autologe transplantacije matičnih ćelija koštane srži kod pacijenata sa limfomima i ranije nedovoljnom mobilizacijom matičnih ćelija pre procedure (123). Ove studije dovele su do niza eksperimentalnih studija primene PTH u infarktu miokarda u radi ostvarivanja regenerativne uloge u ishemijskom tkivu (124,125,126). Pokazano je da PTH, osim što stimuliše mobilizaciju matičnih ćelija koštane srži u perifernu krv, ima ulogu i u

„navođenju“ (engl. “homing“) ovih ćelija prema ishemijskom tkivu preko aktivacije SDF-1 i na taj način ostvaruje regenerativnu ulogu u infarktu miokarda (124). Na **slici 10** prikazan je delovanje PTH u mobilizaciji i navođenju matičnih ćelija koštane srži u ishemični miokard. PTH delovanjem na osteoblaste stimuliše oslobađanje citokina, uključujući G-CSF što dovodi do mobilizacije matičnih ćelija koštane srži. PTH osim toga inhibiše dipeptidilpeptidazu IV (DPP-IV) enzim koji razlaže SDF-1. SDF-1 na kardiomiocitima je neophodan za interakciju sa CXCR-4 receptorom na matičnim ćelijama koštane srži i na taj način pomaže njihovo navođenje u ishemijsko tkivo.



Slika 10. PTH podstiče mobilizaciju i navođenje matičnih ćelija koštane srži u ishemični miokard (Huber BC, Grabmaier U, Brunner S. Impact of parathyroid hormone on bone marrow-derived stem cell mobilization and migration. *World J Stem Cells* 2014; 6(5): 637-643.)

U studiji Zarube i saradnika na miševima, primena PTH nakon infarkta miokarda dovela je do povećane migracije CD45+/CD34+ progenitorskih ćelija u ishemični miokard sa posledično značajnim popravljanjem prognoze i miokardne funkcije. Osim toga, uočena je povećana ekspresije VEGF mRNA i tome i neovaskularizacija u u ishemijskom tkivu (125). Slični su i rezultati eksperimentalne studiji na miševima Brunner-a i saradnika. Primena PTH je takođe dovela do smanjenog mortaliteta posle infarkta miokarda, poboljšane miokarde funkcije i manjeg postinfarktne ožiljka (126).

1.6. PROGNOŠTIČKI MARKERI NAKON AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA SA ST ELEVACIJOM

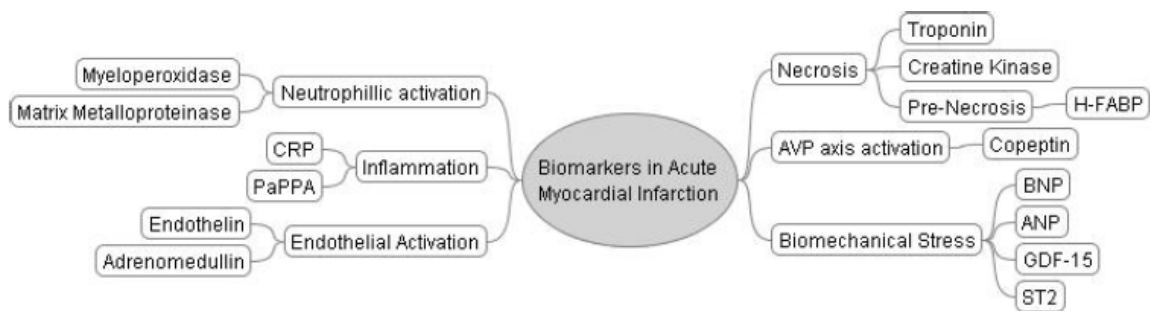
U proceni prognoze nakon STEMI koriste se: klinički nalazi, elektrokardiografski i ehokardiografski nalazi i biomarkeri i na osnovu ovih parametara učinjena je stratifikacija rizika za pacijente sa AMI pomoću „skorova rizika“ poput „TIMI risc“ skora za STEMI ili „GRACE“ skora za ACS. U skorovima rizika izdvojene su varijable najvećeg rizika za srčanu insuficijenciju i smrtni ishod posle infarkta miokarda koje su identifikovane u različitim studijama, kao što su starija životna dob, tahikardija, niži sistolni krvni pritisak, prethodni infarkt miokarda ili prethodna srčana insuficijencija, dijabetes melitus, arterijska hipertenzija, prednja lokalizacija infarkta miokarda i novonastali blok leve grane (127).

Biomarkeri prognoze u ACS su brojni, reflektujući različite patofiziološke procese u nastanku ACS, imaju prognostički značaj, ali i značaj u određivanju terapijskog pristupa (127,128).

1.6.1. Biomarkeri prognoze u akutnom infarktu miokarda sa ST elevacijom

Biomarkeri su biološki parametri koje je lako izmeriti i kvantifikovati i služe kao indikatori normalnih bioloških procesa, patoloških procesa i odgovora na terapijske intervencije (128). Idealni biomarker u akutnom infarktu miokarda trebao bi imati visoku senzitivnost (visoku koncentraciju u miokardnom tkivu, brzo otpuštanje iz miokarda i dugačko poluvreme eliminacije), visoku specifičnost (da nije prisutan izvan tkiva miokarda i da se ne detektuje kod zdravih pacijenata ili drugih oboljenja), preciznu analizu (esej sa dobrim odnosom koštanja i efikasnosti, zadovoljavajuća preciznost metode itd.) i dobru kliničku primenu (da utiče na terapiju i ima prognostički značaj) (129).

Na **slici 11.** prikazani su različiti prognostički biomarkeri u akutnom infarktu miokarda prema patofiziološkim procesima koji dovode do njihovog oslobađanja.



Slika 11. Biomarkeri povezani sa različitim patofiziološkim procesima u akutnom infarktu miokarda (Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. BMC Med. 2010;8:34.)

U daljem tekstu biti će obrađeni biomarkeri od značaja za našu studiju.

1.6.1. a. BNP/NT-proBNP

BNP i NT-proBNP su markeri biomehaničkog stresa. Oslobađaju se iz miokarda leve komore kada su kardiomiociti izloženi povećanom opterećenju tj. kod istežanja kardiomiocita usled povećanog endijastolnog pritiska ili enddijastolnog volumena. (130,131) BNP ima nekoliko funkcija koje su od značaja u srčanoj insuficijenciji: vazodilatacija i smanjene periferne vaskularne rezistencije, smanjenje centralnog venskog pritiska, natriuretsko dejstvo (130,132,133). Na ovaj način BNP deluje kao kontraregulator RAAS-u (134,135). BNP ima i inhibitorno dejstvo na simpatički nervni sistem. (136) BNP ima antiproliferativno i antifibrotičko delovanje u srčanom mišiću. (137,138)

BNP je protein sastavljen od 32 aminokiseline koji nastaje iz prekursora nazvanog pre-proBNP u miokardu komora srca. Iz pre-proBNP-a prvom enzimskom razgradnjom nastaje proBNP (od 108 aminokiselina), a zatim drugim enzimskim cepanjem biološki aktivan BNP (32 aminokiseline) i neaktivan NT-proBNP (78 aminokiselina). BNP ima kratko poluvreme eliminacije (20-22 minuta), za razliku od NT-proBNP-a koji ima poluvreme eliminacije oko 120minuta (139).

Klinički najznačajnija primena BNP/NT-proBNP-a je za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije.

Međutim, BNP i NTpro-BNP imaju i prognostički značaj u akutnom infarktu miokarda. Određivanje plazmatske koncentracije BNP-a nakon akutnog infarkta miokarda značajno je radi pouzdane dijagnoze srčane insuficijencije, disfunkcije leve komore bez klinički manifestne srčane insuficijencije, kao i remodelovanja leve komore. BNP ima i prediktivni značaj za smrtni ishod nakon ACS. Crilley J. i Farrer M. pokazali su u studiji sa pacijentima sa STEMI koji je lečen trombolitičkom terapijom da BNP ima značaj u predikciji remodelovanja leve komore (140). Choy AM. i saradnici su u još davne 1994. godine pokazali da se određivanjem BNP-a nakon infarkta miokarda sa visokom senzitivnošću (84%), koja je jednaka kvalitativnom ehokardiografskom pregledu (senzitivnost 82%), dijagnostikuje klinički nemanifestnu disfunkciju leve komore (141). U svojoj studiji Lorgis i saradnici su pokazali da je NT-proBNP nezavisan prediktor opšteg i kardiovaskularnog mortaliteta nakon infarkta miokarda. U grupi najstarijih pacijenata prognostički značaj je bio veći i od prognostičkog značaja GRACE skora (142). Dorobantu i saradnici pokazali su da, kod pacijenata sa infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI) lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (PCI), BNP ima značaj u predikciji sistolne funkcije leve komore kad je uzorak uzet 24 časa nakon PCI. (143) U studiji Scirica i saradnika kod pacijenata sa NSTEMI i STEMI plazmatska koncentracija BNP određivana je unutar 48 časova od prijema. BNP je bio nezavisan prediktor intrahospitalnog mortaliteta (144). Slični su nalazi i iz trombolitičke ere. U ENTIRE–TIMI-23 podstudiji BNP je određivan na prijemu i bio je značajan prediktor lošeg ishoda trombolitičke terapije i kratkoročnog mortaliteta (145).

1.6.1.b. C-reaktivni protein

CRP je prvobitno definisan kao marker akutne faze upale koji se sintetiše u jetri u odgovoru na sekreciju proinflamatornih citokina, prvenstveno Il-6. U kardiologiji CRP se koristi kao biomarker inflamacije ili „nestabilnosti“ u aterosklerotskom plaku (129,130). CRP se ubraja u nove faktore rizika u nastanku ateroskleroze i ima prognostički značaj za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja, uključujući prvi infarkt miokarda, infarkt mozga i perifernu vaskularnu bolest. U nekrotičnom miokardu CRP aktivira komplement i veže se za oštećene ćelije. CRP nakon infarkta miokarda dostiže

maksimalnu serumsku koncentraciju dva do četiri dana nakon događaja i za 8-12 nedelja se vraća na nivo normalnih vrednosti (129,130).

Za CRP su brojne studije, kao i za BNP, pokazale da ima prognostički značaj u AMI. Ohlmann P. i sar. u svojoj studiji pacijenata sa STEMI koji su lečeni primarnom PCI utvrdili su da su serumske koncentracije CRP-a izmerene 48 sati i 72 sata nakon PKI u dobroj korelaciji sa veličinom infarkta (koja je određivana preko kumulativnog oslobađanja α -hidroksibutirat dehidrogenaze u toku 72 časa nakon PKI i preko radionuklidne kasne procene ejectione frakcije leve komore) i ejectionom frakcijom leve komore. Koncentracija CRP-a u serumu pri prijemu i koncentracija 48 sati nakon PKI, u navedenoj studiji, bila je prediktor šestomesečne smrtnosti. Takođe, autori su pokazali su da serumska koncentracija CRP-a kod ovih pacijenata dostiže maksimalnu vrednost nakon prosečnog vremena od 49 sati nakon prijema (146). U studiji Sulejman-a i saradnika kod 1044 pacijenta, CRP određivan 12 i 24 časa od prijema bio je prediktor srčane insuficijencije i smrtnog ishoda nakon AMI (lečenog kako trombolitičkom terapijom, tako i primarnom PKI). (136) Pokazano je da je CRP prediktor i mehaničkih komplikacija posle AMI (rupture miokarda, formiranja aneurizme) (147).

1.6.1.c. CKMB/troponini

CKMB/troponin T i troponin I (TnT i TnI) su biomarkeri miokardne nekroze. U aktuelnim preporukama i ESC i ACC/AHA (148,149), troponin T ili troponin I su preferirani biomarkeri za dijagnozu i prognozu za ACS zbog gotovo apsolutne specifičnosti za tkivo miokarda i visoke senzitivnosti, ali se CKMB (prvenstveno CKMB mass esej), iako ima nešto manju specifičnost za tkivo miokarda, smatra najboljom alternativom kada troponin nije dostupan (150).

U brojnim studijama potvrđena je korelacija serumske koncentracije CKMB sa veličinom infarkta i povezanost sa lošijom prognozom nakon AIM. Većina tih studija su iz vremena pre trombolitičke terapije ili iz ere trombolitičke terapije (151,152,153). U velikom broju studija pre trombolitičke ere, na životinjama ili kod ljudi, korišteni su matematički modeli za procenu veličine infarkta koji su uzimali u obzir nalaze serijskog merenja CKMB. Tako je u studiji kod ljudi Grande P. i saradnika iz 1982. godine, pokazana izvanredna

korelacija veličine infarkta procenjene preko CKMB (matematičkog modela koji uključuje serijsko praćenje CKMB) i autopsijskog nalaza veličine infarkta (152). Nadalje, u studijama prognostičke važnosti CKMB, koristi se uglavnom maksimalna serumska koncentracija CKMB. U studiji Christensona i saradnika u koju je uključeno 130 pacijenata sa STEMI i koji su lečeni alteplazom po ubrzanom protokolu, maksimalna serumska koncentracija CKMB korelisala je sa lokalizacijom infarkta, vremenom do primene terapije, ejectionom frakcijom leve komore i srčanom slabošću u toku hospitalizacije, kao i udruženim ishodom (srčana insuficijencija i smrtni ishod) (153). U studiji Chin CT. i saradnika učinjeno je poređenje prediktivnih vrednosti maksimalnih serumskih koncentracije troponina I i CKMB kod 16009 pacijenata sa STEMI i 25854 pacijenta sa NSTEMI. Maksimalna serumska koncentracija i CKMB i troponina I bila je prediktor intrahospitalnog mortaliteta i kod pacijenata sa STEMI i kod pacijenata sa NSTEMI. Međutim, prediktivna vrednost maksimalne serumske koncentracije u multivarijantnoj analizi bila je nešto veća za CKMB u odnosu na troponin I i kod STEMI i kod NSTEMI (154). Prediktivna vrednost maksimalne serumske koncentracije CKMB u STEMI koji je lečen primarnom PKI ispitivana je samo u jednoj studiji. Nienhuis MB. i saradnici pokazali su da je maksimalna koncentracija CK-MB nezavistan prediktor LVEF i 1-godišnjeg mortaliteta kod pacijenata sa STEMI koji su lečeni primarnom PCI (155).

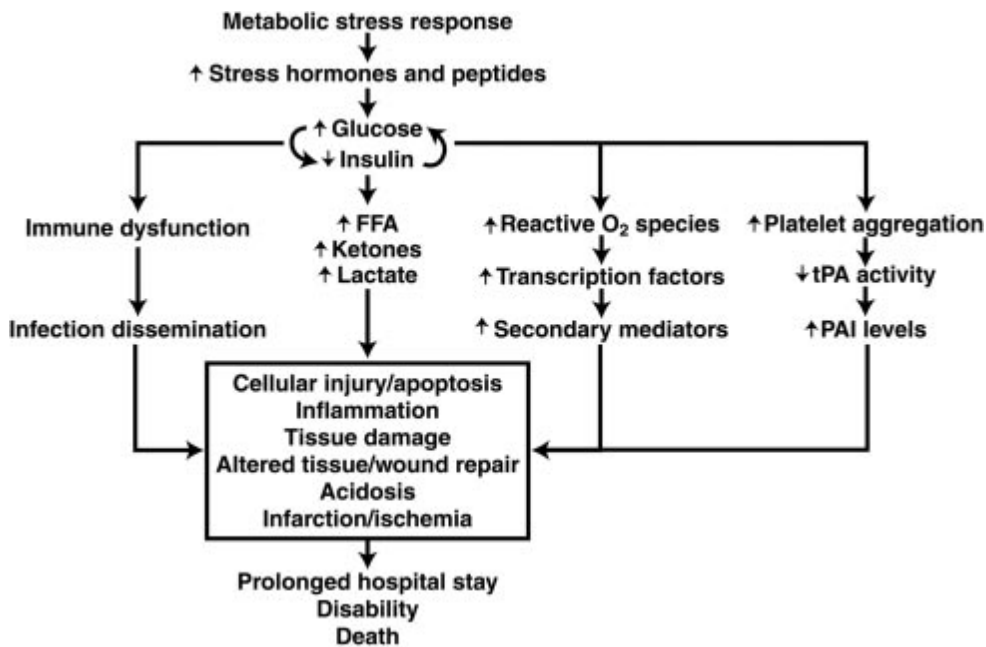
1.6.4.d. Glikemija pri prijemu

Glikemija pri prijemu je biomarker metaboličkog statusa, ali i epifenomen koji nastaje usled pojačanog oslobađanja hormona stresa, kateholamina i kortizola, ali i proinflamatornih citokina u akutnom infarktu miokarda (156,157). Hiperglikemija kod pacijenata koji nemaju ranije diagnostikovan dijabetes često je privremen nalaz i naziva se „stres hiperglikemija“, ali ako je trajna ukazuje na ranije nedijagnostikovan dijabetes melitus (158). Kod ranije postojećeg dijabetesa hiperglikemija je uobičajen nalaz i ukazuje na prolazno povećanu insulinsku rezistenciju usled lučenja, kao što je gore navedeno, hormona stresa i citokina. U brojnim studijama potvrđeno je da je hiperglikemija pri prijemu u akutnom koronarnom sindromu povezana sa lošijom prognozom, većim intrahospitalnim, 30-to dnevnim i kasnim mortalitetom, većom

incidencom neželjenih događaja, kako kod pacijenata sa ranije dijagnostikovanim dijabetes melitusom, tako i kod pacijenata koji nemaju od ranije dijagnostikovanu ovu bolest (158,159,160,161,162,163). Kod pacijenata sa hiperglikemijom pri prijemu koji nemaju dijabetes od ranije u više studija je pokazano da imaju lošiju prognozu nego pacijenti sa dijabetesom i da je u ovom slučaju niža vrednosti glikemije marker lošeg ishoda (glikemija u serumu iznad 6,1 mmol/L), dok su za pacijente sa dijabetesom vrednosti glikemije pri prijemu koje ukazuju na loš ishod više (158,159,162,164).

S obzirom da je hiperglikemija različito definisana u različitim studijama prevalencija hiperglikemije pri prijemu se kreće u rasponu od 25-50% (158). U preporukama Američkog kardiološkog udruženja hiperglikemija pri prijemu definisana je kao glikemija >140 mg/dL (ili >7,8 mmol/L) i kod ovako definisane hiperglikemije prevalenca u AKS je je 51-58%. (158,165)

Nije sasvim jasno da li je hiperglikemija pri prijemu samo marker za neželjene ishode ili ih i uzrokuje (157,158,165). Pretpostavljeni patofiziološki mehanizmi neželjenih efekata hiperglikemije u akutnom koronarnom sindromu i drugim teškim akutnim oboljenjima prikazan su na **slici 12**.



Slika 12. Patofiziologija negativnih efekata hiperglikemije

(Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2008;117(12):1610-9.)

Hiperglikemija ima višestruke negativne efekte na kardiovaskularni sistem. Pokazano je da hiperglikemija dovodi do endotelne disfunkcije, najverovatnije preko povećanog stvaranja kiseoničnih slobodnih radikala i oksidativnog stresa i, na taj način, aktivacije redoks senzitivnih transkripcionih faktora kao što je NK- κ B i transkripcije gena za proinflamatorne citokine (158,166,167). Na taj način hiperglikemija je povezana sa povećanjem markera vaskularne inflamacije, tj. CRP-om, IL-6, faktorom tumorske nekroze-alfa (engl. „tumor necrosis factor- α “ ili TNF- α). Za TNF-a je pokazano u eksperimentalnim studijama na životinjama da dovodi do ekstenzije infarkta i apoptoze kardiomiocita (158,165). Hiperglikemija uzrokuje protrombotsko stanje preko povećanja koncentracije plazminogen aktivator inhibitora-1 (PAI-1 od engl. „plasminogen activator inhibitor-1“) (158,165,167,168). Osim toga, hiperglikemija dovodi do povećane agregacije trombocita preko povećane sinteze tromboksana (158,167). Pacijenti sa hiperglikemijom imaju prolongiran QTc interval. Zaključeno je da postprandijalna, hiperglikemijska stanja nose rizik od iznenadne smrti (158,165,169). Osim navedenog, u akutnom infarktu miokarda, stanje hiperglikemije i smanjenog insulina, dovode do smanjenog preuzimanja glukoze i smanjene glikolize u kardiomiocitima, te povećanja korištenja slobodnih masnih kiselina (FFA, engl. „free fatty acids“) u metabolizmu miokarda. Nakupljanje FFA dovodi do hipokontraktilnosti miokarda sa povećanjem rizika za srčanu insuficijenciju i maligne aritmije (158,165,169).

Kao što je gore navedeno, brojne studije su pokazale povezanost hiperglikemije pri prijemu sa lošijom prognozom u ACS. U svojoj studiji Müdespacher D. i saradnici su pokazali da je veća glikemija povezana sa većim intrahospitalnim mortalitetom, veličinom infarkta i ima blagu negativnu korelaciju sa LVEF. Hiperglikemija pri prijemu bila je nezavisan prediktor intrahospitalnog mortaliteta (159). U studiji Petursson P. i saradnika na 1957 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom glikemija pri prijemu podeljena je u kvartile sa glikemijom u četvrtom kvartilu >9.4 mmol/l. Pacijenti sa dijabetesom i glikemijom pri prijemu u četvrtom kvartilu imali su veći kasni mortalitet (30 dana posle prijema). Pacijenti sa hiperglikemijom pri prijemu bez ranije anamneze dijabetesa imali su veći rani mortalitet (unutar 30 dana od prijema) od dijabetičara (160). Gardner LS i saradnici, pokazali su da je glikemija pri prijemu >7.0 mmol/L nezavisan prediktor velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE od engl. „major adverse cardiac events“) (161). Monteiro S. i saradnici su u studiji sa 1149 pacijenata sa AKS

pokazali da je hiperglikemija pri prijemu (četvrti kvartil sa glikemijom $> \text{or} = 9.22$ mmol/L) bila je prediktor i intrahospitalnog i kasnog mortaliteta (u toku 3 godine), posebno kod pacijenata bez ranije dijagnostikovanog dijabetes melitusa. U multivarijantnoj regresionoj analizi glikemija pri prijemu ≥ 5.77 mmol/L, dob ≥ 72 godine, Killip klasa > 1 i troponin I su bili nezavisni prediktori intrahospitalnog mortaliteta (162). Straumann E. i saradnici u studiji sa STEMI koji je lečen primarnom PKI pokazali su da je 30-to dnevni mortalitet, kao i kasni mortalitet (praćenje u toku 3.7 godina) bio signifikantno veći kod glikemije pri prijemu > 11 mmol/L (163). Timmer JR i saradnici u studiji sa ACS pokazali su da je hiperglikemija pri prijemu nezavistan prediktor većeg mortaliteta, dok to nije slučaj za HbA1c, odnosno da je hiperglikemija pri prijemu značajniji marker lošije prognoze od dugotrajne loše glikoregulacije (164).

2. HIPOTEZA

Serumska koncentracija PTH je značajniji prediktor ranog smrtnog ishoda i srčane slabosti kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom koji su lečeni reperfuzionom terapijom tipa primarne perkutane koronarne intervencije, u odnosu na klasične biomarkere - glikemiju pri prijemu, maksimalne koncentracije CK-MB, CRP i BNP-a u serumu, kod bolesnika koji nemaju teži stepen bubrežne insuficijencije.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Utvrditi dinamiku serumskih koncentracija PTH u akutnom infarktu miokarda sa ST elevacijom koji je lečen primarnom perkutanom koronarnom intervencijom u prva tri dana nakon prijema.
2. Utvrditi prediktivnu vrednost maksimalne serumske koncentracije PTH u odnosu na razvoj akutne srčane insuficijencije i smrtni ishod u periodu od 6 meseci.
3. Uporediti prediktivnu vrednost serumske koncentracije PTH sa glikemijom na prijemu, maksimalnim serumskim koncentracijama CK-MB, CRP-a i BNP-a u odnosu na nastanak akutne srčane insuficijencije i smrtni ishod u periodu od 6 meseci.
4. Kod bolesnika na prijemu odrediti serumski kreatinin i ispitati korelaciju kreatinina i PTH i povezanost serumske koncentracije kreatinina sa ispitivanim ishodima.
5. Utvrditi da li postoji povezanost vitamina D sa markerima lošije prognoze u akutnom infarktu miokarda sa ST elevacijom.

4. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je urađeno kao prospektivna studija.

4.1. Ispitanici i dizajn studije

U istraživanje je uključeno 390 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom koji su lečeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom u Klinici za urgentnu internu medicinu od decembra 2008. do juna 2015. godine.

Dijagnoza infarkta miokarda sa ST elevacijom je postavljena u skladu sa aktuelnim preporukama Evropskog udruženja za kardiologiju (ESC) i Američkog koledža za kardiologiju /Američkog udruženja kardiologa (ACC/AHA) (ref.148,149) (tipičan bol u grudima u trajanju >20 minuta, elektrokardiografske promene koje se sastoje od elevacije ST-segmenta u dva susedna odvoda ≥ 2 mm kod muškaraca starijih od 40 godina, $\geq 2,5$ mm kod muškaraca ispod 40 godina starosti, $\geq 1,5$ mm kod žena za odvode V2-V3 i/ili $\geq 1,0$ mm u drugim prekordijalnim odvodima i ≥ 1 mm za inferiorne odvođe, ili horizontalna ili nishodna ST depresija $\geq 0,5$ mm i/ili inverzija T talasa u odvdima V1-V3 uz naglašen R zubac ili $R/S > 1$ i uz hipokineziju ili akineziju posteriornog zida leve komore na ehokardiografskom pregledu kod prijema, što je potvrđeno sa povišenom koncentracijom kreatin kinaza-MB frakcije (CK-MB) ili povišenjem koncentracije troponina u serumu).

Svi pacijenti su lečeni reperfuzionom terapijom tipa primarne perkutane koronarne intervencije (PCI) koja je primenjena unutar 12 sati od početka bola u grudima, takođe, prema aktuelnim preporukama ESC i ACC/AHA.

Svim pacijentima uzeta je detaljna anamneza pri prijemu, posebno u vezi sa faktorima rizika za ishemijsku bolest srca, kompletan fizikalni pregled, laboratorijske analize i elektrokardiogram.

Sve laboratorijske analize su urađene korišćenjem standardizovanih laboratorijskih metoda u Institutu za medicinsku biohemiju VMA. Svi uzorci krvi su uzeti iz venske krvi u ležećem položaju ispitanika.

Glikemija je određivana pri prijemu iz venske krvi. CK-BM je određivan na šest sati, u toku prva 24 sata, a maksimalna koncentracija je uzeta za statističku analizu.

Uzorci krvi za PTH, BNP, CRP su uzeti u 8 sati ujutro, natašte, iz kubitalne vene. PTH je određivan prvog i drugog dana po prijemu, i, ukoliko je druga vrednost bila veća od prve, uzet je i treći uzorak. Na taj način ispraćena je kinetika PTH u serumu po prijemu, a zatim je maksimalna dobijena koncentracija je uzeta za statističku analizu. CRP je određivan prvi i drugi dan po prijemu i maksimalna serumaska koncentracija je uzeta za analizu. BNP je određivan prvi dan po prijemu.

Serumske koncentracije kalcijuma i fosfora su određivane prva tri jutra po prijemu (kao i PTH).

U rutinskoj laboratoriji pri prijemu određivan je i kreatinin, svi bolesnici sa serumskim kreatininom >130 micromol/L su isključeni iz studije. Kod ostalih bolesnika upoređene su vrednosti kreatinina i PTH, kalcijuma (Ca^{2+}) i fosfora (P) da bi se utvrdio uticaj neterminalne bubrežne insuficijencije na rezultate.

Serumska koncentracija vitamina D određivana je prvo jutro po prijemu da bi se isključio uticaj vitamina D na PTH, Ca i P.

Glavni kriterijum za isključenje iz istraživanja bio je nizak klirens kreatinina (manje od 30 ml/min). Isključeni su i pacijenti sa malignom bolešću, infektivnim ili autoimunim bolestima i oni kod kojih se desio smrtni ishod prva 24 sata od prijema.

Ishodi su definisani na sledeći način:

-Akutna srčana slabost podrazumeva postojanje simptoma i znakova srčane slabosti koji su zahtevali parenteralnu primenu diuretika.

- Smrtni ishod je podeljen na smrtni ishod kardiološkog porekla i smrtni ishod usled drugih bolesti.

Pacijenti su praćeni 6 meseci.

Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom i odobreno je od strane etičkog komiteta Vojnomedicinske akademije (VMA). Informisani pristanak je dobijen od svih pacijenata koji su sudelovali u studiji.

4.2. Klinička i ehokardiografska procena

Za sve pacijente je na prijemu uzeta je detaljna anamneza, posebno u smislu prisustva faktora rizika za koronarnu bolest, kao i kompletan fizikalni pregled radi procene hemodinamske stabilnosti. Selvester-ov je EKG skor učinjen je kao EKG metod za procenu veličine infarkta miokarda. Koristili smo pojednostavljeni Selvesterov skor od 37 kriterija, 29 poena sustava za bodovanje EKG pri otpustu. (ref. 170) Svim pacijentima učinjena je dvodimenzionalna ehokardiografija (GE Vivid 7 i Philips IE 33) u levom bočnom položaju. Sistolna funkcija leve komore procenjena je preko ejectionne frakcije leve komore i indeksa segmentne pokretljivosti zida leve komore. Ejectionnu frakciju leve komore (LVEF) je odredili smo korištenjem Simpsonove metode prema preporukama Američkog ehokardiografskog udruženja (ASE) i Evropskog ehokardiografskog udruženja (EAE). Indeks segmentne pokretljivosti zida leve komore (WMSI) izračunat je prema 17-segmentnom modelu (ASE i EAE preporuke) (ref.171,172).

4.3. Selektivna koronarografija

Sve selektivne koronarografije su učinjene u VMA. Angiografski TIMI protok infarktne arterije procenjen je pre i posle završetka PCI prema četiri stepena protoka (TIMI 0- kompletna okluzija koronarne arterije, TIMI 1- slab anterogradni protok iza mesta okluzije, ali bez perfuzije distalnog koronarnog korita, TIMI 2- perfuzija cele koronarne arterije, ali sa sporijim protokom u odnosu na normalnu arteriju, TIMI 3- kompletna perfuzija sa normalnim protokom) (ref. 173.). Značajnom je smatrana stenoza arterije preko 50% kod procene neinfarktne arterije. Višesudovna bolest definisana je kao stenoza $\geq 50\%$ kod najmanje dve od tri velike epikardijalna koronarne arterije (ref. 174, 175). Sve koronarografije pregledane su od strane dva interventna kardiologa.

4.4 Laboratorijske analize

Glikemija je određivana pri prijemu na komercijalnom „Dimension clinical chemistry system“ analizatoru firme „Siemens Healthcare Diagnostics“. **CKMB** je određivan u serumu bolesnika imunoinhibitornom metodom na aparatu „Dimension clinical chemistry system“ sa komercijalnim testovima firme „Siemens“ na prijemu i zatim na svakih 6 sati tokom prvih 24 sata. Serumska koncentracija **C-reaktivnog proteina** „extended range“ određivana je imunoturbidimetrijskom metodom na komercijalnom „Dimension sistemu“ firme „Siemens Healthcare Diagnostics“ prvog i drugog jutra nakon prijema. **B-tip natriuretskog pepatida** (moždani natriuretski peptid, BNP) određivan je u plazmi pacijenata hemiluminescentnom metodom na aparatu „ADVIA Centaur XP analizator“ firme „Siemens Medical Solutions“ (Fernwald, Nemačka) prvog dana nakon prijema u jutro pre jela. **Intaktni paratireoidni hormon** određivan je u serumu pacijenata prvog, drugog i trećeg dana nakon prijema (ako je druga vrednost PTH bila manja nego prva i pacijent je bio klinički stabilan, treći uzorak nismo uzimali), ujutro pre jela (15 ± 8 sati od prijema). Intaktni PTH određivan je u svežem serumu unutar 4 sata od uzimanja uzorka, komercijalnom hemiluminometrijskom metodom na „ADVIA Centaur XP analizatoru“ (Siemens Medical Solutions, Fernwald, Njemačka). Referentni raspon testa je 1,60 do 7,00 pmol/L i intra-esej koeficijent varijacije je 2,7%. Koncentracija **fosfora** u serumu određivana je na klasičnom, komercijalnom fosfomolibdatnom metodom na „Siemens Dimension“ analizatoru sa intra-esej koeficijentom varijacije od 3,6%. Koncentracija **kalcijuma** u serumu određivana je korištenjem kalcijum o-kresolftalein metode pomoću komercijalnog kolorimetrijskog eseja na „Siemens Dimension clinical chemistry system“ analizatoru sa koeficijentom intra-esej varijabilnosti od 1,9%. Ukupni **Vitamin D** određivan je u serumu pacijenata prvog dana po prijemu automatizovanom metodom na „ADVIA Centaur XP analizatoru“ (Siemens Medical Solutions).

4.5. Statistička obrada podataka

U istraživanju smo koristili metode deskriptivne statistike: kontinuirane varijable su prikazane kao srednja vrednost sa standardnom devijacijom (SD), ili kao medijana sa interkvartilim opsegom (IQR) ovisno o distribuciji podataka. Kategoričke varijable su predstavljene u procentima. Prema kvartilama maksimalne koncentracije PTH u serumu pacijenti su podeljeni u četiri grupe tj. četiri kvartila. Statistička značajnost razlike za kategoričke varijable između četiri grupe pacijenata procenjene su Hi-kvadrat testom. Statistička značajnost razlika u životnoj dobi pacijenata, za sistolni krvni pritisak i frekvencu srca su izračunate dvosmernim ANOVA testom. Statistička značajnost razlika za ukupno ishemijsko vreme, ejekcionu frakciju leve komore, koncentraciju BNP-a u plazmi, serumske koncentracije CK-MB i CRP-a i Selvesterov EKG skor prema kvartilama PTH max. izračunate su Kruskal Wallis testom. P vrednost manja od 0,05 smatra se značajnom.

Nadalje, prikazana je dinamika u serumskoj koncentraciji PTH, kalcijuma i fosfora u prva tri dana po prijemu i pomoću Vilkoksonov test ekvivalentnih parova ispitano je da li postoji statistički značajna razlika u koncentraciji PTH, Ca i P u serumu prva tri dana po prijemu.

Osim toga, svi ispitivani markeri su podeljeni po kvartilima: PTH, kalcijum i fosfor u serumu, glikemija pri prijemu, maksimum CKMB, maksimum CRP, koncentracija BNP-a u plazmi i zatim je prikazano kolika je smrtnost i akutna srčana slabost prema kvartilima navedenih markera. Multivarijantnom Cox-ova regresionom analizom određena je prediktivna vrednost za rizik od smrti i akutne srčane insuficijencije prema kvartilima merenih biomarkera uz kofaktore (godine bolesnika, pol i vreme od početka bola do reperefuzije). Prikazane su Kaplan Meier-ovih krive za oba ishoda po kvartilima ispitivanih biomarkera, a razlika između kvartila određena je log-rank testom. Poređenje prediktivne vrednosti markera će se uraditi i preko ROC krivi za sva 4 markera u odnosu za oba ishoda.

Sve analize su izvedene pomoću SPSS verzija 21 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

5. REZULTATI

5.1. Karakteristike ispitivanih bolesnika

U studiju je uključeno 390 pacijenata, prosečne dobi 61.57 ± 12.016 (raspon od 32 do 87 godina), od kojih su 108 (27.7%) bile žene, a 282 (72.3%) pacijenta muškog pola.

Sve pacijente smo podelili prema kvartilima serumske koncentracije paratireoidnog hormona. Za svaki kvartil prikazane su demografske, kliničke i za koronarografiju vezane karakteristike pacijenata. Budući da se nivo PTH u serumu distribuira kao normalna raspodela njegove vrednosti su prikazane kao medijana sa interkvartilnim rasponom (IQR). Prvi kvartil ima srednju vrednost 3.50 pmol/L (IQR 2.90-3.90), drugi kvartil 5.31 pmol/L (IQR 4.84-5.89), treći kvartil 7.70 pmol/L (IQR 6.85-8.50) i četvrti kvartil 13.89 pmol/L (IQR 11.13 -19.57). U svakom kvartilu bio je skoro sasvim jednak broj ispitanika (98 vs. 97 vs. 99 vs. 96). Prema tome, polovina pacijenata (50%) imali su koncentracije PTH u serumu na gornjoj granici referentnih vrednosti i iznad te granice.

Demografske i kliničke karakteristike pacijenata prikazane su u **Tabeli 1**.

5.1. a. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata

Od 390 pacijenata uključenih u studiju dve trećine bili su ženskog pola (**p=0.050**).

Demografske i kliničke karakteristike pacijenata razmatrali smo prema kvartilima maksimalne serumske koncentracije PTH.

Uočena je statistički značajna razlika među kvartilima pacijenata prema životnoj dobi (58.42 ± 10.92 vs. 59.98 ± 12.21 vs. 62.94 ± 11.67 vs. 66.63 ± 11.78 .; **p<0,001**).

Također, postoji značajna razlika između kvartila pacijenata u anamnestičkom podatku o arterijskoj hipertenziji (**p=0.038**) i dijabetes melitusu (**p=0.008**). Sa većom maksimalnom serumskom koncentracijom PTH incidenca arterijske hipertenzije je bila veća. Međutim, informacija o dijabetesu je pod znakom pitanja jer je dijabetes bio manje zastupljen samo u drugom kvartalu PTH max. što je verovatno slučajan nalaz. Nismo pronašli statistički

značajnu razliku među kvartilima pacijenata u podacima o pušenju ($p=0.166$) i hiperholesterolemiji ($p=0.688$).

U četvrom kvartilu PTH max. Bio je statistički značajno veći broj pacijenata sa Killip klasom većom od I pri prijemu, nego u prvom kvartilu PTH max. (45, 11.5% naspram 4, 1.0%; $p<0,001$) U skladu s tim podatkom, srčana frekvenca na prijemu bila je značajno viša kod pacijenata u 4. kvartalu PTH max. nego u 1. kvartilu ($84,93 \pm 24,71$ vs. $74,23 \pm 18,84$; $p=0,001$), međutim, sistolni krvni pritisak pri prijemu nije se značajno razlikovao među kvartilima PTH max. serumske koncentracije ($132,24 \pm 23,33$ vs. $132.64 \pm 25,37$ vs. $137,00 \pm 29,80$ vs $126,23 \pm 35,32$; $p = 0,078$).

Svaki sedmi pacijent imao je ranije infarkt miokarda tj. 56 (14,4%) pacijenata i utvrdili smo da je broj pacijenata s prethodnim infarktom miokarda je značajno viša u 4. kvartilu PTH max. (22 bolesnika, 5,6%; $p=0,021$).

Vrijeme od početka simptoma do reperfuzije definiše se kao ukupno ishemijsko vreme. Ukupno ishemijsko vreme (TIT - engl. total ischemic time) bilo značajno različito između kvartila PTH max.level ($p= 0,002$). U 1. kvartalu PTH max. TIT imalo je srednju vrednost 3,00 (IQR 2,00-6,00) sata, a u 4 kvartilu TIT medijana iznosila je 5,00 (IQR 3,00-9,00) sati.

5.1.b. Karakteristike angiografskog nalaza kod studijskih pacijenata

Kao što je opisano u metodologiji studije, svi pacijenti su lečeni primarnom PCI. Oko dve trećine pacijenata imalo je višesudovnu bolest tj. 256 (65,8%) bolesnika. Postoji statistički značajna razlika između kvartila pacijenata prema prisustvu višesudovne bolesti (52, 13,4% u odnosu na 65, 16,7% u odnosu na 72, 18,5% u odnosu na 67, 17,2%; $p = 0,017$).

Također, analizirali smo koja arterija je najčešće bila infarktne arteriju. Infarktne arterije (IRA – engl.infarct related artery) je u gotovo polovini slučajeva bila leva prednja silazna (LAD) arterija tj. u 170 (43,6%) pacijenata. Desna koronarne arterije je bila IRA kod 157 (40,3%) pacijenata, leva cirkumfleksna arterija (LCX) je bila infarktne arterije kod 61 (15,6%) pacijenata, a glavna („left main“) koronarna arterija kod 2 (0,5%) pacijenta. Nije bilo statistički značajne razlike između kvartila pacijenata prema IRA ($p = 0,739$).

TIMI protok infarktne arterije procenjivan je pre i nakon PCI od strane dva interventna kardiologa. Pre PCI većine bolesnika (76,2%) imalo je TIMI protok stepena 0 ili 1 infarktne arterije i tu nije bilo statistički značajne razlike između kvartila pacijenata ($p = 0,799$). Većina bolesnika imala TIMI 3 protok nakon PCI (81,5%) i uočena je i statistički značajna razlika između kvartila pacijenata prema TIMI protoku nakon PCI ($p = 0,001$). Pacijenti u četvrtom kvartilu PTH max. imali su u statistički značajno manjem procentu postignut TIMI 3 protok.

Kod većina pacijenata (86,4%) implantiran je stent u toku PCI procedure i nije bilo statistički značajne razlike između kvartila pacijenata prema implantaciji stenta ($p = 0,102$). Kod jedna četvrtine pacijenata ordiniran je u terapiji GP inhibitor pre PCI i nije bilo statistički značajne razlike između kvartila pacijenata s obzirom na ovu terapiju ($p = 0,898$). Svi su pacijenti primili su oralnu dvojni antitrombocitnu terapiju s aspirinom i blokatorom P2Y12 receptora. Kod većine pacijenata ordiniran je klopidogrel (82,3%), ticagrelor je korišten kod 17,7% pacijenata. Nije bilo statistički značajne razlike između kvartila pacijenata s obzirom na primenu oralne antritrombocitne terapije ($p = 0,120$).

Karakteristike koronarografskog nalaza pacijenata prikazani su, takođe, u **Tabeli 1**.

Tabela 1. Demografske, kliničke i karakteristike koronarografskog nalaza pacijenata

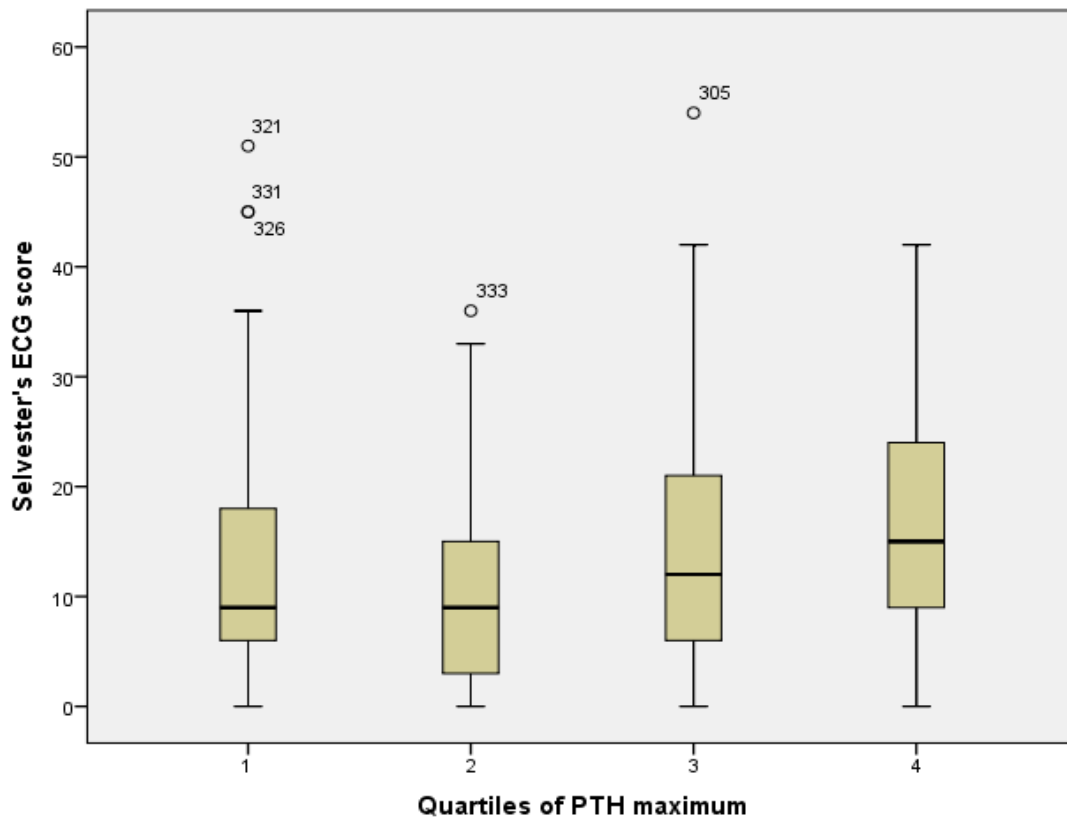
	UKUPNO	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Dob, srednja vrednost±SD	61.57±12.016	58.42±10.915	59.98±12.205	62.94±11.667	66.63±11.778	<0.001
Female- n,%	108 (72.3%)	23 (5.8%)	22 (5.6%)	26 (6.7%)	37 (9.57%)	0.050
Faktori rizika- n,%						
- Pušači	197 (51.4%)	55 (14.4%)	53 (13.8%)	50 (13.1%)	39 (10.1%)	0.166
- Arterijska hipertenzija	282 (72.3%)	63 (16.2%)	66 (16.9%)	75 (19.2%)	78 (20.2%)	0.038
- Dijabetes melitus	101 (26.0%)	34 (8.7%)	14 (3.8%)	24 (6.2%)	29 (7.5%)	0.008
- Hiperholesterolemija	217 (56.4%)	50 (13.0%)	57 (14.8%)	58 (15.1%)	52 (13.5%)	0.688
Lokalizacija infarktne arterije - n,%						
- LM	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.739
- LAD	170 (43.6%)	40 (10.3%)	42 (10.8%)	41 (10.5%)	47 (12.1%)	
- RCx	61 (15.6%)	12 (3.1%)	15 (3.8%)	17 (4.4%)	17 (4.4%)	
- RCA	157 (40.3%)	45 (11.5%)	39 (10.8%)	41 (10.5%)	32(8.2%)	
Killip klasa>1 pri prijemu - n,%	66 (16.9%)	4 (1.0%)	7 (1.8%)	10 (2.6%)	45 (11.5%)	<0.001
Prethodni infarkt miokarda - n,%	56 (14.4%)	15 (3.8%)	11 (2.8%)	8 (2.1%)	22 (5.6%)	0.021
Višesudovna bolest - n,%	256 (65.8%)	52 (13.4%)	65 (16.7%)	72 (18.5%)	67 (17.2%)	0.017
Sistolni krvni pritisak pri prijemu – mean ± SD	132.07±28.961	132.24±23.332	132.64±25.371	137.00±29.798	126.23±35.327	0.078
Puls pri prijemu – mean ± SD	77.83±20.938	74.23±18.842	74.62±18.842	74.65±18.951	84.93±24.710	<0.001
Ukupno ishemijsko vreme u satima – median (IQR)		3.00 (2.00-6.00)	4.00 (2.50-7.50)	3.00 (2.88-6.00)	5.00 (3.00-9.00)	0.002
TIMI protok pre PCI - n,%						0.799
- 0/1	297 (76.2%)	74 (19.0%)	78 (20.0%)	72 (18.5%)	73 (18.5%)	
- 0/3	48 (12.3%)	10 (2.6%)	11 (2.8%)	14 (3.6%)	13 (3.3%)	
TIMI protok poslePCI - n,%						0.001
- 0/1	14 (3.6%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	8 (2.1%)	
- 0/3	318 (81.5%)	92 (23.6%)	79 (20.3%)	80 (20.5%)	67 (17.2%)	
Ugradnja stentova - n,%	337 (86.4%)	89 (22.8%)	85 (21.8%)	87 (22.3%)	76 (19.5%)	0.102
GP inhibitori – n,%	97 (24.9%)	25 (6.4%)	23 (5.9%)	27 (6.9%)	22 (5.6%)	0.898
Klopidogrel pre PCI - n,%	321 (82.3%)	70 (17.9%)	82 (21.0%)	85 (21.8%)	84 (21.5%)	0.12
Tikagrelor pre PCI - n,%	69 (17.7%)	28 (7.2%)	15 (3.8%)	14 (3.6%)	12 (3.1%)	

(n-broj, Q-kvartil)

5.2. Selvesterov EKG skor, ejeckiona frakcija, WMSI i kvartili PTH max. serumske koncentracije

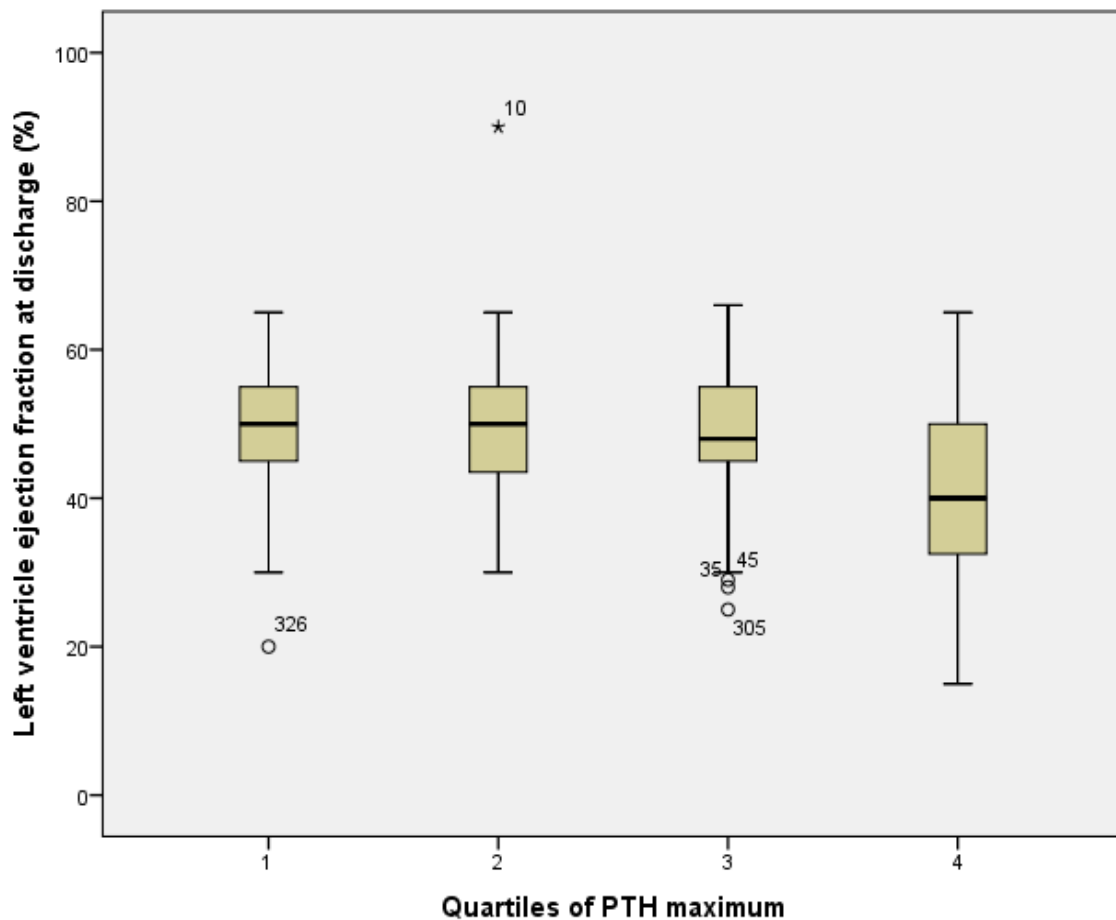
Selvesterov EKG skor se statistički značajno povećava sa većim kvartilima maksimalne serumske koncentracije PTH ($p < 0.001$), kao što je prikazano na **grafikonu 1**. S obzirom da se radi o kontinuiranoj varijabli Selvesterov EKG skor je prikazan kao medijana sa interkvartilnim opsegom. Prvi kvartil ima srednju vrednost 9.00 (4.50- 18.00), drugi kvartil ima vrednost 9.00 (3.00-15.00), treći kvartil 12.00 (6.00-21.00) i četvrti kvartil 15.00 (9.00-24.00). Može se zaključiti, da su treći i četvrti kvartil max. serumske koncentracije PTH tj. PTH koncentracije blizu i iznad gornje granice referentne vrednosti, imali su statistički značajno veći zbir Selvesterovog EKG skora.

Grafikon 1. Vrednosti Selvesterovog EKG skora sa kvartilima max.PTH koncentracije ($p < 0.001$)



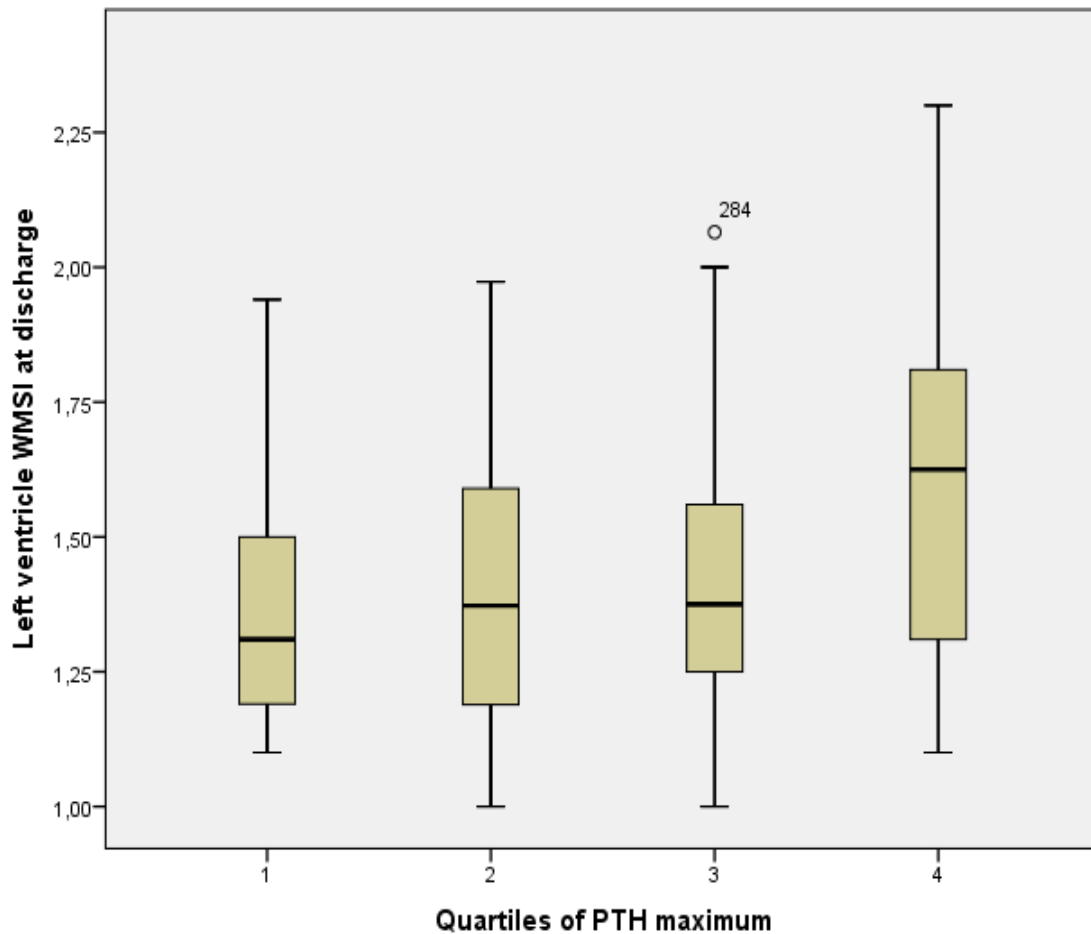
Ejkciona frakcija se statistički značajno smanjuje sa većim kvartilima PTH max. serumske koncentracije ($p < 0.001$), kao što je prikazano na **grafikonu 2**. Medijane sa IQR za ejkcionu frakciju su: za prvi kvartil 50.00% (45.00-55.00%), za drugi kvartil 50.00% (43.00-55.00%), za treći kvartil 48.00% (45.00-55,00%) i za četvrtog kvartil 40.00% (32,25 - 50,00%). Uočava se da je ejkciona frakcija u četvrtom kvartilu PTH max. (koncentracija PTH u serumu iznad gornje granice referentnih vrednosti) bila statistički značajno niža.

Grafikon 2. Kretanje ejkcione frakcije leve komore sa kvartilima max.PTH koncentracije ($p < 0.001$)



Indeks segmentne pokretljivosti zidova leve komore („wall motion score index“-WMSI) je određivan pri otpustu i uočeno je da se statistički značajno povećava sa većim kvartilima PTH max. serumske koncentracije ($p < 0,001$), kao što je prikazano na **grafikonu 3**. Medijane s IQR za WMSI su: za prvi kvartil 1.31 (1.19-1.50), za drugi kvartil 1.37 (1.19-1.61), za treći kvartil 1.38 (1.25-1.56), za četvrti kvartila 1.63 (1.31-1.81). Iz navedenog proizlazi da su pacijenti u višim PTH max. kvartilima imali izraženiju regionalnu disfunkciju miokarda.

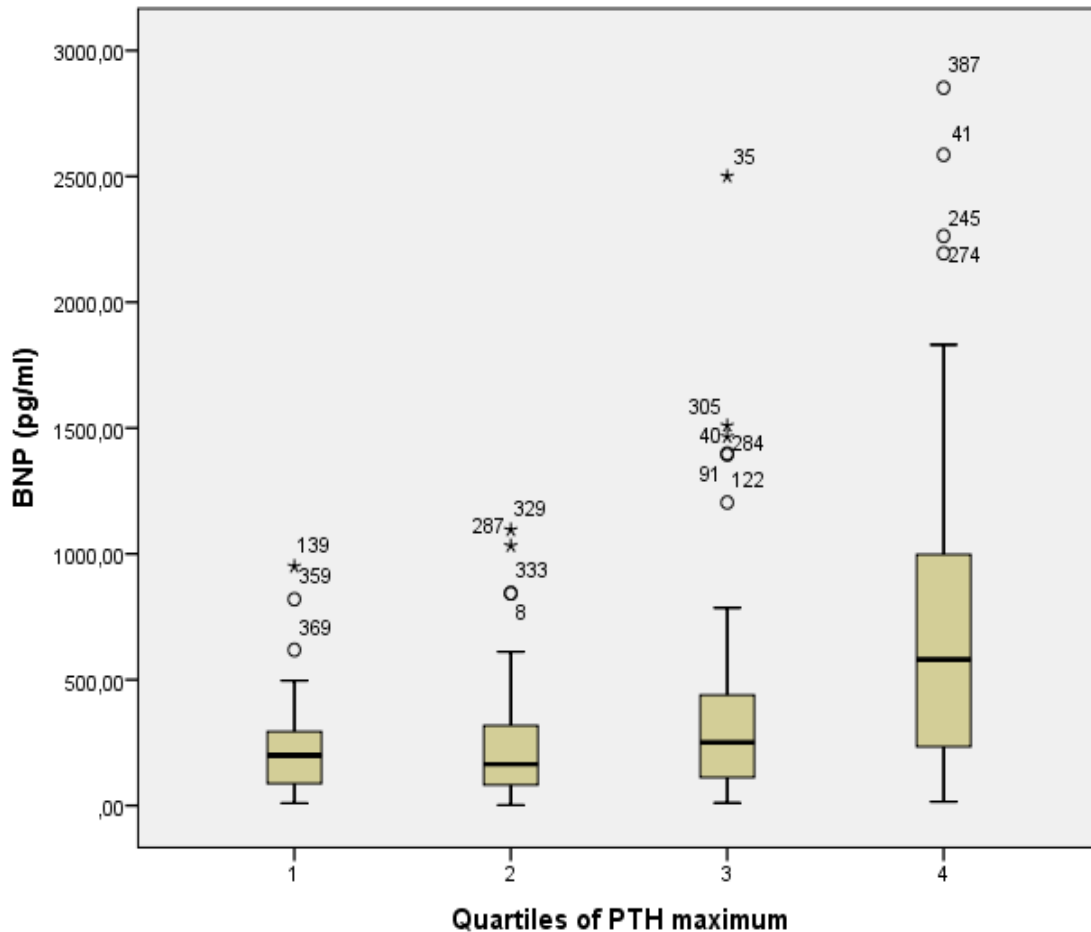
Grafikon 3. Vrednosti WMSI sa kvartilima max. PTH koncentracije ($p < 0.001$)



5.3. BNP, CRP, CKMB i kvartili max. PTH serumske koncentracije

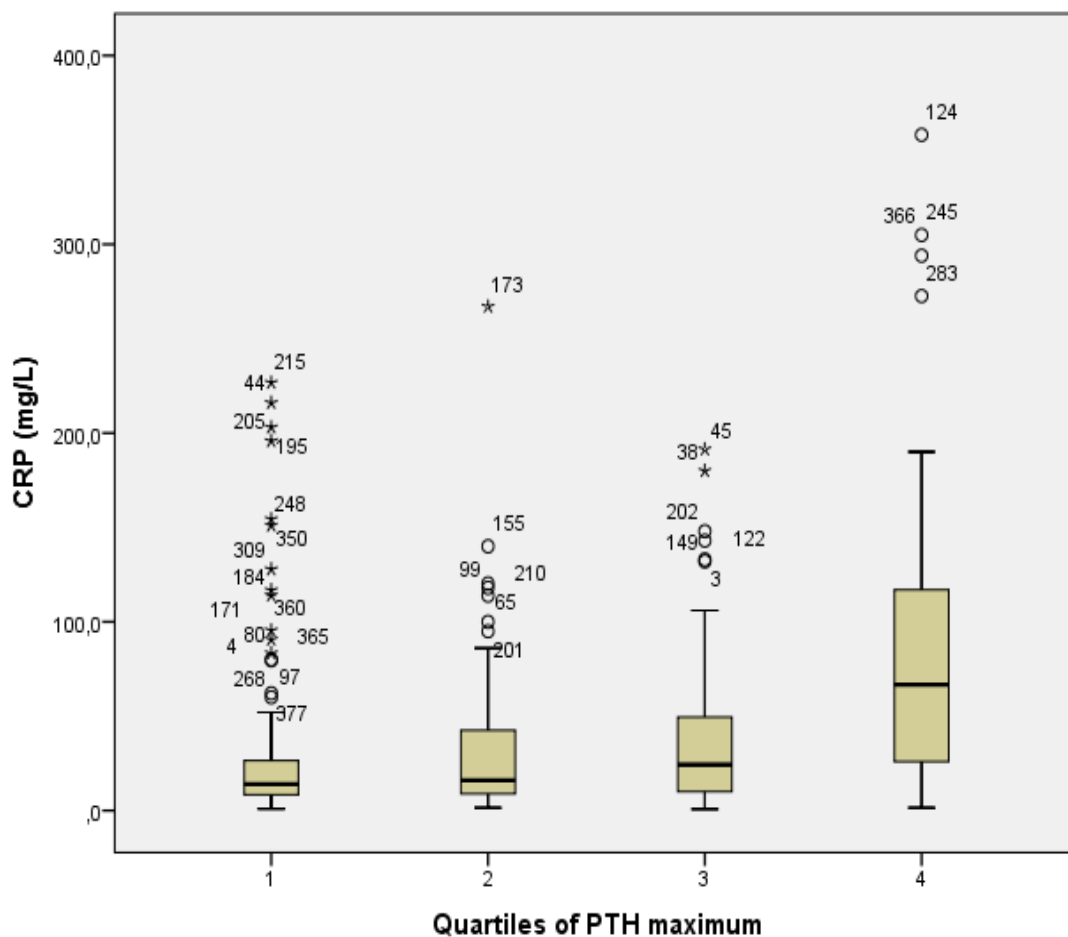
Koncentracija **BNP**-a u plazmi se statistički značajno povećava sa većim kvartilima PTH max.koncentracije ($p < 0,001$, **Grafikon 4.**). Medijane sa IQR za BNP su: za prvi kvartil 199.49 pg/ml (87.43-296.55), za drugi kvartil 163.90 pg/ml (80.20-320.00), za treći kvartila 251.50 pg/ml (111,30-449,10), a za četvrti kvartil 580.63 pg/ml (232,33 do 1007.90). Iz navedenog se uočava da pacijenti u sva četiri kvartila imaju medijan vrednosti BNP-a koji je veći od granične vrednosti za akutnu srčanu insuficijenciju prema ESC preporukama.

Grafikon 4. Koncentracija BNP-a u plazmi sa kvartilima max.PTH koncentracije ($p < 0,001$)



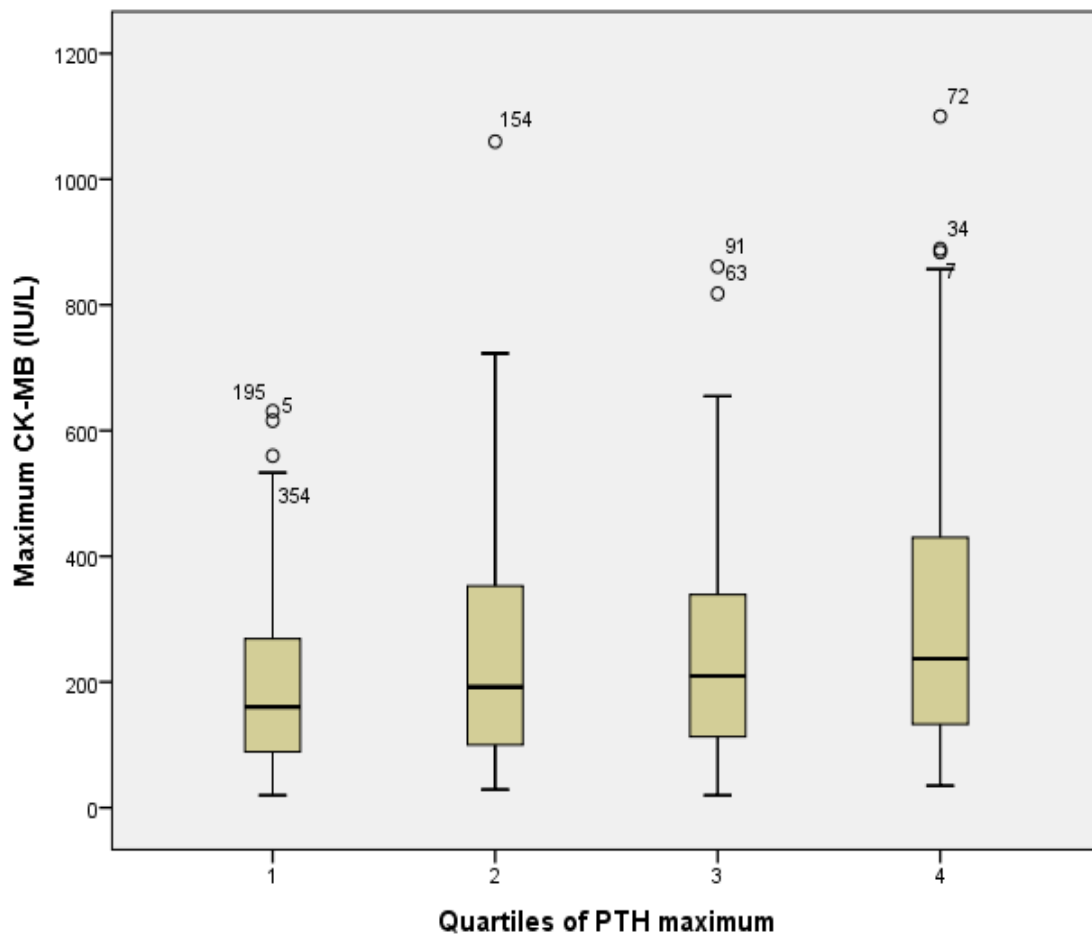
Serumska koncentracije **CRP**-a se statistički značajno povećava sa višim kvartilima PTH max. koncentracije ($p < 0,001$, **Grafikon 5**). Koncentracije CRP-a u serumu ima sledeće srednje vrednosti sa IQR: za prvi kvartil 14,00 mg/L (8.20-26.25), za drugi kvartil 16.00 mg/L (8.78-43.00), za treći kvartil 24.33 mg/L (9.94 – 49.73), za četvrti kvartil vrednosti 66.75 mg/L (25.00-120.50). Četvrti kvartil PTH max. (koncentracija PTH u serumu iznad gornje granice referentnog opsega) ima vrlo visoku srednju vrednost serumske koncentracije CRP-a od 66.75 mg/L.

Grafikon 5. Koncentracija CRP-a u serumu sa kvartilima max.PTH koncentracije ($p < 0.001$)



Koncentracije **CKMB** u serumu statistički se značajno povećavaju sa većim kvartilima PTH max. serumske koncentracije ($p = 0,004$, **Grafikon 6.**). Medijane sa IQR za CKMB su: za prvi kvartil 160.50 IU/L (85.75-269.75), za drugi kvartil 192.00 IU/L (97.50-355.50), za treći kvartil 209.50 IU/L (112.75-341.50), za četvrti kvartil 237.00 IU/L (132.50-437.00).

Grafikon 6. Koncentracija CKMB u serumu sa kvartilima max.PTH koncentracije ($p < 0.004$)



5.4. Analiza statističke značajnosti razlike između kvartila za EKG, ehokardiografske i biohemijske markere prognoze u STEMI

Kada smo analizirali ima li statistički značajne razlike između pojedinih kvartila za gore navedene markere prognoze u AMI (Mann-Whitney test), bilo je uočljivo da nema statistički značajne razlike između prvog i drugog kvartila, kao niti između drugog i trećeg kvartila, već samo između trećeg i četvrtog kvartila PTH max.serumske koncentracije za sve ispitivane markere osim u slučaju CKMB max. (**Tabela 2.**). Četvrti kvartil maksimalne serumske koncentracije PTH pokazao je statistički značajno veće vrednosti svih ispitivanih markera lošije prognoze u AMI. Kada je CKMB max. u pitanju nismo dobili statistički značajnu razliku između prvog i drugog, drugog i trećeg i trećeg i četvrtog kvartila, ali postoji statistički značajna razlika između prvog i četvrtog kvartila i statistički značajan porast CKMB max. serumske koncentracije sa većim kvartilima PTH max. kao što je gore navedeno.

Tabela 2. Statistička značajnost razlike između kvartila analiziranih EKG, ehokardiografskih i biohemijskih markera prognoze u akutnom infarktu miokarda

	I vs.II kvartil	II vs. III kvartil	II vs. IV kvartil
Selvesterov EKG skor	p=0.391	p=0.094	p=0.008
LVEF	p=0.694	p=0.273	p<0.001
WMSI	p=0.517	p=0.422	p<0.001
BNP	p=0.968	p=0.105	p<0.001
CRP max.	p=0.438	p=0.193	p<0.001
CKMB max.	p=0.099	p=0.676	p=0.100

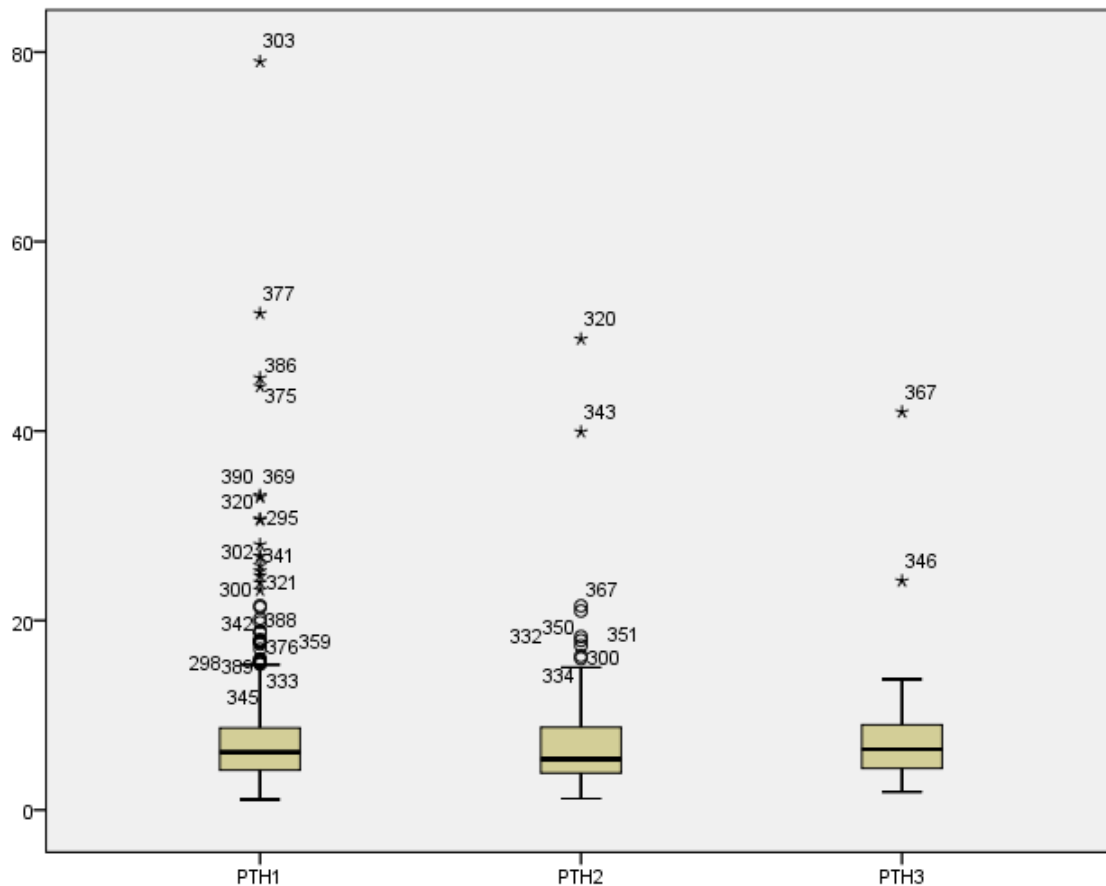
5.5. Dinamika serumskih koncentracija PTH, Ca i P u prva tri dana STEMI

5.5.1 Dinamika serumske koncentracije PTH u prva tri dana nakon prijema zbog STEMI

Serumska koncentracija PTH određivana je ujutro, prva dva dana nakon prijema zbog STEMI. Trećeg dana uzorak je uzet samo ako je druga vrednost bila veća od prve da bi se dobila maksimalna vrednost PTH nakon STEMI. Zbog toga svi pacijenti, ukupno 390 pacijenata, imaju određenu serumsku koncentraciju PTH prvog dana, 184 pacijenta određenu serumsku koncentraciju PTH drugog dana, a samo 53 pacijenta serumsku koncentraciju PTH za treći dan hospitalizacije. Serumske koncentracije PTH za prva tri dana bile su (medijana sa IQR): prvog dana 6.10 pmol/L (4.19-8.67), za drugi dan 5.37 pmol/L (3.91-8.74), za treći dan 6.40 pmol/L (4.38-9.28) (**grafikon 7.**). Postoji statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji PTH u prva tri dana nakon infarkta miokarda (**p=0.002**).

S obzirom da imamo značajno manji broj pacijenata kojima je serumska koncentracija PTH određivna trećeg dana hospitalizacije, učinjen je Vilkoksonov test ekvivalentnih parova za vrednosti serumske koncentracije PTH prvog i drugog dana nakon prijema. Dobijeno je da postoji statistički značajna razlika u koncentracijama PTH između ove dve grupe pacijenata (**p<0.001**).

Grafikon 7. Dinamika serumske koncentracije PTH u prva tri dana STEMI ($p=0.002$)

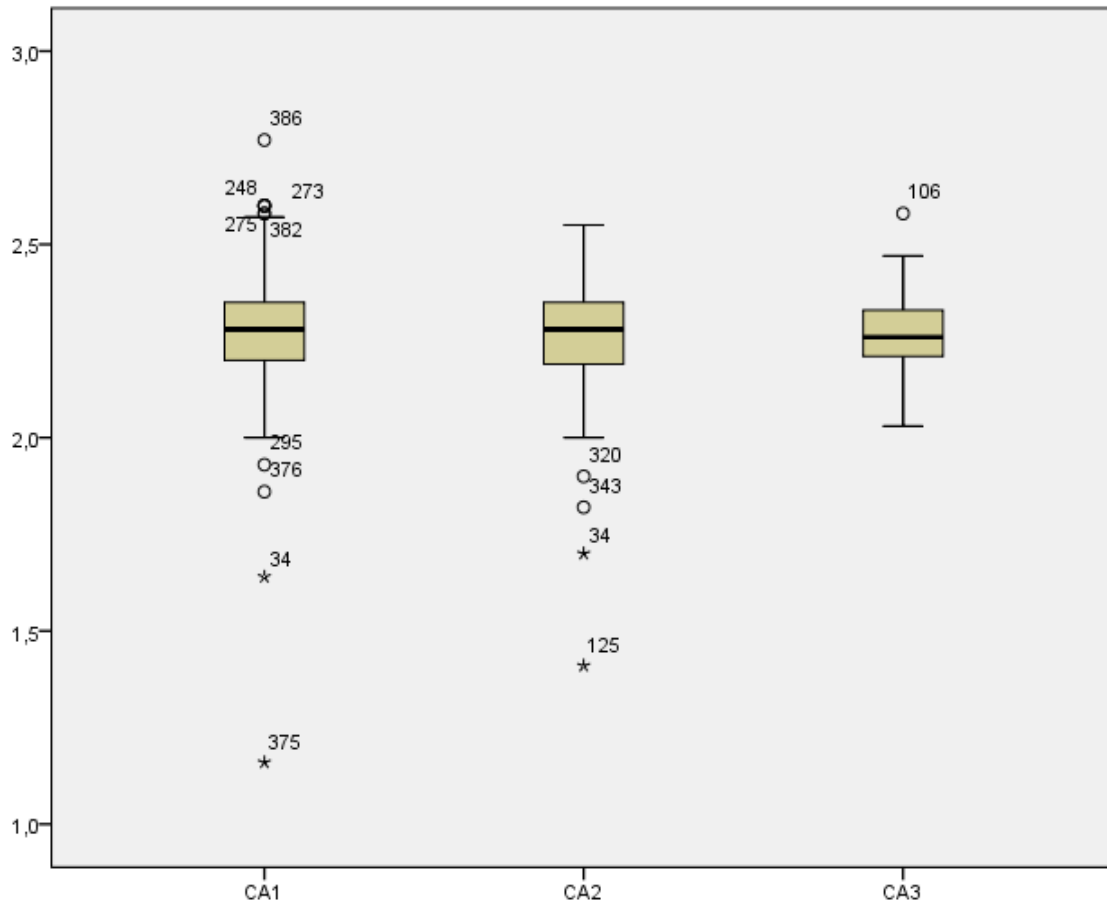


5.5.2. Serumske koncentracije kalcijuma prva tri dana nakon prijema zbog STEMI

Serumska koncentracija kalcijuma određivana je, kao i koncentracija PTH, prva tri dana nakon prijema zbog STEMI (**grafikon 8**). Srednje vrednosti serumske koncentracije kalcijuma bile su: prvog dana 2.28 mmol/L (2.20-2.35), drugog dana 2.28 mmol/L (2.19-2.36), trećeg dana 2.26 mmol/L (2.21-2.33). Učinjen je Vilkoksonov test ekvivalentnih parova i zaključeno da postoji statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji Ca^{2+} u prva tri dana nakon infarkta ($p=0.02$). S obzirom da je i u ovom slučaju, najmanji broj uzoraka uzet trećeg dana (378 vs. 189 vs. 49), uradili smo Vilkoksonov test za serumski Ca^{2+} prvi i drugi dan hospitalizacije. Srednje vrednosti serumske koncentracije Ca^{2+} za

prvi i drugi dan su bile: 2.29 mmol/L (2.22-2.36) i 2.28 mmol/L (2.19-2.36), zaključeno je da postoji statistički značajna razlika između dva uzorka ($p < 0.001$).

Grafikon 8. Dinamika serumske koncentracije PTH u prva tri dana STEMI ($p=0.02$)

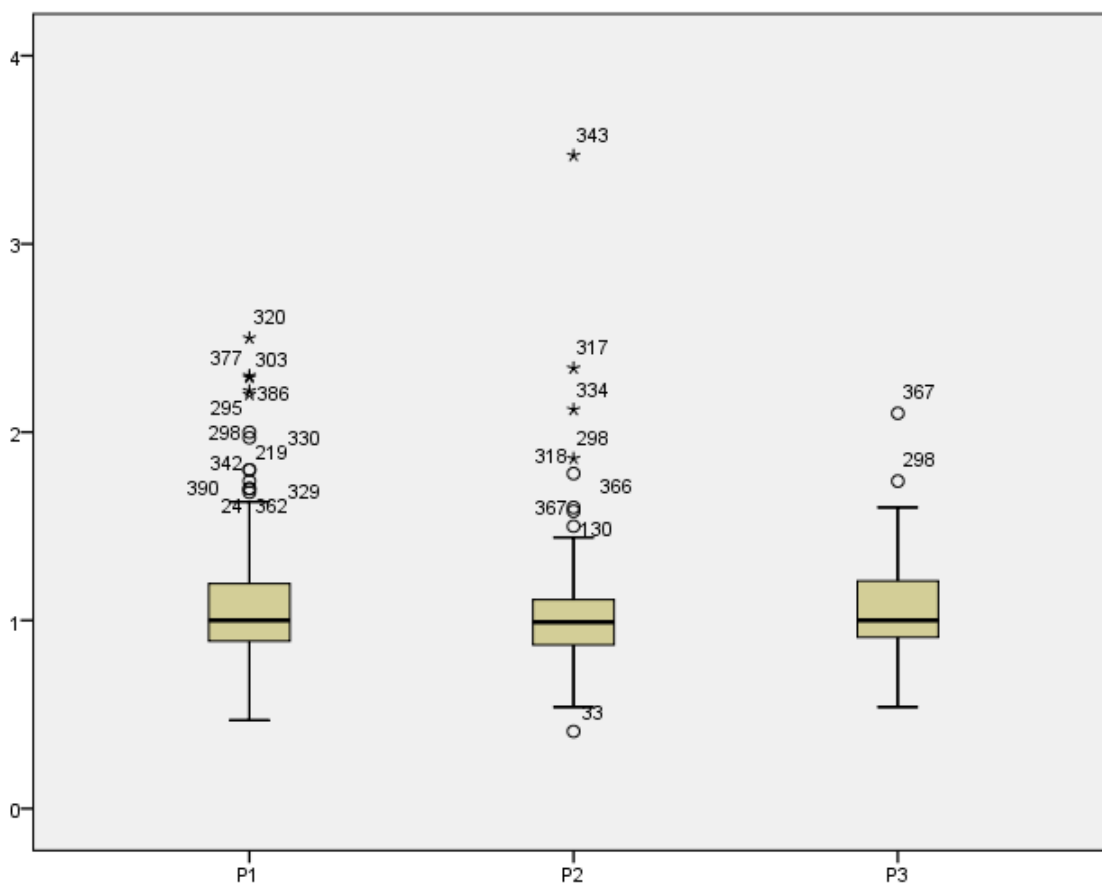


5.5.3. Serumske koncentracije fosfora prva tri dana nakon prijema zbog STEMI

Serumska koncentracija fosfora određivana je, kao i koncentracija PTH i Ca^{2+} , prva tri dana nakon prijema zbog STEMI (**grafikon 9**). Takođe, je najmanji broj uzoraka uzet trećeg dana hospitalizacije. Iz tog razloga učinjen je Vilkoksonov test za serumski fosfor prvog i drugog dana hospitalizacije. Srednje vrednosti serumske koncentracije fosfora za

prvi i drugi dan su bile: 1.00 mmol/L (0.88-1.21) i 0.99 mmol/L (0.87-1.11), zaključeno je da postoji statistički značajna razlika između dva uzorka ($p=0.003$).

Grafikon 9. Dinamika serumske koncentracije fosfora u prva tri dana STEMI ($p=0.003$)



5.6. Korelacije serumskih koncentracija PTH, kalcijuma i fosfora prvog dana po prijemu zbog STEMI

Ispitali smo da li postoji korelacija serumskih koncentracija PTH, Ca^{2+} i P dobijenih prvog dana nakon prijema zbog STEMI (**Tabela 3**).

Nađeno je da postoji statistički značajna negativna korelacija serumske koncentracije PTH sa serumskom koncentracijom Ca^{2+} (**$p < 0.001$, koeficijent korelacije -0,22**) i statistički značajna pozitivna korelacija serumske koncentracije PTH i serumske koncentracije fosfora (**$p < 0.001$, koeficijent korelacije 0,513**).

Nije nađena statistički značajna korelacija između serumske koncentracije Ca^{++} i fosfora ($p=0,860$, koeficijent korelacije -0,009).

Tabela 3. Korelacije markera mineralnog metabolizma prvog dana po prijemu

PTH 1	Pearson koeficijent	p signif.
Ca^{2+} 1	- 0,221	$p < 0.001$
P 1	0,513	$p < 0.001$

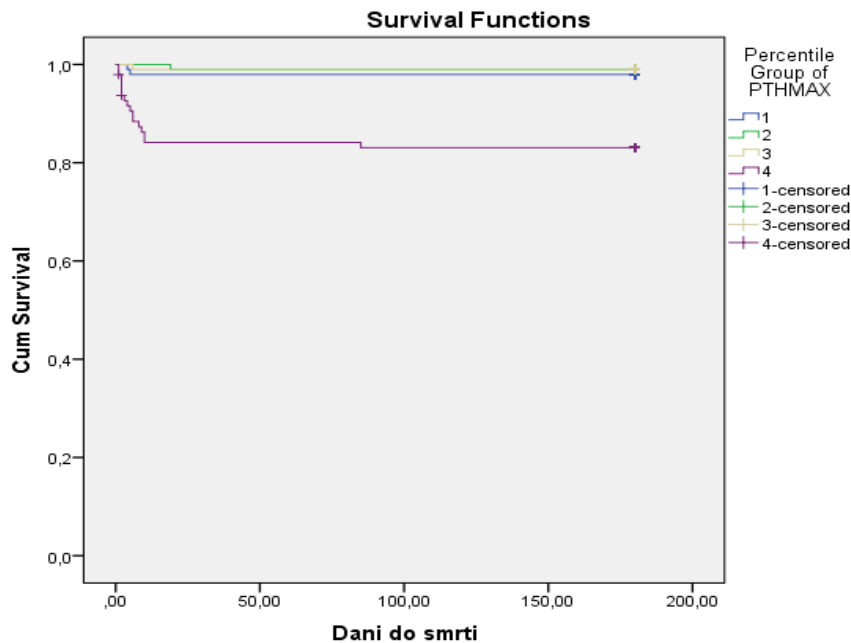
5.7. MORTALITET U TOKU 6 MESECI PRAĆENJA

U toku šestomesečnog praćenja 390 bolesnika, zabeleženo je 20 smrtnih ishoda kardiološkog uzroka, odnosno mortalitet od 5.1%.

5.7.1 Mortalitet u 6 meseci kvartili PTH max. koncentracije

Kao što je gore navedeno, podelili smo maksimalne dobijene serumske koncentracije PTH u kvartile. Srednje vrednosti kvartila PTH max. sa IQR iznosile su: za prvi kvartil 3.50 pmol/L (IQR 2.90-3.90), drugi kvartil 5.31 pmol/L (IQR 4.84-5.89), treći kvartil 7.70 pmol/L (IQR 6.85-8.50) i četvrti kvartil 13.89 pmol/L (IQR 11.13 -19.57).

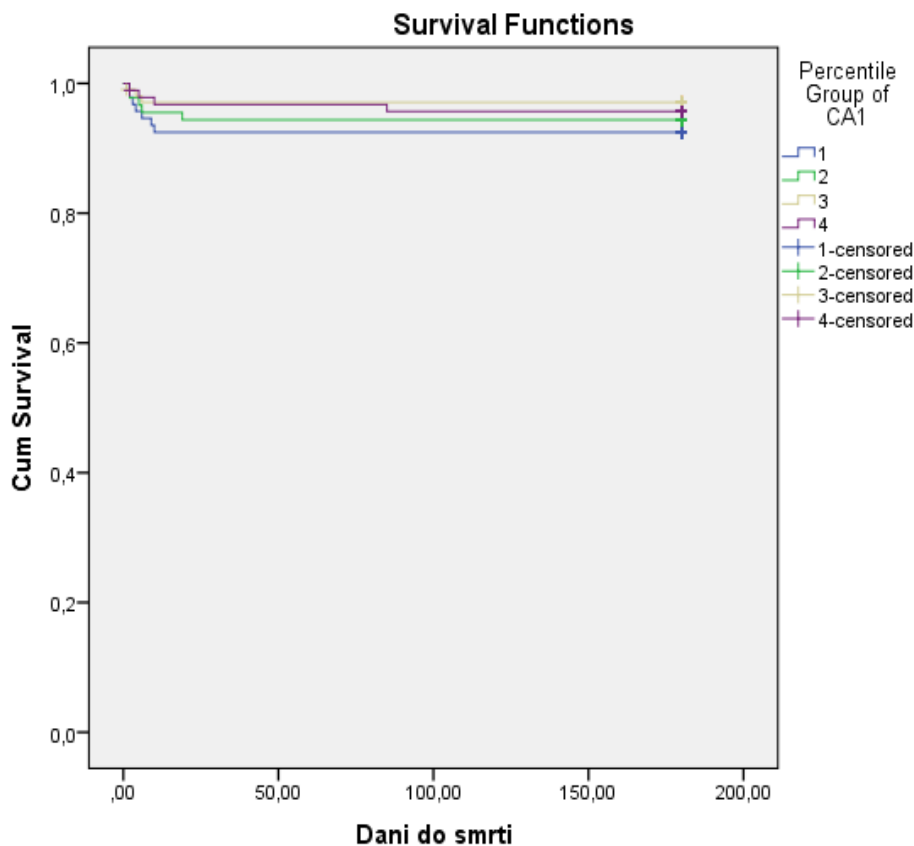
U toku šestomesečnog praćenja zabeleženo je ukupno 20 smrtnih ishoda koji su kardiološkog porekla: u prvom kvartiliu PTH max. 2 smrtna ishoda, u drugom i trećem kvartilu PTH max. po jedan smrtni ishod i u četvrtom kvartilu PTH max. 16 smrtnih ishoda kardiološke etiologije. Zaključeno je da je sa većom max. vrednošću serumske koncentracije PTH preživljavanje bilo statistički značajno manje (98% vs. 99% vs. 99% vs. 83%; Hi-kvadrat test, $p < 0.001$).



Grafikon 10. Preživljavanje prema kvartilima max.serumske koncentracije PTH nakon STEMI ($p < 0.001$)

5.7.2. Mortalitet u 6 meseci i kvartili serumske koncentracije kalcijuma

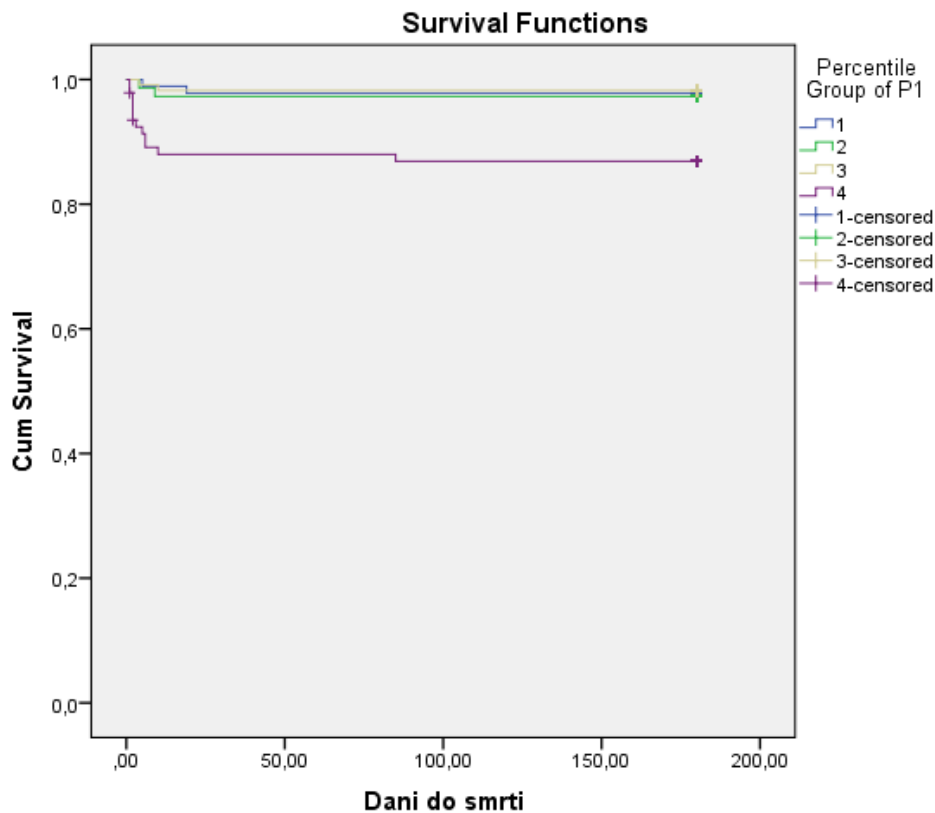
Serumsku koncentraciju Ca^{2+} prvi dan nakon prijema smo podelili u kvartile. Serumske koncentracije Ca^{2+} prema kvartilima iznosile su: za prvi kvartil <2.20 mmol/L, za drugi kvartil od 2.20 do 2.28 mmol/L, za treći kvartil od 2.28 do 2.35 mmol/L, za četvrti kvartil $> 2,35$ mmol/L. Kod 378 pacijenata imali smo određenu serumsku koncentraciju Ca^{2+} prvog dana po prijemu i nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju pacijenata između kvartila Ca^{2+} s obzirom na preživljavanje. U prvom kvartilu zabeleženo je 7 smrtnih ishoda, u drugom kvartilu 5, u trećem kvartilu 3 i u četvrtom kvartilu 4 smrtna ishoda, odnosno preživljavanje je iznosilo 92.5% vs. 94.4% vs. 97.1% vs. 95.7% (Hi kvadrat test, $p=0.511$, grafikon 11).



Grafikon 11. Preživljavanje prema kvartilima serumske koncentracije Ca^{2+} prvog dana nakon STEMI ($p=0.511$, NS)

5.7.3. Mortalitet u 6 meseci i kvartili serumske koncentracije fosfora

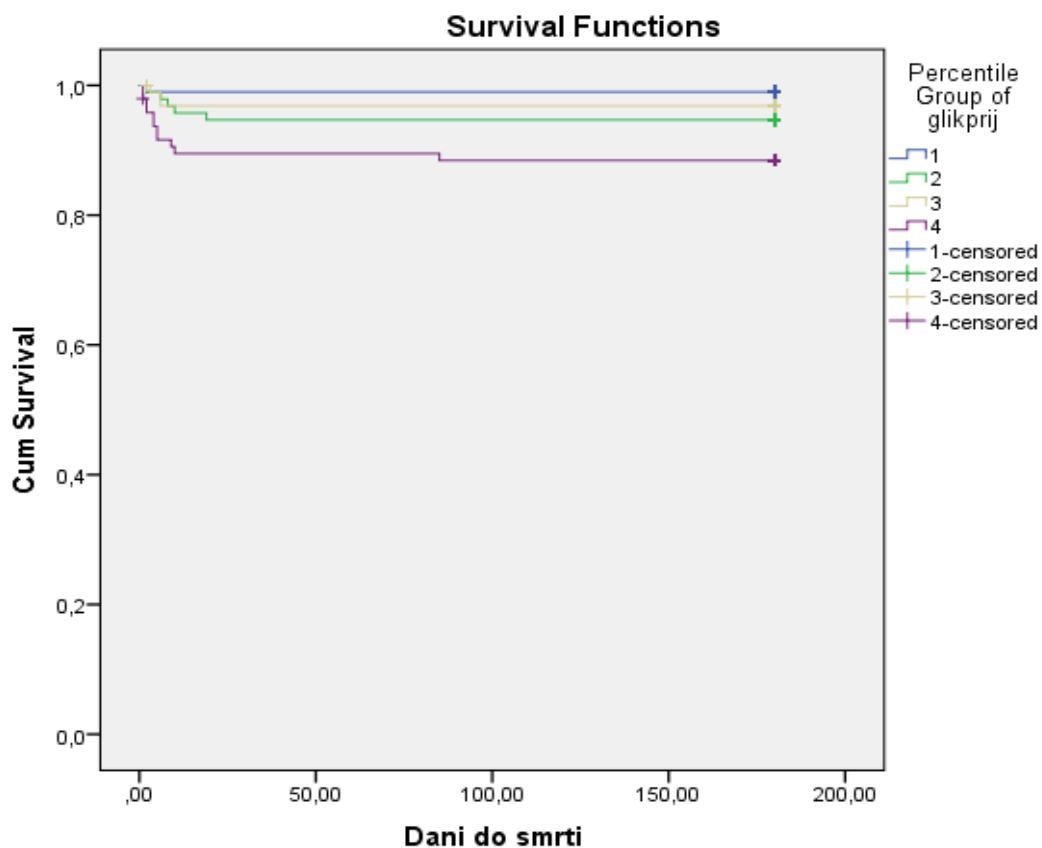
Serumsku koncentraciju fosfora prvi dan nakon prijema smo podelili u kvartile. Serumske koncentracije P iznosile su: za prvi kvartil <0.89 mmol/L, za drugi kvartil od 0.89 do 1.00 mmol/L, za treći kvartil od 1.00 do 1.20 mmol/L, za četvrti kvartil >1.20 mmol/L. Kod 372 od ukupno 390 pacijenata imali smo određenu serumsku koncentraciju fosfora prvog dana prijema. U prvom kvartilu, drugom i u trećem kvartilu zabeležena su po 2 smrtna ishoda kardiološkog porekla i u četvrtom kvartilu 12 smrtna ishoda, odnosno preživljavanje je iznosilo 97.8% vs. 97.3% vs. 98.2% vs. 87.1%. Prema tome, postojala je statistički značajna razlika među kvartilima pacijenata s obzirom na preživljavanje (Hi kvadrat test, $p < 0.001$, grafikon 12).



Grafikon 12. Preživljavanje prema kvartilima serumske koncentracije fosfora prvog dana nakon STEMI ($p < 0.001$)

5.7.4. Mortalitet u 6 meseci u odnosu na kvartile glikemije na prijemu

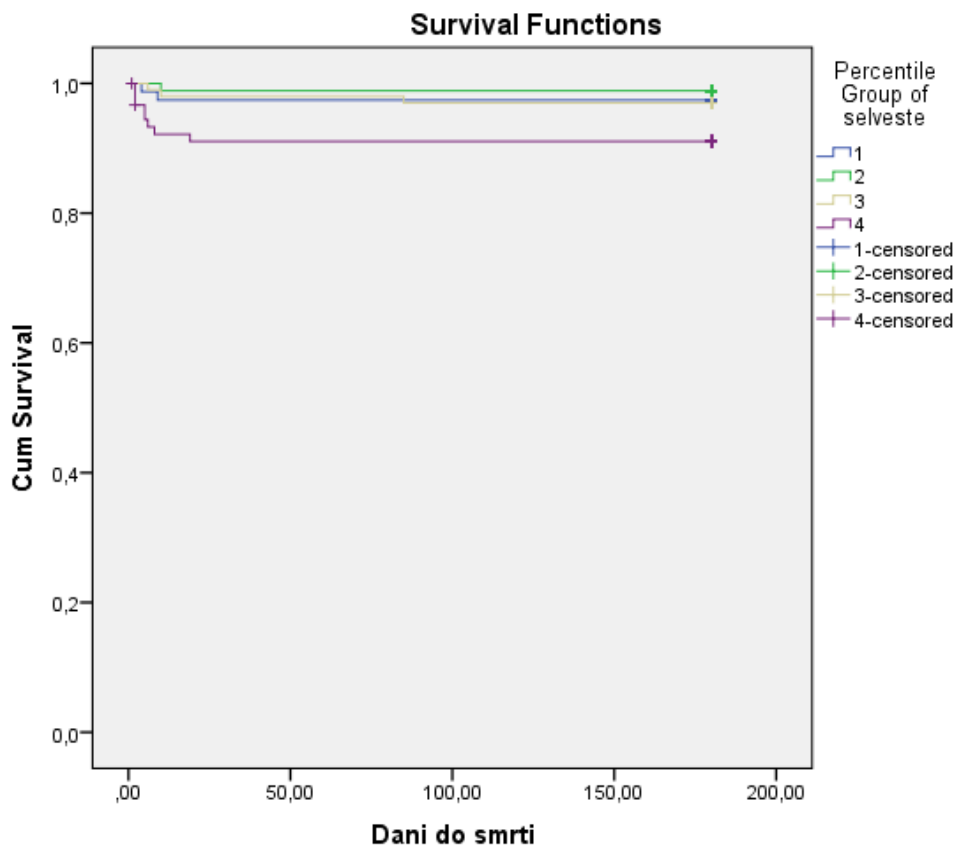
Glikemija je određena iz venske krvi pri prijemu kod 385 pacijenata i dobijene vrednosti su podeljene u kvartile. Serumske koncentracije glikemije pri prijemu iznosile su: za prvi kvartil <6.70 mmol/L, za drugi kvartil od 6.70 do 8.00 mmol/L, za treći kvartil od 8.00 do 9.85 mmol/L, za četvrti kvartil >9.85 mmol/L. U prvom kvartilu zabeležen je 1 smrtni ishod, u drugom kvartilu 5, u trećem kvartilu 3 i u četvrtom kvartilu 11 smrtnih ishoda, odnosno preživljavanje je po kvartilima iznosilo 99.0% vs. 94.7% vs. 96.9% vs. 88.5%. Može se zaključiti da je postojala statistički značajna razlika u preživljavanju prema kvartilima glikemije na prijemu ($p=0.006$), tj. preživljavanje je bilo statistički značajno manje u četvrtom kvartilu glikemija na prijemu kao što je prikazano na **grafikonu 13**.



Grafikon 13. Preživljavanje prema kvartilima koncentracije glikemije u venskoj krvi na prijemu ($p=0.006$)

5.7.5. Mortalitet u 6 meseci u odnosu na kvartile Selvesterovog EKG skora

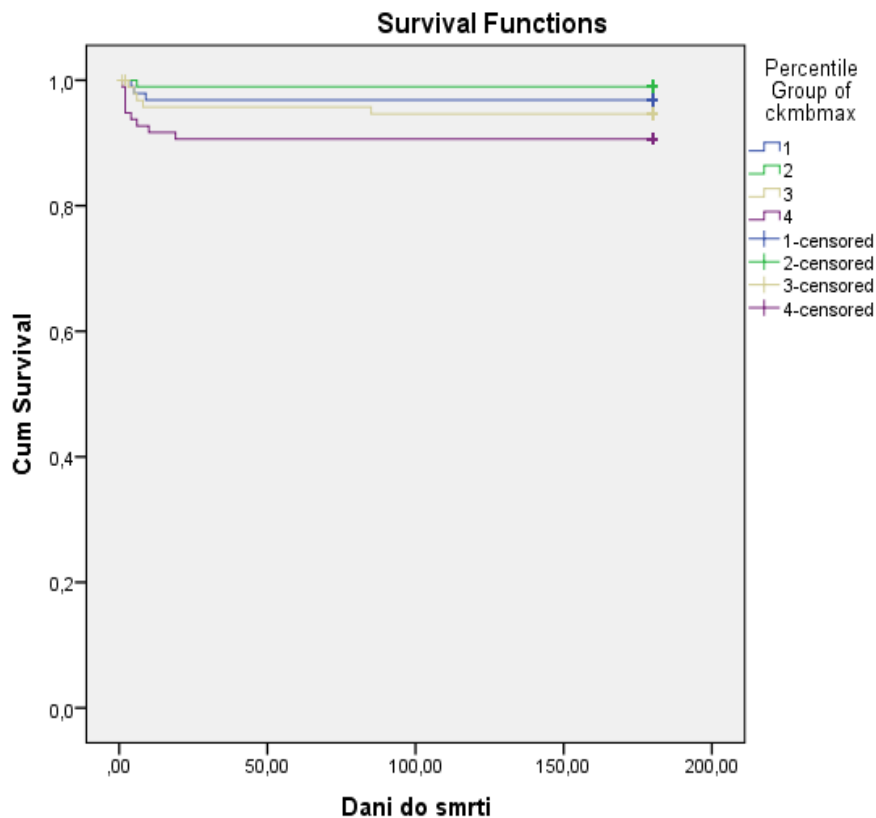
Selvesterov EKG skor određen je prema EKG nalazu pri otpustu kod 355 pacijenata i dobijene vrednosti su podeljene u kvartile. Selvesterovog skora bio je: za prvi kvartil <6.00, za drugi kvartil od 6.00 do 12.00, za treći kvartil od 12.00 do 21.00, za četvrti kvartil >21.00. U prvom kvartilu zabeležena su 2 smrtna ishoda, u drugom kvartilu 1 smrtni ishod, u trećem kvartilu 3 i u četvrtom kvartilu 8 smrtnih ishoda, odnosno šestomesečno preživljavanje je prema kvartilima Selvesterovog EKG skora iznosilo 97.4% vs. 98.9% vs. 97.0% vs. 91.2%. Zaključeno je da je šestomesečno preživljavanje statistički značajno manje u četvrtom kvartilu vrednosti Selvesterovog EKG skora pacijenata ($p=0.036$), kao što je prikazano na **grafikonu 14**.



Grafikon 14. Preživljavanje odnosu na kvartile Selvesterovog EKG skora ($p=0.036$)

5.7.6. Šestomesečno preživljavanje u odnosu na kvartile max. serumske koncentracije CKMB

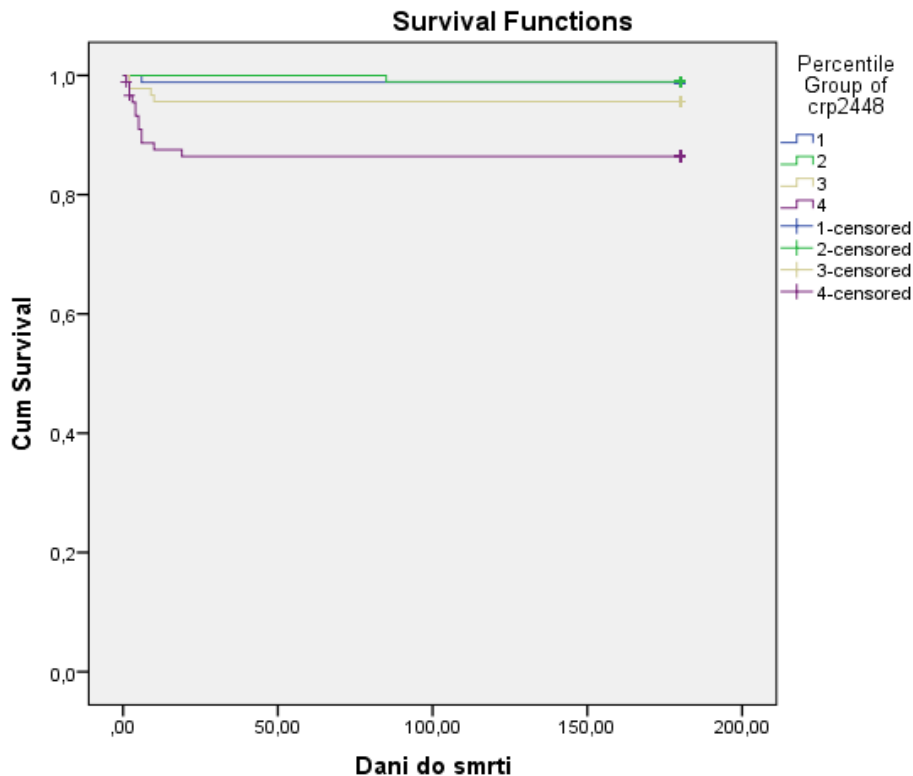
CKMB je određivan pri prijemu i zatim na svakih 6 sati u prva 24 sata. Max. dobijena vrednost je uključivana u statističku analizu i nalaz je bio dostupan kod 382 pacijenta. Vrednosti maksimalne serumske koncentracije CKMB podeljene su u kvartile. Maksimalne serumske koncentracije CKMB bile su: za prvi kvartil <107.75 U/L, za drugi kvartil od 107.75 do 194.00 U/L, za treći kvartil od 194.00 do 339.00 U/L, za četvrti kvartil >339.00 U/L. U prvom kvartilu zabeležena su 3 smrtna ishoda, u drugom kvartilu 1 smrtni ishod, u trećem kvartilu 5 i u četvrtom kvartilu 9 smrtnih ishoda, odnosno šestomesečno preživljavanje je prema kvartilima CKMB max. iznosilo 96.8% vs. 99.0% vs. 94.7% vs. 90.6%. Zaključeno je da je šestomesečno preživljavanje bilo statistički značajno manje u četvrtom kvartilu serumske koncentracije CKMB max. ($p=0.041$), kao što je prikazano na **grafikonu 15**.



Grafikon 15. Preživljavanje u odnosu na kvartile CKMB max. ($p=0.041$)

5.7.7. Šestomesečno preživljavanje u odnosu na kvartile maksimalne serumske koncentracije C-reaktivnog proteina

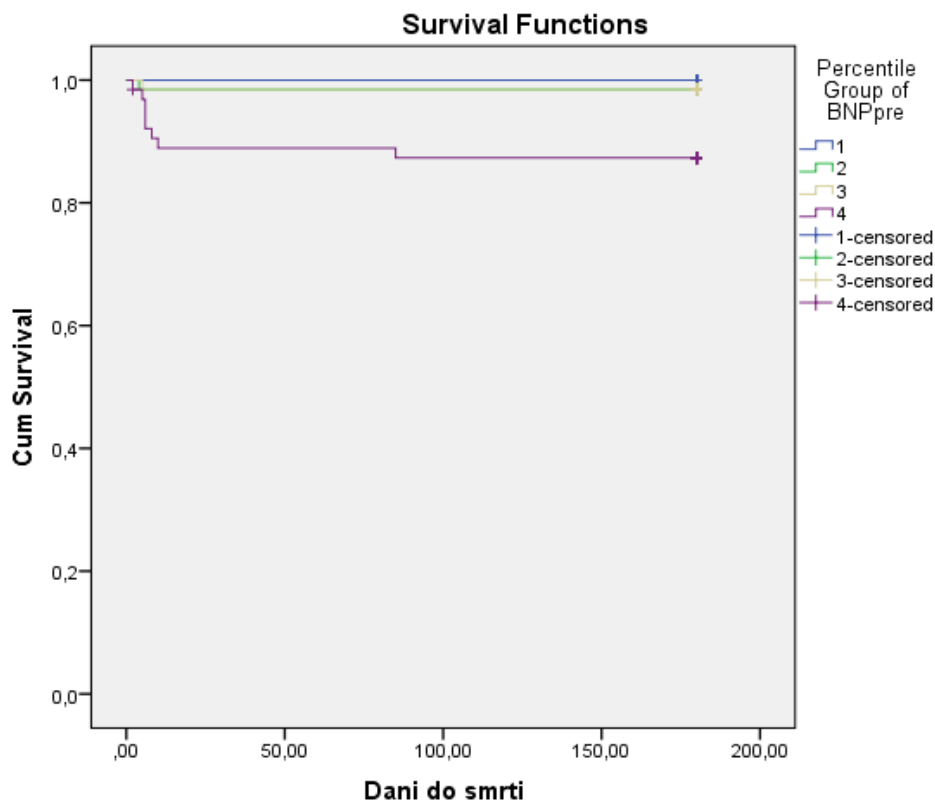
CRP je određivan prvog i drugog dana po prijemu i maksimalna serumska koncentracija je uključivana u statističku analizu. Nalaz je bio dostupan kod 362 pacijenta. Vrednosti maksimalne serumske koncentracije CRP-a podeljene su u kvartile. Serumske koncentracije CRP-a pri prijemu iznosile su: za prvi kvartil <10.00 mg/L, za drugi kvartil od 10.00 do 23.21 mg/L, za treći kvartil od 23.21 do 62.00 mg/L, za četvrti kvartil >62.00 mg/L. U prvom i drugom kvartilu zabeležen je po jedan smrtni ishod, u trećem kvartilu 4 i u četvrtom kvartilu 12 smrtnih ishoda, odnosno šestomesečno preživljavanje je prema kvartilima CRP max. iznosilo 98.9% vs. 98.9% vs. 95.6% vs. 86.7%. Zaključeno je da je šestomesečno preživljavanje bilo statistički značajno manje u četvrtom kvartilu serumske koncentracije CRP max. ($p < 0.001$), kao što je prikazano na **grafikonu 16**.



Grafikon 16. Preživljavanje u odnosu na kvartile CRP max. ($p < 0.001$)

5.7.8. Šestomesečno preživljavanje u odnosu na kvartile koncentracije BNP-a u plazmi

BNP je određivan u plazmi pacijenata prvog jutra po prijemu zbog STEMI. Vrednosti koncentracije BNP-a u plazmi podeljene su u kvartile. Serumske koncentracije BNP-a pri prijemu iznosile su: za prvi kvartil <107.25 pg/mL, za drugi kvartil od 107.25 do 236.52 pg/mL, za treći kvartil od 236.52 do 443.05 pg/mL, za četvrti kvartil >443.05 pg/mL. U prvom kvartilu nije zabeležen niti jedan smrtni ishod, u drugom i trećem kvartilu zabeležen je po jedan smrtni ishod, u četvrtom kvartilu 8 smrtnih ishoda, odnosno šestomesečno preživljavanje je prema kvartilima BNP-a iznosilo 100.0% vs. 98.4% vs. 98.5% vs. 87.5%. Zaključeno je da je šestomesečno preživljavanje bilo statistički značajno manje u četvrtom kvartilu koncentracije BNP-a u plazmi ($p=0.01$), kao što je prikazano na **grafikonu 17**.



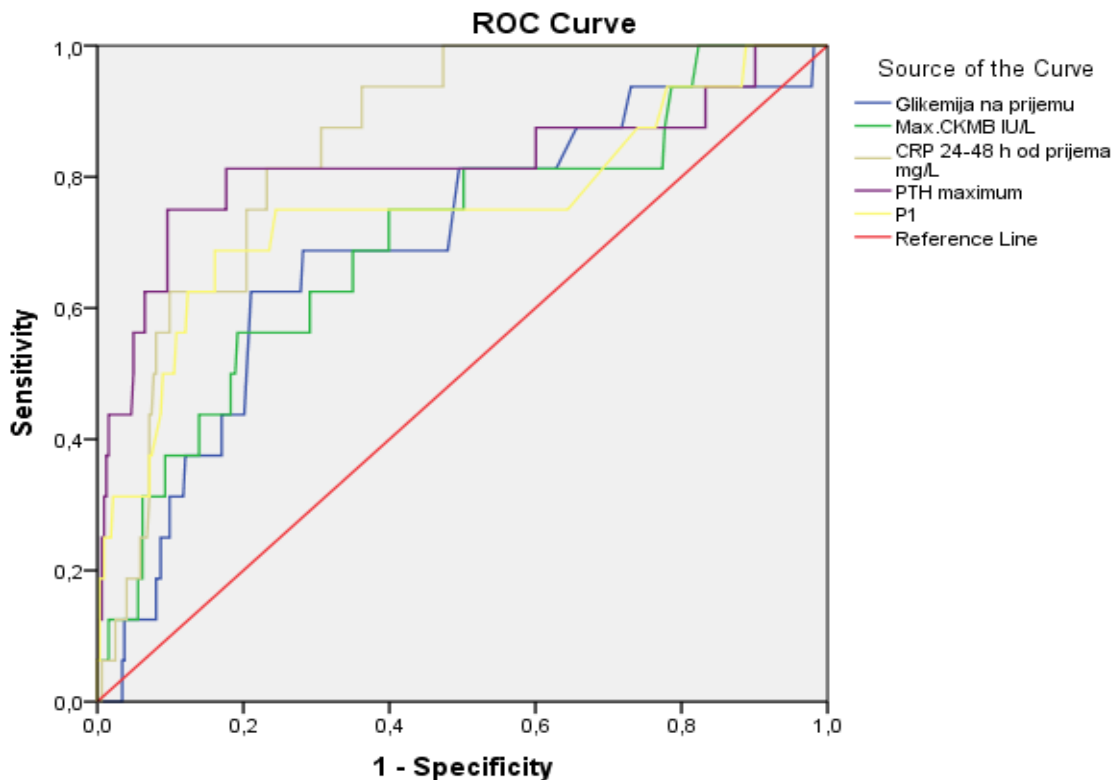
Grafikon 17. Preživljavanje u odnosu na kvartile BNP-a ($p=0.01$)

5.8. ROC krive za šestomesečno preživljavanje za PTH max, CKMB max, CRP, glikemija na prijemu i prvi uzorak fosfora u serumu

“Receiver operating characteristic curve” (ROC) je grafička tehnika-dijagram kojom prikazuje odnos osjetljivosti i specifičnosti pri različitim nivoima odlučivanja. ROC kriva se dobija prikazivanjem stvarno pozitivnih rezultata (y-osa) nasuprot lažno pozitivnim rezultatima (x-osa). Površina ispod krive (AUC) daje kvalitativnu informaciju o tačnosti datog testa, odnosno moćnjegovog uticaja na zavisnu varijablu.

U našu kalkulaciju nije uključen BNP jer je za BNP nedostajalno dosta podataka tj. bilo najviše „missing values“.

Iz **grafikona 18.** može se uočiti da CRP ima najveću AUC tj. najveću prediktivnu vrednost za mortalitet, a zatim PTH max. U **tabeli 3.** sumirane su ROC krive za ispitivane parametre u odnosu na preživljanje.



Diagonal segments are produced by ties.

Grafikon 18. ROC krive za šestomesečno preživljavanje za ispitivane markere

Tabela 3. ROC krive za ispitivane parametre u odnosu na preživljanje

Obeležje	AUC	Sig. p	Asymptotic		Cut off	Senzitivnost	Specifičnost
			95% CI				
			Lower	Upper			
Glikemija na							
prijemu	0.697	0,008	0.561	0.833	8.05	81.30%	50.05%
Max. CKMB	0.705	0,006	0.567	0.843	187.40	81.30%	50.20%
CRP max.	0.851	<0,001	0.781	0.921	23.21	93.80%	47.40%
PTH max.	0.818	<0,001	0.672	0.963	6.14	81.30%	49.80%
P1	0.753	0.001	0.602	0.905	1.02	75.00%	43.00%

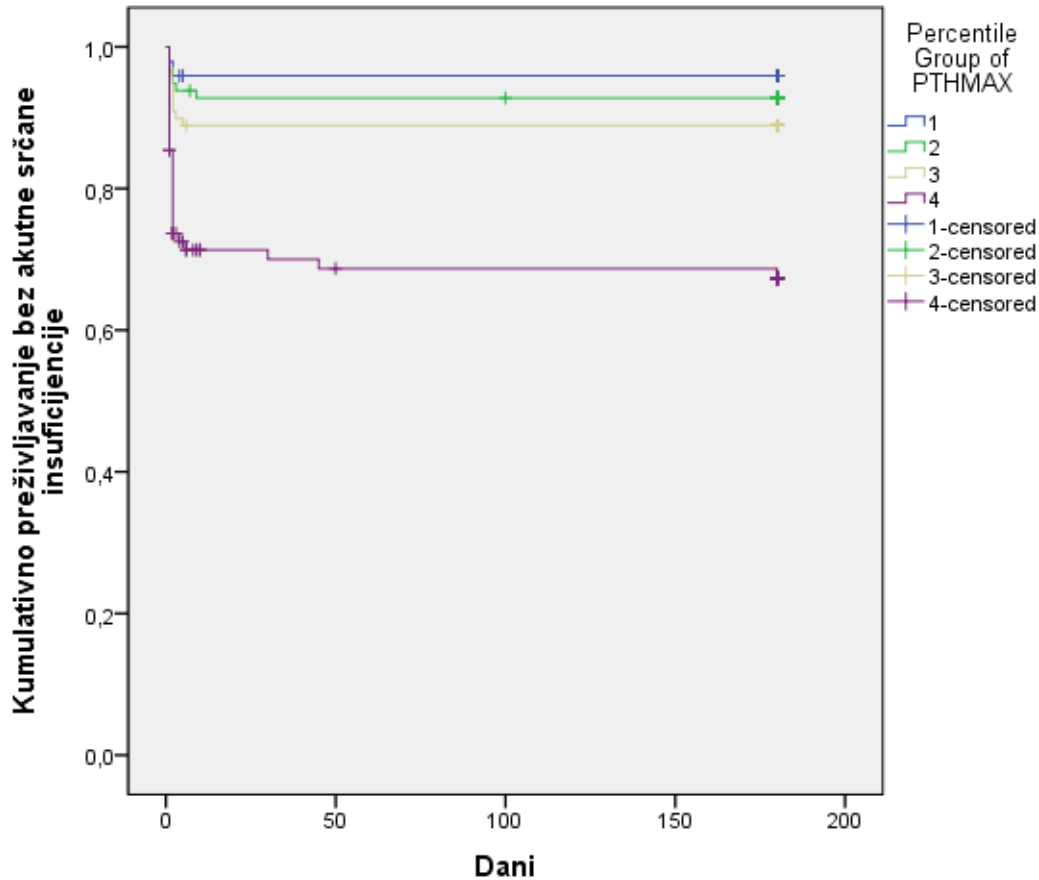
5.9. Akutna srčana insuficijencija

U toku šestomesečnog praćenja od ispitivanih 390 bolesnika kod 52 su zabeleženi simptomi akutne srčane insuficijencije tj. 13.30% bolesnika su imali ASI.

5.9.1. Učestalost akutne srčane insuficijencije prema kvartilima PTH

Za svih 390 pacijenata postoje podaci o pojavi akutne srčane insuficijencije prema kvartilima maksimalne serumske koncentracije PTH. U prvom kvartilu od ukupno 98 pacijenata zabeležena su 4 slučaja akutne srčane insuficije tj. 95.9% pacijenata nije imalo neželjeni događaj. U drugom kvartilu zabeleženo je 7 slučajeva akutne srčane insuficijencije (od ukupno 97 pacijenata tj. 92.8% pacijenata nije imalo neželjeni događaj). U trećem kvartilu zabeleženo je 11 slučajeva akutne srčane insuficijencije (od 99 pacijenata tj. 88.9% pacijenata nije imalo neželjeni događaj). U četvrtom kvartilu zabeleženo je 30 slučajeva akutne srčane insuficijencije (od ukupno 96 pacijenata tj. 68.8% pacijenata nije imalo neželjeni događaj). Zaključeno je na osnovu Hi kvadrat testa da postoji statistički značajna razlika u incidenci srčane isuficijencije između prvog i

četvrtog kvartila max.serumske koncentracije PTH ($p<0.001$), prikazano na **grafikonu 20**.

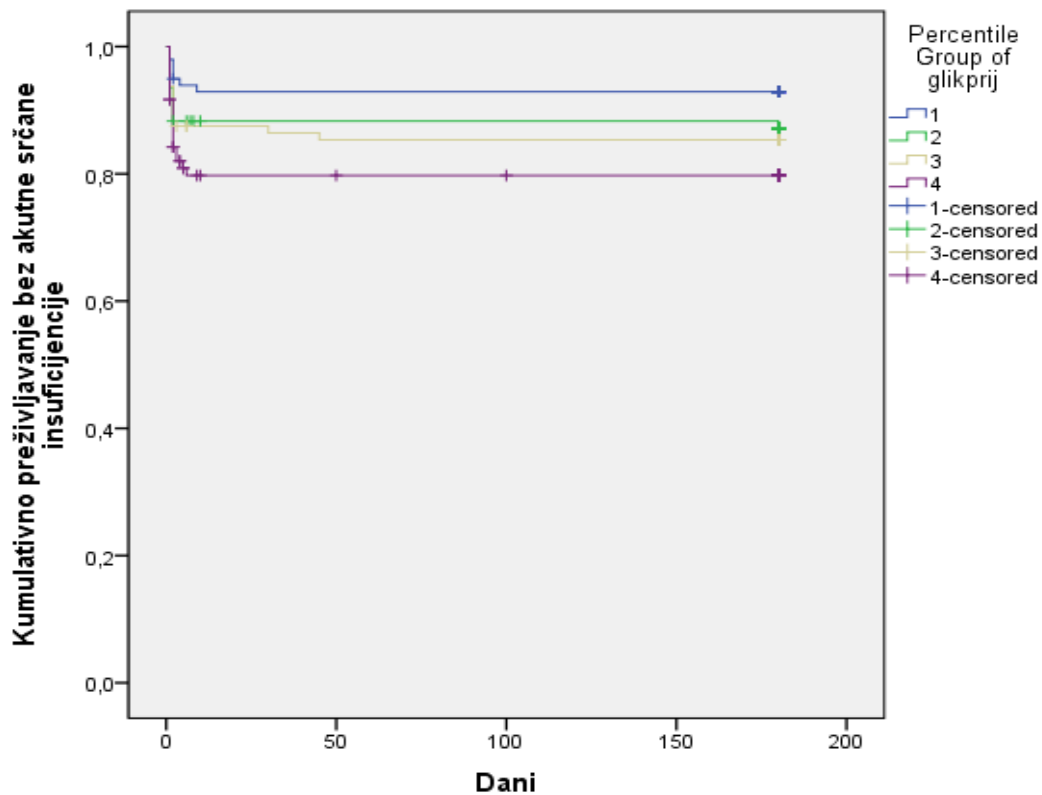


Grafikon 20. Preživljavanje bez akutne srčane insuficijencije prema kvartilima max. serumske koncentracije PTH

5.9.2. Učestalost akutne srčane insuficijencije prema kvartilima glikemije pri prijemu

Za 385 pacijenata postoji podatak o pojavi akutne srčane insuficijencije prema kvartilima glikemije pri prijemu. U prvom kvartilu od ukupno 99 pacijenata zabeleženo je 7

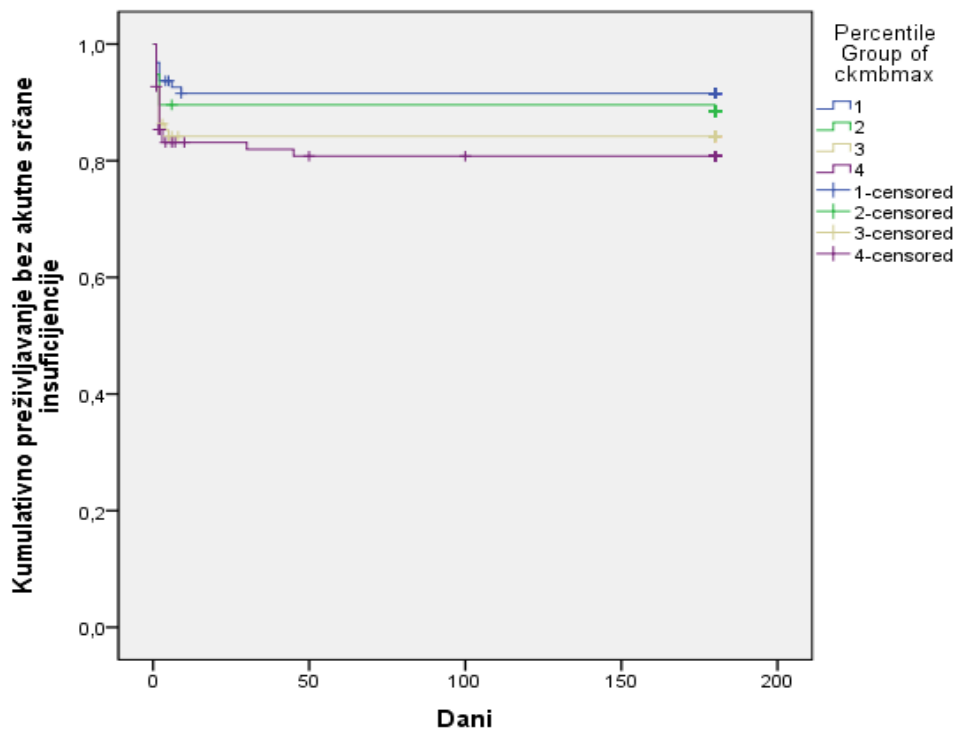
slučajeva akutne srčane insuficije tj. 92.9% pacijenata nije imalo neželjeni događaj. U drugom kvartilu zabeleženo je 12 slučajeva akutne srčane insuficijencije (od ukupno 94 pacijenta tj. 87.2% pacijenata nije imalo neželjeni događaj). U trećem kvartilu zabeleženo je 14 slučajeva akutne srčane insuficijencije (od 96 pacijenata tj. 85.4% pacijenata nije imalo neželjeni događaj). U četvrtom kvartilu zabeleženo je 19 slučajeva akutne srčane insuficijencije (od ukupno 96 pacijenata tj. 80.2% pacijenata nije imalo neželjeni događaj). Zaključeno je na osnovu Hi kvadrat testa da ne postoji statistički značajna razlika u incidenci srčane isuficijencije između prvog i četvrtog kvartila glikemije pri prijemu ($p=0.063$) prikazano na **grafikonu 21**.



Grafikon 21. Preživljavanje bez akutne srčane insuficijencije prema kvartilima glikemije pri prijemu

5.9.3. Učestalost akutne srčane insuficijencije prema kvartilima maksimalne serumske koncentracije CKMB

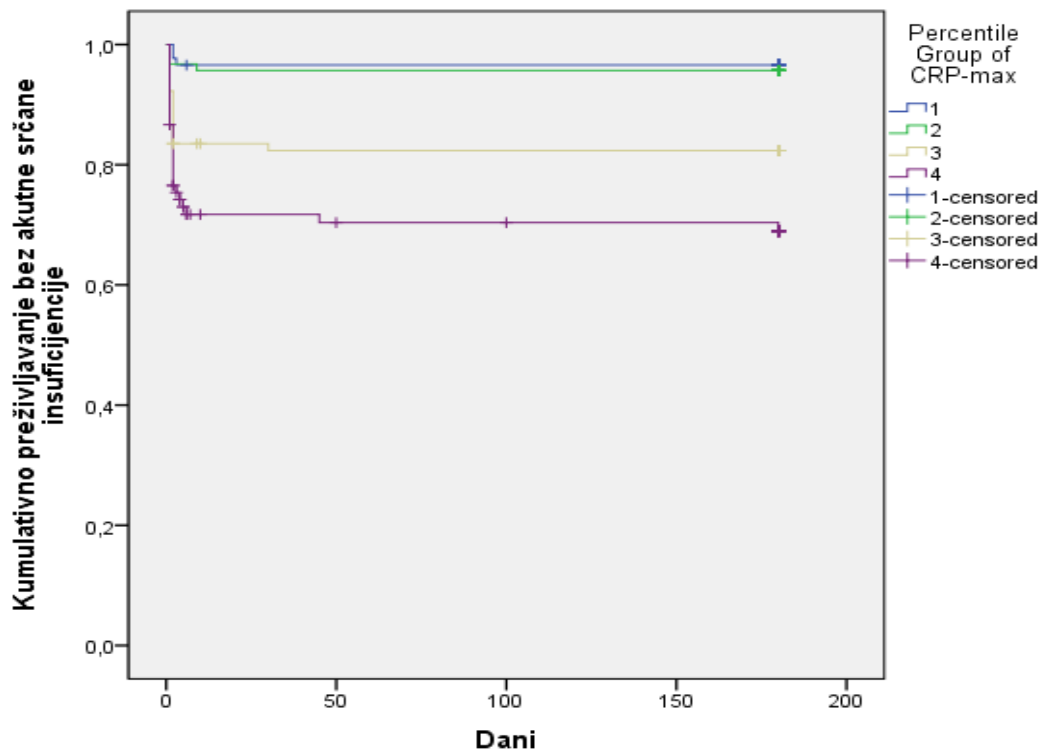
Za 382 pacijenta postoji podatak o pojavi akutne srčane insuficijencije prema kvartilima maksimalne serumske koncentracije CKMB. U prvom kvartilu od 95 pacijenata zabeleženo je 8 slučajeva akutne srčane insuficije tj. 91.6% pacijenata nije imalo neželjeni događaj. U drugom kvartilu zabeleženo je 11 slučajeva akutne srčane insuficijencije (od ukupno 96 pacijenata tj. 88.5% pacijenata nije imalo neželjeni događaj). U trećem kvartilu zabeleženo je 15 slučajeva akutne srčane insuficijencije (od 95 pacijenata tj. 84.2% pacijenata nije imalo neželjeni događaj). U četvrtom kvartilu zabeleženo je 18 slučajeva akutne srčane insuficijencije (od ukupno 96 pacijenata tj. 81.2% pacijenata nije imalo neželjeni događaj). Zaključeno je na osnovu Hi kvadrat testa da ne postoji statistički značajna razlika u incidenci srčane isuficijencije između prvog i četvrtog kvartila maksimalne serumske koncentracije CKMB ($p=0.151$) prikazano na **grafikonu 22**.



Grafikon 22. Preživljavanje bez akutne srčane insuficijencije prema kvartilima maksimalne serumske koncentracije CKMB

5.9.4. Učestalost akutne srčane insuficijencije prema kvartilima serumske koncentracije CRP-a

Za 362 pacijenta postoji podatak o pojavi akutne srčane insuficijencije prema kvartilima maksimalne serumske koncentracije CRP-a. U prvom kvartilu od 88 pacijenata zabeležena su 3 slučaja akutne srčane insuficije tj. 96.6% pacijenata nije imalo neželjeni događaj. U drugom kvartilu zabeležena su 4 slučaja akutne srčane insuficijencije (od ukupno 93 pacijenta tj. 95.7% pacijenata nije imalo neželjeni događaj). U trećem kvartilu zabeleženo je 16 slučajeva akutne srčane insuficijencije (od ukupno 91 pacijenta tj. 82.4% pacijenata nije imalo neželjeni događaj). U četvrtom kvartilu zabeleženo je 27 slučajeva akutne srčane insuficijencije (od ukupno 90 pacijenata tj. 70.0% pacijenata nije imalo neželjeni događaj). Zaključeno je na osnovu Hi kvadrat testa da postoji statistički značajna razlika u incidenci srčane isuficijencije između prvog i četvrtog kvartila serumske koncentracije CRP-a ($p < 0.001$) prikazano na **grafikonu 23**.



Grafikon 23. Preživljavanje bez akutne srčane insuficijencije prema kvartilima serumske koncentracije CRP-a

5.10. ROC krive za akutnu srčanu insuficijenciju za PTH max, CKMB max, CRP, glikemija na prijemu i prvi uzorak fosfora u serumu

Kada smo uporedili prediktivne vrednosti ispitivanih markera za akutnu srčanu insuficijenciju preko ROC krivih, dobili smo isti nalaz: CRP ima najveću AUC tj. najveću prediktivnu vrednost za ovaj ishod, a zatim PTH max. (prikazano na **Grafikonu 24**). U **tabeli 4**. sumirane su ROC krive za ispitivane parametre u odnosu na srčanu insuficijenciju.

Grafikon 24. ROC krive za ispitivane parametre u odnosu na ishod srčanu insuficijenciju

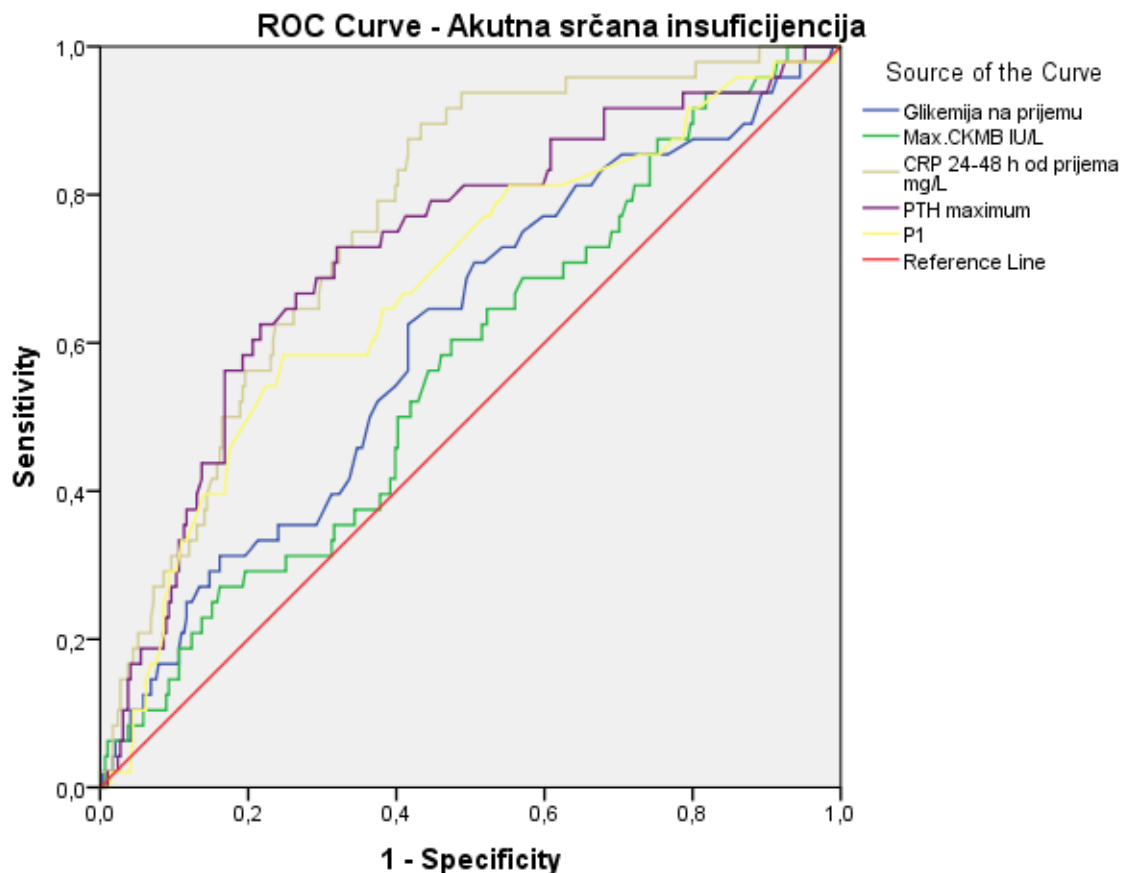


Tabela 4. ROC krive za ispitivane parametre u odnosu na ishod srčanu insuficijenciju

Obeležje	AUC	Sig. p	Asymptotic		Cut off	Senzitivnost	Specificnost
			95% CI				
			Lower	Upper			
Glikemija na							
prijemu	0.607	0,018	0.521	0.693	7.85	70.80%	50.50%
Max. CKMB	0.568	0,131	0.483	0.653	187.90	60.40%	49.80%
CRP max.	0.767	<0,001	0.703	0.831	21.10	91.70%	46.70%
PTH max.	0.727	<0,001	0.648	0.806	6.34	77.10%	44.00%
P1	0.677	<0.001	0.593	0.761	1.00	77.1%	51.90%

5.11. PREDIKTORI MORTALITETA I SRČANE INSUFICIJENCIJE

5.11.1. Coxova regresiona analiza za 6-mesečni mortalitet

U multivrijantnu Coxovu regresionu analizu uključeni su svi gore razmatrani parametri (glikemija pri prijemu, CRP max., CKMB, PTH max. i P1) jer su u univarijantnoj analizi svi ovi markeri bili su nezavisni prediktori. PTH je jedini nezavisni prediktor u multivarijantnoj (stepwise model) analizi, kao što je prikazano u **Tabeli 5.**

Tabela 5. Multivarijantni nezavisni prediktor

Varijabla	HR	95%C.I.	p
PTH max. (4)	7.680	1.733-34.000	0.007

5.11.2. Coxova regresiona analiza za akutnu srčanu insuficijenciju

Coxova regresiona analiza za akutnu srčanu insuficijenciju u periodu od 6 meseci, CRP je jedini nezavisni prediktor i PTH mu dodaje prediktivnu moć u modelu kada se koriste zajedno (**Tabela 6.**).

Tabela 6. Multivarijantni nezavisni prediktor

Varijabla	HR	95%C.I.		p
CRP max. (4 kvartil)	10.365	3.142	34.195	<0.001
CPR max. (4)	6.337	1.846	21.753	0.003
PTH max.(4)	4.395	1.483	13.022	0.008

5.12. Uticaj bubrežne insuficijencije na serumsku koncentraciju PTH i ispitivane ishode

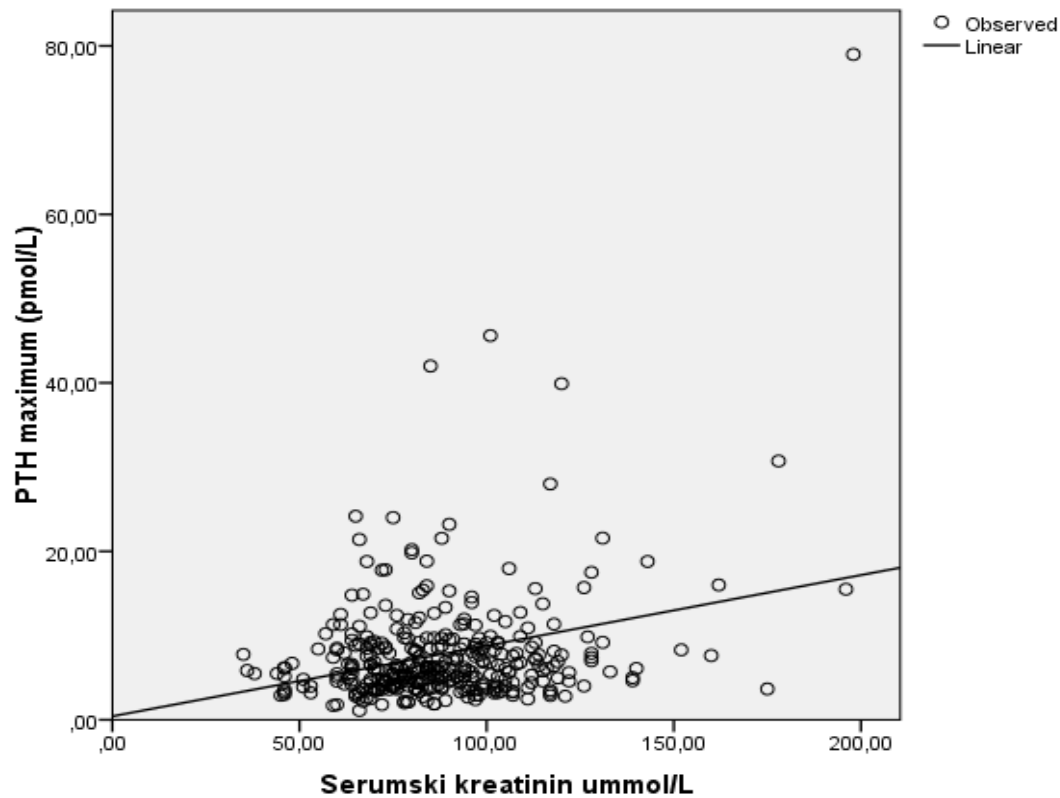
Da bi ispitali uticaj kreatinina na vrednosti PTH podelili smo kreatinin u serumu na kvartile i serumске koncentracije PTH prema kvartilima kreatinina (prikazano u **Tabela. 7.**).

Tabela 7. Serumске koncentracije PTH kroz kvartile serumskih koncentracija kreatinina

KREATININ ($\mu\text{mol/L}$)	PTH median + IQR (pmol/L)
< 72	6,05 (3,86 -8,58)
72-85	5,40 (4,23 -8,98)
72-85	6,24 (4,43 -9,02)
>102	6,95 (4,63-10,17)

5.12.1. Korelacija kreatinina i PTH

Kada smo učinili analizu korelacija PTH i kreatinina dobili smo da postoji značajna korelacija ova dva parametra ($p < 0.001$) (Grafikon 25).



Grafikon 25. Korelacija serumskog kreatinina i PTH

5.12.2 Kreatinin i mortalitet, ejakciona frakcija i akutna srčana insuficijencija

Utvdili smo da postoji statistički značajna razlika u serumskom kreatininu kod živih i umrlih (Mann Whitney test, $p < 0.001$). Vrednosti serumskog kreatinina u grupi umrlih bile su : medijana 107.50 $\mu\text{mol/L}$ sa IQR 91,50 do 157,2500. U grupi preživelih kreatinin u serumu bio je (medijana sa IQR): 84,00 $\mu\text{mol/L}$ (72,00- 99,00).

Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u EF na otpustu prema kvartilima kreatinina (Mann Whitney test, $p=0,465$). Ejekciona frakcija leve komore prema kvartilima kreatinina iznosila je (srednja vrednost \pm SD): za prvi kvartil 47,15% ($\pm 9,83$), za drugi kvartil 48,04% ($\pm 8,85$), treći kvartil 47,62% ($\pm 10,99$) i četvrti kvartil 45,67% ($\pm 10,60$).

Utvdili smo da ne postoji statistički značajna razlika u serumskom kreatininu kod bolesnika sa i bez srčane insuficijencije (Mann Whitney test, $p<0.056$). U grupi sa srčanom insuficijencijom serumski kreatinin je iznosio (medijana sa IQR) 90,00 $\mu\text{mol/L}$ (75,50-113,00), dok je u grupi bez ASI serumski kreatinin iznosio 84,00 $\mu\text{mol/L}$ (72,00-101,00).

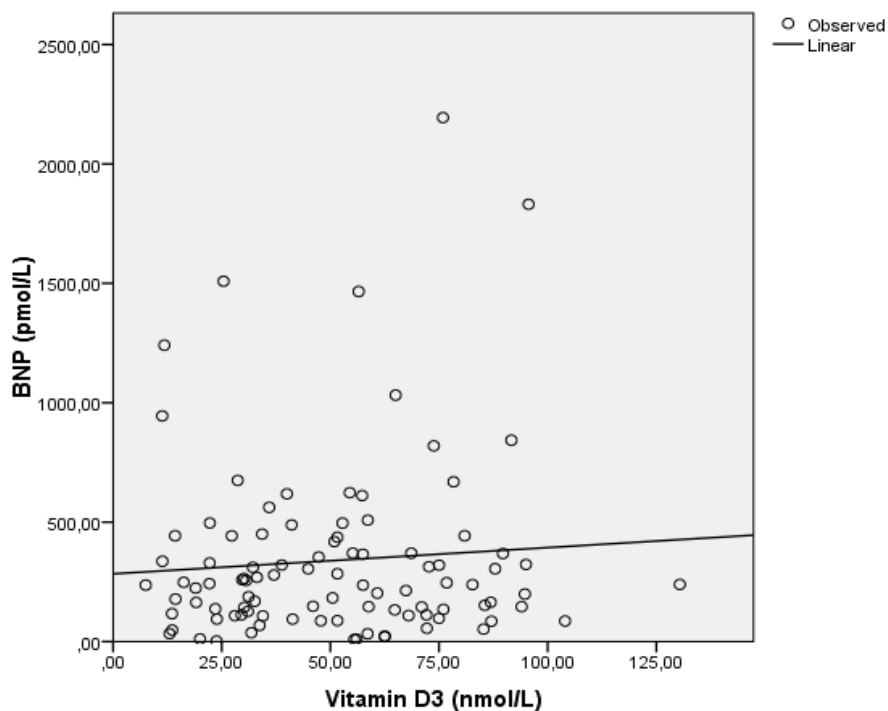
5.13. Vitamin D i ispitivani ishodi

Serumska koncentracija vitamina D3 podeljena je u kvartile: prvi kvartil imao je vrednost <29.80 nmol/L, drugi kvartil 29.80-51.25 nmol/L, treći kvartil 51.25-72.18 nmol/L i četvrti kvartil >72.18 nmol/L.

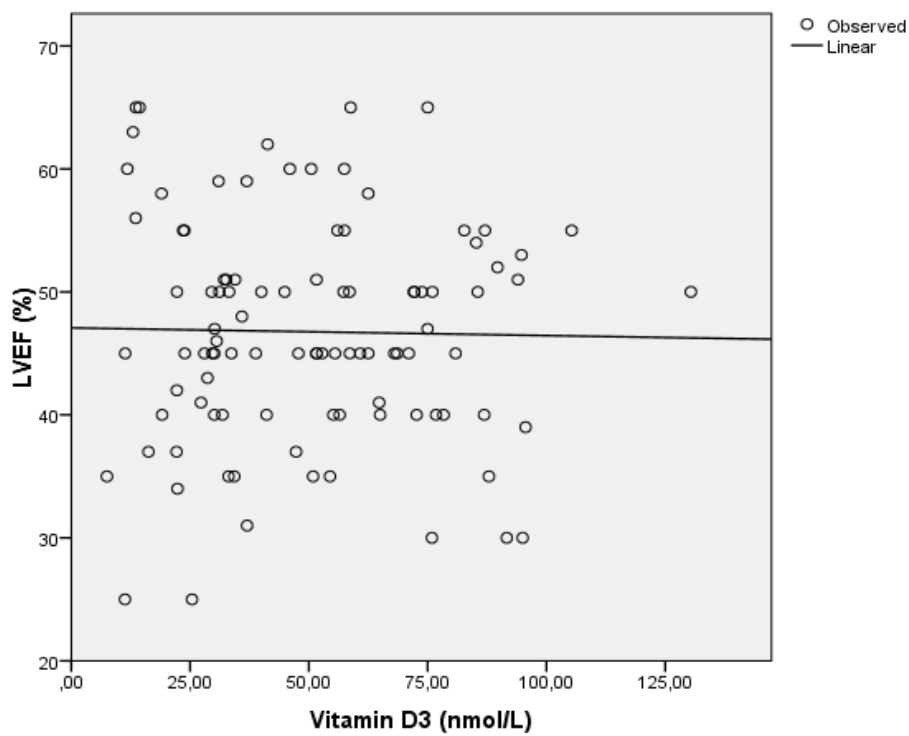
Nije nađeno da postoji statistički značajna korelacija vitamina D3 sa ispitanim ishodima tj. BNP ($p=0.454$), EF ($p=0.860$) i PTH ($p=0.695$) (**Grafikoni 26,27,28**).

Dobijeno je da postoji slaba negativna korelacija sa serumskom max. koncentracijom CRP-a ($p=0.063$) (**Grafikon 29**).

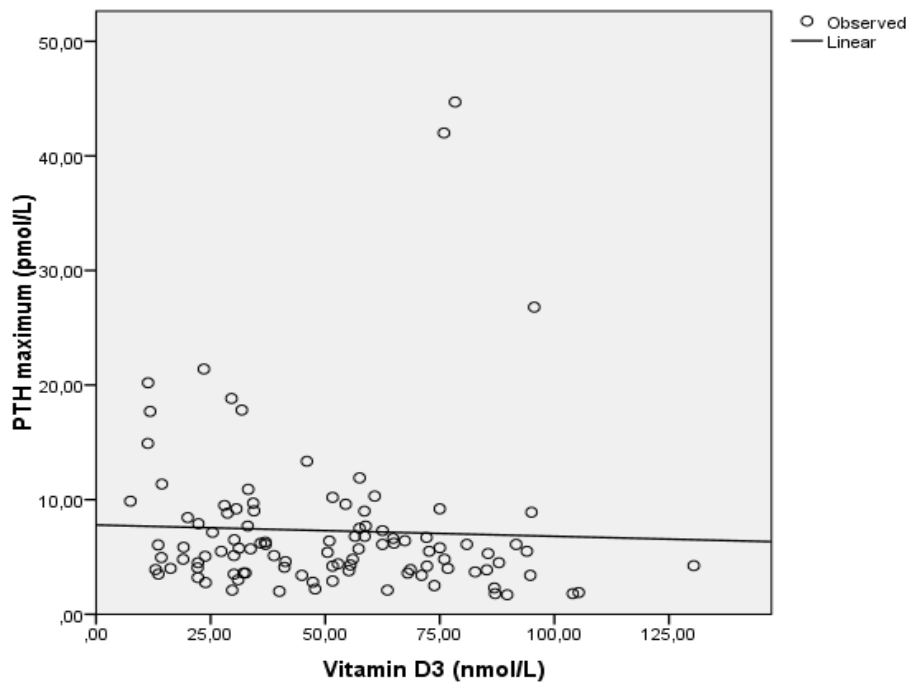
Nismo mogli ispitali povezanost vitamina D3 sa ispitivanim ishodima (mortalitet i SI) zbog malog broja uzoraka (vitamin D3 je određen kod 104 bolesnika).



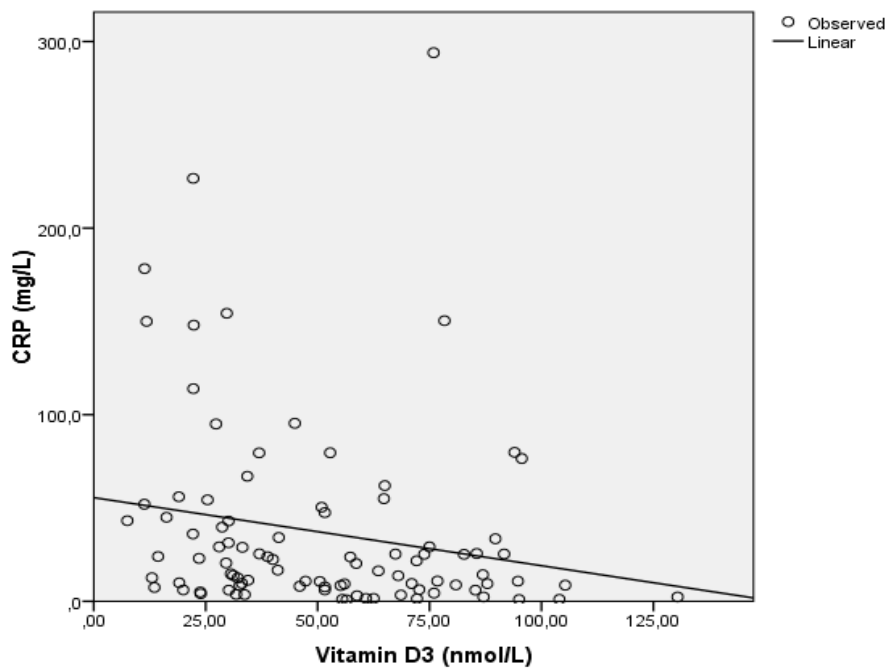
Grafikon 26. Korelacija serumske koncentracije vitamina D3 i BNP-a u plazmi ($p=0.454$)



Grafikon 27. Korelacija serumske koncentracije vitamina D3 i EF ($p=0.860$)



Grafikon 28. Korelacija serumske koncentracije vitamina D3 i PTH ($p=0.695$)



Grafikon 29. Korelacija serumske koncentracije vitamina D3 i CRP-a ($p=0.063$)

6. DISKUSIJA

U našoj studiji kod bolesnika sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta koji su lečeni primarnim perkutanom koronarnom intervencijom, serumske koncentracije PTH koje su na gornjoj granici referentnog opsega i iznad te granice, bile su statistički značajno su povezane sa markerima veličine infarkta i srčane insuficijencije. Polovina studijskih pacijenata bili su u 3. i 4. kvartilu max. serumske koncentracije PTH (gornja granica referentnog opsega i iznad te granice) i svi su imali anamnestičke, kliničke, EKG, ehokardiografske i biohemijske markere većeg infarkta miokarda, kao i statistički značajno povišene biomarkere srčane insuficijencije.

Bolesnici sa maksimalnom serumskom koncentracijom PTH u 3. i 4. kvartilu su imali statistički značajno češću **anamnezu** prethodnog infarkta miokarda ($p=0.021$) i duže ukupno vreme ishemije (TIT engl. total ischemic time) ($p=0.002$). U trećem kvartilu PTH max. TIT je iznosilo (medijana + IQR) 3.00 h (2.88-6.00 h), u četvrtom kvartilu 5.00 h (3.00-9.00 h). Aktuelni standardi u lečenju STEMI fokusirani su na skraćanje ukupnog ishemijskog vremena (148,149). U našem slučaju, dugačko TIT je bilo posledica, u najvećem broju slučajeva, kasnog javljanja bolesnika tj. dugačkog vremena od početka simptoma do prvog medicinskog kontakta. Studije su pokazale da je TIT do 120 minuta optimalno i sa najviše benefita. Duže TIT povezuje se sa manjom količinom miokarda preostalom za „spašavanje“ tj. većim infarktom i većim mortalitetom bez obzira koji se vid reperfuzije primenjuje (178). Više studija je pokazalo da je TIT bolji prediktor neželjenih događaja od pojedinačnih vremenskih intervala koji se zbrajaju u okviru TIT (178, 179).

Klinički, bolesnici u 3. i 4. kvartalu PTH max. bili su pri prijemu sa Killip klasom II i naviše ($p<0.001$). Viša Killip klasa je sastavni deo TIMI skora za stratifikaciju rizika pacijenata sa STEMI s obzirom da je u brojnim studijama pokazana povezanost više Killip klase sa lošijom prognozom (127,176). U studiji DeGearea i saradnika bilo uključeno je 2305 bolesnika sa AIM koji su lečeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom. Nisu uključeni pacijenti sa kardiogenim šokom tj. IV klasom po Killip-u. Viša Killip klasa nosila je veći rizik i za intrahospitalni i za šestomesečni mortalitet. Bolesnici sa višom Killip klasom bili su stariji, imali su češće dijabetes, niži sistolni

krvni pritisak, višesudovnu bolest, nižu ejakcionu frakciju, višu maksimalnu koncentraciju CKMB. Autori su zaključili da Killip klasa ostaje nezavisni prediktor mortaliteta i kod pacijenata sa AIM koji su lečeni primarnom PCI (177). U našoj studiji su pacijenti sa većom serumskom koncentracijom PTH i višom Killip klasom imali slične i ostale markere većeg rizika za mortalitet i neželjene događaje.

U **koronarografskom nalazu**, bolesnici u 3. i 4. kvartilu PTH max. imali su značajno veću učestalost višesudovne bolesti ($p=0.017$) i TIMI protok nakon PCI kod ovih bolesnika bio je značajno ređe trećeg stepena tj. nije bilo uspostavljanja potpune pefuzije sa normalnim protokom ($p=0.001$) (173). Brojni su dokazi povezanosti nižeg stepena TIMI protoka nakon PCI sa lošijom prognozom. U studiji Kammlera i saradnika na 500 bolesnika sa STEMI lečenih primarnom PCI, TIMI protok ≤ 2 bio je nezavisan prediktor intahospitalnih i neželjenih događaja u toku šestomesečnog praćenja. Sa TIMI protokom ≤ 2 povezan je veći intrahospitalni mortalitet, niža ejakciona frakcija, kardiogeni šok, prehospitalna tromboliza, češća upotreba intraaortne balon pumpe. Kao predisponirajući parametri za niži TIMI protok identifikovan je dijabetes melitus, prehospitalna tromboliza, kardiogeni šok i trosudovna bolest (180). U studiji Cura i saradnika incidenca TIMI protoka 3 bila je 81%, TIT je iznosilo 4.8 ± 3.2 sati, TIMI protok ≤ 2 povezan je sa starijom životnom dobi, tahikardijom, vidljivim trombom na inicijalnom angiogramu. Mortalitet je bio značajno niži sa TIMI protokom 3. stepena (10.2% vs 1.5%) (181). U našoj studiji u grupi sa višim kvartilima PTH max. i nižim TIMI protokom bili su stariji bolesnici ($p<0.001$), češće ženskog pola ($p=0.050$), češće sa arterijskom hipertenzijom ($p=0.038$) i dijabetesom ($p=0.008$) u anamnezi, tahikardijom u fizikalnom nalazu ($p<0.001$), sa većom učestalošću višesudovne bolesti ($p=0.017$), sa dužim TIT ($p=0.002$).

U skladu sa svim gore navedenim nalazima je i da su **ehokardiografski** prognostički pokazatelji veličine infarkta miokarda i srčane insuficijencije, ejakciona frakcija leve komore i indeks segmentne pokretljivosti zidova leve komore (WMSI-engl. Wall motion score index), statistički značajno ukazivali na lošiju prognozu sa većim kvartilima PTH max. serumске koncentracije. Za Selvesterov **EKG** skor je pokazano da je u dobroj korelaciji sa veličinom infarkta. U našoj studiji Selvesterov EKG skor bio je značajno viši sa višim PTH max. kvartilima. Najčešće korišteni prognostički **biohemijski markeri** prognoze u akutnom infarktu miokarda su CKMB, CRP i BNP. Ovi markeri su

ujedno i najznačajniji prediktori velikih neželjenih događaja, što je pokazano u brojnim studijama (127). U studiji Sabatina i saradnika svaki od ova tri markera pojedinačno bio je nezavisan prediktor udruženog ishoda (smrt, srčana insuficijencija i infarkt miokarda), ali ukoliko su dva ili sva tri markera pri prijemu bila povišena rizik se duplirao (182). Smatra se da je upravo takav pristup sa kombinovanjem više markera optimalan u proceni rizika i odlučivanju koje terapijske mere preduzeti u ACS (183). Sva ova tri biomarkera u našem istraživanju bila su u korelaciji s max. serumskom koncentracijom PTH i povećavali su se sa većim kvartilama PTH max. koncentracije.

Moguća patogeneza porasta serumske koncentracije PTH u AIM. U nekoliko ranijih studija pokazano je da postoji porast koncentracije PTH u serumu u akutnom infarktu miokarda. U studiji Joborn-a i sar. (110) serumska koncentracija PTH bila je povećana rano u evoluciji AIM u odnosu na referentni sedmi dan hospitalizacije. Paralelno sa serumskim PTH praćene su i vrednosti serumskog Ca^{2+} i nađeno je da se srednje vrednosti ukupnog i joniziranog kalcijuma nisu značajno menjale, ali je PTH bio u negativnoj korelaciji sa serumskim kalcijumom. S druge strane, uočeno je da je PTH u pozitivnoj korelaciji s plazma i trombocitnim epinefrinom. To je jedno od mogućih objašnjenja za povišenje PTH u velikom AIM. Navedena studija jedna je od retkih studija parametara mineralnog metabolizma u akutnom infarktu miokarda. Nalazi ovih autora poklapaju se sa našim nalazima da je PTH povišen rano u evoluciji akutnog infarkta miokarda i koreliše sa kalcijumom i fosforom u serumu. Poznato je da je u AMI povećana simpatikoadrenalna aktivnost (105,184). In vivo i in vitro studije su pokazale da epinefrin može izravno da stimuliše sekreciju PTH, kao i posredno snižavanjem plazmatskog ukupnog i joniziranog kalcijuma (105,120,185). Carlstedt sa saradnicima u svojoj studiji u jedinici intenzivnog lečenja pokazao je da je PTH je jači prediktor smrtnosti od APACHE II skora. U ovoj studiji proučavano je 140 bolesnika sa različitim akutnim teškim stanjima (cerebrovaskularni inzult, akutna abdominalna oboljenja, hronična opstruktivna bolest pluća, trauma, infektivne bolesti, akutni infarkt miokarda, angina pektoris, srčana insuficijencija), praćena je serumska koncentracija PTH i Ca^{2+} i najviši porast serumske koncentracije PTH nađen je kod bolesnika sa infarktom miokarda i kongestivnom srčanom insuficijencijom. Razlog za ovo zapažanje autorima je ostao nejasan. Hipokalcemija nije pronađena kod ovih bolesnika i nije bilo jasne povezanosti sa

proinflamatornim citokima (određivani su IL-6 i TNF- α). Autori su, također, prepostavili da porast kateholamina može biti uzrok povišene serumske koncentracije PTH (108). Ovaj nalaz u skladu je i sa teorijom elektrolitske dishomeostaze A. Fleckensteina u akutnim i hroničnim stresnim stanjima koja je uzrokovana kateholaminima (opisano ranije u tekstu) (105).

Paratireoidni hormon se smatra novim biomarkerom hronične srčane insuficijencije (98,99). Kod hronične srčane insuficijencije aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema, sekundarni hiperaldosteronizam i upotreba diuretika Henleove petlje dovode do kalciurije, hipocalcemije i sekundarnog hiperparatireoidizam. Moguće je da neki od ovih mehanizama ima ulogu u velikom akutnom infarktu miokarda sa akutnom srčanom insuficijencijom kao komplikacijom. Koliko je nama poznato, postoji samo jedna studija o značaju PTH u akutnoj srčanoj insuficijenciji. Sugimoto i sar. (186) ispitivali su u svojoj studiji 266 pacijenata sa akutnom SI bez akutnog koronarnog sindroma. Autori su u ovoj studiji, za razliku od nalaza u hroničnoj SI, pokazali da su niske serumske koncentracije PTH povezane sa većim mortalitetom. Zaključili su da je na neki način PTH potreban u akutnoj SI. Na primer, u eksperimentalnim studijama pokazano je da paratireoidni hormon ima vazodilatatorni efekat na krvne sudove i pozitivni hronotropni i inotropni efekat na srce (55,61,62,63,65,187). Postoje dokazi da bi to moglo biti od koristi u SI, čak i kada je koncentracija PTH povećana samo blizu gornje granice normalnih vrednosti (187). Naime, u in vitro studiji Tasthan I. i saradnici (187) na kardiomiocitima miševa pokazali su da koncentracije PTH u serumu unutar referentnih granica imaju pozitivan inotropni efekat na kardiomiocite posebno u uslovima hipokalcemije. Nadalje, Sugimoto i sar. (186) su iz studije o ulozi PTH u akutnoj srčanoj insuficijenciji, isključili pacijente sa akutnim koronarnim sindromom, gde je uočeno i ranije, kao i u našem istraživanju, da je koncentracija PTH u serumu povišena i može se zaključiti da ishemija miokarda na neki način doprinosi povećanoj sekreciji PTH. U eksperimentalnim studijama primene PTH u infarktu miokarda, PTH doprinosi mobilizaciji i „navođenju“ matičnih ćelija iz koštane srži u ishemijski miokard i ima regenerativnu ulogu (124,125,126). Da li su serumske koncentracije PTH u infarktu miokarda dovoljne za ovaj regenerativni efekat u AIM potrebno je dalje istražiti.

Selvesterov EKG skor je EKG metod za procenu veličine infarkta miokarda (MI) i na taj način ima prognostički značaj nakon infarkta miokarda. Za ovaj EKG skor pokazano je da ima visok stepen korelacije sa veličina infarkta procenjenom magnetnom rezonancom i sa obdukcionim nalazima veličine MI (188,189). Svaki poen Selvesterovog EKG skora označava oko 3% mase miokarda leve komore. Od kada je prvi put opisan 1972. godine, Selvesterov skor je pretrpeo više izmena (190). Mi smo koristili pojednostavljeni Selvesterov skor od 37 kriterijuma i 29 poena. (170) Selvesterov skor zadržao je istu prediktivnu vrednost u eri PCI kao što je imao u doba trombolitičke terapije. Roubin GS i sar. pokazali su da QRS skor dobro koreliše sa stopom preživljavanja, ejectionom frakcijom leve komore i Killip klasom (191). Sa većim QRS skorom, stopa preživljavanja i LVEF se smanjuju. Barbagelata i sar. (192) su pokazali da su bolesnici koji su lečeni trombolitičkom terapijom i kod kojih je Selvesterov skor iznosio ≥ 10 pri otpustu, imali značajno veću smrtnost u toku jednog meseca do jedne godine praćenja. U studiji Tjandrawidjaja MC. i sar. (193) sa bolesnicima sa STEMI lečenim primarnom PCI, veći QRS skor bio povezan sa muškim polom, višom srčanom frekvencom, višom Killip klasom, anteriorom lokalizacijom infarkta, dužim ukupnim ishemijskim vremenom i lošijim TIMI protokom pre i posle PCI, kao i češćom višesudovnom bolešću. Ti su rezultati u skladu s našim nalazima, viši Selvester QRS skor je povezan sa višom koncentracijom PTH u serumu i ta grupa pacijenata je imala višu Killip klasu pri prijemu, duže ukupno vreme ishemije, bržu srčanu frekvencu na prijemu i, također, lošiji TIMI protok nakon PCI i češću višesudovnu bolest. Ne postoji jedna određena „cut-off“ vrednost za prognostički značaj Selvesterovog QRS skora, različite modifikacije Selvesterovog skora korištene su u različitim studijama sa različitim prognostičkim „graničnim vrednostima“ ovog skora.

Nakon akutnog infarkta miokarda **ejekciona frakcija leve komore** (LVEF engl. „left ventricle ejection fraction“) ima prognostički značaj. Dokazano je u brojnim studijama da je ejection frakcije LV ispod 40% snažan prediktor kardiovaskularne smrtnosti i, posebno, iznenadne srčane smrti (SCD engl. „sudden cardiac death“) (194,195,196,197). Međutim, studije sa SCD su imale nešto strože kriterijume za prognostički značaj LVEF koja je bila ispod 35 ili 30% (195). Takođe, pokazano je da postoji dobra korelacija između LVEF i veličine infarkta (198,199). Pride i saradnici

(159) su pokazali da postoji linearna povezanost između veličine infarkta i LVEF, ali samo za umerene i velike infarkte, ne i za male infarkte. U različitim studijama LVEF je određivana različitim metodama (ehokardiografija, kateterizacije leve komore, radionuklidna ventrikulografija ili magnetna rezonanca) i pokazano je da je procena LVEF ovisna o upotrebljenoj metodi (197,200). Mi smo koristili ehokardiografiju kao neinvazivan i lako dostupan metod. U našoj studiji pacijenti u četvrtom kvartilu PTH max. imali su medijanu LVEF 40% (IQR 32,25 - 50,00%), dakle pacijenti sa serumskom koncentracijom PTH iznad gornje granice normale imali su LVEF koja upućuje na lošiju prognozu i veći infarkt.

LVEF se procenjuje globalna sistolna funkcija leve komore, dok **WMSI** omogućuje analizu regionalne kinetike miokarda leve komore tj. procenu regionalne disfunkcije LV. Slično kao i LVEF, WMSI je snažan prediktor mortaliteta nakon AIM. Smrtnost se povećava eksponencijalno sa smanjenjem LVEF, dok se povećava linearno sa povećanjem WMSI (201). Bolesnici sa WMSI većim od 1.7 pokazano je da imaju defekt perfuzije veći od 20% i veći rizik za buduće kardiološke događaje nakon infarkta miokarda (202). U studiji Eek C. i sar. (203) pokazano je da postoji korelacija između veličine infarkta, WMSI i globalnog longitudinalnog „strain-a“. Autori su u ovoj studiji pokazali da WMSI >1.30 precizno identifikuje pacijente sa značajnim oštećenjem miokarda ($\geq 12\%$ miokarda). U našoj studiji, bolesnici u 4. kvartilu PTH max. imali su medijanu WMSI od 1,63 što ukazuje na veći infarkt i lošiju prognozu.

U akutnom infarktu miokarda sa ST elevacijom koriste se različiti **biomarkeri** u kratkoročnoj i dugoročnoj prognozi bolesti (127,183,204). U našoj studiji istraživali smo povezanost PTH s tri najčešće korištena biomarkera: CKMB koji je biomarker miokardne nekroze, CRP koji je marker inflamacije i BNP koji je povišen kod povišenog end-diastolnog pritiska leve komore, ali i u uslovima ishemije miokarda.

Pokazano je da **BNP** ima prediktivnu vrednost u infarktu miokarda sa ST elevacijom, kao i u infarktu miokarda bez ST elevacije i nestabilnoj angini pectoris. U aktuelnim preporukama ACC/AHA i ESC za srčanu insuficijenciju (204,205), i BNP i njegov amino-terminalni fragment (NT-proBNP), mogu se koristiti i od podjednake su važnosti za dijagnozu SI. Prema tome, oba ova markera korištena su u različitim

studijama njihove prognostičke vrednosti u akutnom koronarnom sindromu. Richards AM i saradnici (206) ispitivali su prediktivnu vrednost BNP-a, NT-proBNP-a i radionuklidnom ventrikulografijom određene ejskione frakcije leve komore za neželjene događaje (smrt, srčanu slabost i novi infarkt miokarda) u AIM. LVEF i B-tip natriuretskog peptida pokazali su se kao nezavisni prediktori neželjenih događaja i u kombinaciji NT-proBNP-a (ili BNP-a) sa LVEF (<40%) ova prediktivna vrednost je značajno povećana. Osim toga, istraživači su zaključili da oba tipa B natriuretskog peptida imaju sličan značaj kao prognostički markeri u ranom toku celog spektra akutnih koronarnih sindroma. Velders MA i sar. (207) ispitivali su prognostički značaj troponina T, NT-proBNP-a i faktora rasta i diferencijacije 15 (GDF-15 engl. „growth differentiation factor 15”) u STEMI koji je lečen primarnom PCI. Autori su zaključili da biomarkeri imaju veću prognostičku vrednost za kardiovaskularne događaje od kliničkih faktora rizika i težine koronarne bolesti i da NT-proBNP i GDF-15 imaju najveći prognostički značaj. Damman P. i sar. (208) istraživali su da li upotreba multiplih „biomarker-skoring“ sistema poboljšava određivanje prognoze u STEMI bolesnika lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom. Pokazali su kako su glikemija pri prijemu, klirens kreatinina i NT-proBNP najbolji prediktori mortaliteta i da dodavanje ova tri biomarkera ranije utvrđenim prognostičkim markerima značajno poboljšava predikciju mortaliteta. U navedenim studijama, BNP/NT-pro BNP određivani su na prijemu ili u prva 24 do 96 sati od pojave simptoma, ovisno o vrsti akutnog koronarnog sindroma. U našoj studiji određivali smo BNP u 24 sata od početka simptoma. Naime, plazmatske koncentracije BNP/NT-proBNP-a naglo rastu u prva 24 časa AIM, a zatim se stabilizuju. Bolesnici mogu imati i drugi pik u koncentracijama ovih markera oko 5-tog dana od početka AIM, koji reflektuje najverovatnije proces remodelovanja. Kada se određuje 1-7 dana AIM povišene koncentracije BNP ukazuju na bolesnike sa rizikom za disfunkciju leve komore, SI i smrtni ishod (210). Nalaz povišenih plazmatskih koncentracija BNP-a u ishemiji miokarda ukazuje da ishemija dovodi do povećanog „zidnog stresa“ i sinteze i oslobađanja BNP-a srazmerno veličini ishemijskog događaja (210). U našoj studiji pokazali smo da se BNP u plazmi značajno povećava s većim kvartilima PTH max. Zanimljivo je da je srednja vrednost BNP-a u prvom kvartilu bila 199,49 pg/ml (IQR 87,43 - 296,55), što je „cutt-off“ vrednosti za akutnu srčanu insuficijenciju (204,205). Prvi kvartil, međutim, uključuje stabilne bolesnike s manjom

veličinom infarkta. Ovo se može objasniti uticajem ishemije na oslobađanje BNP-a iz miokarda leve komore (210,211,212).

CRP je faktor rizika u patogenezi ateroskleroze. Uloga CRP u akutnom infarktom miokarda istraživana je u nekoliko studija. Sano i saradnici (213) pokazali su da povišen CRP u serumu 6 sati nakon početka simptoma akutnog MI reflektuje inflamatornu aktivnost rupturiranog plaka. Kasnije u toku AIM, povišena serumska koncentracija CRP-a može biti uzrokovana inflamatornim odgovorom na miokardnu nekrozu. Lagrand WK i sar. (214) u eksperimentalnoj studiji pokazali su da CRP u nekrotičnom tkivu infarkta dovodi do lokalne aktivacije komplementa i naknadnog oštećenja tkiva. Nikfarjam M. i sar. (215) pokazali su da je povišen CRP na prijemu kod bolesnika sa akutnim MI prediktor kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta. Ohlmann P. i sar. (216) u svojoj studiji pacijenata sa STEMI koji su lečeni primarnom PCI utvrdili su da su serumske koncentracije CRP-a izmerene 48 sati i 72 sata nakon PCI u dobroj korelaciji sa veličinom infarkta. Koncentracija CRP-a pri prijemu, kao i koncentracija 48 sati nakon PCI, prediktor je šestomesečne smrtnosti. Takođe, autori su pokazali su da serumska koncentracija CRP-a kod ovih bolesnika dostiže maksimalnu vrednost nakon prosečnog vremena od 49 sati nakon prijema. Sanchis i sar. (217) također su pokazali da se CRP povećava nakon prijema i dostiže svoju maksimalnu koncentraciju nakon 48 sati. Može se zaključiti kako serumska koncentracija CRP-a u AIM zavisi od vremena od početka bola u grudima do prijema (218) i reperfuzione terapije. U našoj studiji, CRP smo određivali prvi i drugi dan nakon prijema i maksimalna vrednost CRP u serumu je postignuta je oko 48 sati nakon prijema što je u skladu s prethodnim studijama. Pokazali smo da je koncentracija CRP-a značajno je veća sa većim kvarilima PTH max.

Brojnim studijama potvrđena povezanost serumske koncentracije **CKMB** i veličine infarkta i prognoze nakon AIM. Većina tih studija su iz vremena pre trombolitičke terapije ili iz ere trombolitičke terapije. (151,152,153) Samo su Nienhuis MB i sar. (155) pokazali je da je maksimalna koncentracija CK-MB nezavistan prediktor LVEF i 1-godišnjeg mortaliteta kod pacijenata nakon primarne PCI za STEMI. U aktuelnim preporukama ESC i ACC/AHA (148,149), troponin je preferirani biomarker za pacijente sa ACS, ali se CKMB smatra najboljom alternativom kada troponin nije dostupan. Mi smo koristili CKBM zbog bolje dostupnosti ovog testa u našoj bolnici. U našoj studiji pacijenti u 4. kvartalu PHT max. imali su značajno veću serumsku max.

koncentraciju CKMB (srednja vrednost 237.00 IU/L, IQR 132,50-437,00). Ovaj nalaz je vrlo sličan nalazu od Nienhuis MB i sar. gde je vrednost CK u trećem kvartila bila > 281 U/L.

U našoj studiji pacijenti su praćeni šest meseci i prikazane su Kaplan-Meier-ove krive **šestomesečnog preživljavanja** prema kvarilima svih ispitivanih markera. Za četvrti kvartil PTH max. ($p < 0.001$), četvrti kvartil serumske koncentracije fosfora ($p < 0.001$), četvrti kvartil max. serumske koncentracije CRP-a ($p < 0.001$), četvrti kvartil glikemije na prijemu ($p = 0.006$), četvrti kvartil serumske koncentracije BNP-a ($p = 0.01$), četvrti kvartil Selvesterovog EKG skora ($p = 0.036$) i četvrti kvartil max. koncentracije CKMB ($p = 0.041$) nađeno je statistički značajno manje šestomesečno preživljavanje. Ukupni mortalitet u našoj studiji iznosio je 5.1% tj. imali smo 20 smrtnih ishoda zbog kardiološkog uzroka od ukupno 390 praćenih bolesnika. U studijama mortaliteta bolesnika sa STEMI lećenih primarnom PCI 30-to dnevni i jednogodišnji mortalitet varira od 1-10% (219). U eri primarnih PCI smanjen je i rani i kasni mortalitet u STEMI. U studiji Zijlstra F. i sar. mortalitet je iznosio 13% u grupi bolesnika lećenih angioplastikom, za razliku od 24% u „streptokinaza grupi“ u toku petogodišnjeg praćenja (220). U metaanalizi Keeley EC. i saradnika (221) pokazano je da je kratkoročni mortalitet manji u PCI grupi u odnosu na trombolitičku terapiju (7% vs.9%) i taj trend je nastavljen i kada je u pitanju dugoročno praćenja, bez obzira na vrstu primenjene trombolitičke terapije. U studiji Pedersen F. i saradnika u prvom mesecu mortalitet je iznosio 7%, a zatim tokom petogodišnjeg praćenja, zabeleženo je godišnje smanjivanje mortaliteta na manje od 1.5% po godini (219). Slični su i podaci DANAMI-2 studije (222). U ovakvu statistiku uklapaju se i naši podaci. Kao što je gore navedeno svi ispitivani markeri u četvrtom kvartilu njihovih vrednosti bili su statistički značajno povezani sa mortalitetom. Interesantno je da smo taj podatak dobili i za vrednost fosfora prvog dana po prijemu. U literaturi je dostupno tek nekoliko studija prognostičkog značaja P u AMI. U studiji Iima T. i saradnika (223) objavljenoj ove godine u JACC-u ispitivan je prediktivni značaj P u AMI koji je lećen primarnom PCI. Bolesnici su podeljeni u dve grupe: grupa sa povišenim P u serumu > 3.5 mg/dL (> 1.13 mmol/L) i <3.5 mg/dL (<1.13 mmol/L). Pokazano je da su povišeni fosfati nezavisni prediktori mortaliteta u AMI nakon uspešne PCI, kao i višesudovna bolest, anemija, glikemija pri

prijemu, viša Killip klasa. U grupi sa povišenim fosfatima bila je statistički značajno veća učestalost višesudovne bolesti, Killip klase ≥ 2 , kolateralnog protoka, više glikemije na prijemu, anemija, niže eGFR, više koncentracije BNP-a, duže hospitalizacije i većeg intrahospitalnog mortaliteta. U studiju Aronson D. i saradnika uključeno je 1665 bolesnika sa AMI koji su podeljeni u četiri grupe prema vrednostima serumskog P i mortalitet je bio značajno većim za grupu sa $P > 4.5 \text{ mg/dL}$ ($> 1.45 \text{ mmol/L}$). Autori ovakav nalaz povezanosti P sa lošijom prognozom objašnjavaju predispozicijom za vaskularne, valvularne i intramiokardne kalcifikacije sa višim serumskim P (224).

U našoj studiji, ROC krivama potvrđen je najbolji odnos senzitivnosti i specifičnosti za CRP, a zatim PTH max. za ishod šestomesečni mortalitet. Za graničnu vrednost CRP-a 23.21 mg/L senzitivnost iznosi 93.80% , a specifičnost 47.40% . Za graničnu vrednost PTH max. 6.14 pmol/L senzitivnost iznosi 81.30% , a specifičnost 49.80% . Potrebno je istaknuti da je serumska koncentracija PTH od 6.1 pmol/L unutar referentnih granica, odnosno blizu gornje granice referentnih vrednosti (gornja granica referentnih vrednosti za našu laboratoriju je 7.5 pmol/L). „Cut off“ vrednost za CRP je u dobrom skladu sa nalazom drugih studija kada je mortalitet u pitanju (136,215,217,225).

U toku šestomesečnog praćenja od ispitivanih 390 bolesnika kod 52 su zabeleženi simptomi **akutne srčane insuficijencije** tj. 13.30% bolesnika su imali ASI. U četiri velike studije iz perioda fibrinolitičke terapije, GUSTO I studiji (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) i GUSTO IIb i GUSTO III studiji (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries), kao i u ASSENT II studiji (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic trial) incidenca SI na prijemu iznosila je 12.5% , a 29.4% u toku hospitalizacije (226). Slična incidenca ASI zabeležena je i u drugim studijama trombolitičke ere (226). U studijama STEMI i NSTEMI koji je lečen primarnom PCI incidenca ASI je niža (9% , odnosno 6.9%) (226). U GRACE studiji sa 13 707 bolesnika sa ACS srčanu insuficijenciju pri prijemu imalo je 13% bolesnika (227). Smanjenje incidence srčane insuficijencije kao posledice primene primarne PCI i savremene farmakološke terapije potvrđena je i za STEMI i za NSTEMI (228).

U našoj studiji, učinili smo i Kaplan-Meier-ove krive za dijagnozu akutne srčane insuficijencije u prema kvartilima svih ispitivanih markera. Nađeno je da je, u toku

praćenja, učestalost akutne srčane insuficijencije statistički značajno veća u 4-tom kvartilu maksimalne serumske koncentracije PTH ($p < 0.001$), kao i maksimalne serumske koncentracije CRP-a ($p < 0.001$). Za maksimalnu serumsku koncentraciju CKMB ($p = 0.151$) i za glikemiju pri prijemu ($p = 0.063$) nije nađena veća učestalost srčane insuficijencije sa većim kvartilima ovih parametara. U većini studija sa AMI kao najznačajniji prediktori SI navode se starija životna dob, niža LVEF, dijabetes melitus, tahikardija, blok leve grane, BNP (227). U studiji Bertona i saradnika CRP ≥ 15 mg/L prvog dana po prijemu bio je snažan nezavisan prediktor srčane insuficijencije (229). U statističku analizu u našoj studiji nismo, međutim, uključili BNP zbog malog broja uzoraka.

Također, ROC krivama nađeno je da CRP ima najveću AUC tj. najveću prediktivnu vrednost za ovaj ishod, a zatim PTH max. Za graničnu vrednost CRP-a 21.10 mg/L senzitivnost iznosi 91.70%, a specifičnost 46.70%. Za graničnu vrednost PTH max. 6.34 pmol/L senzitivnost iznosi 77.10%, a specifičnost 44.00%.

Jedan od ciljeva naše studije bio je da se ispita **dinamika markera mineralnog metabolizma (PTH, Ca²⁺ i P)** u prva tri dana po prijemu zbog STEMI i utvrde korelacije navedenih parametara. Nađeno je da postoji dinamika odnosno porast serumske koncentracije PTH ($p = 0.002$) u prvim danima nakon prijema i taj porast je bio veći kod većih infarkta i, kako će biti navedeno dalje u tekstu, PTH je bio nezavisan prediktor i mortaliteta i akutne srčane insuficijencije. PTH je pokazao značajnu negativnu korelaciju sa serumskim kalcijumom i statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa P ($p < 0.001$ u oba slučaja) iako su serumske vrednosti oba elektrolita varirale uglavnom u referentnim granicama. Nalaz koji smo dobili ukazuje na uzročno-posledičnu povezanost ovih parametara i hipokalcemiju kao jedan verovatni uzok lučenja PTH, što je u skladu sa teorijom elektrolitske dishomeostaze u akutnom stresu A. Fleckensteina (105) i nalazima studija Joborna i saradnika (110) i Carlsteda i saradnika (106,107,108). Naime, u in vitro i u in vivo studijama pokazano je da kateholamini mogu izravno da stimulišu sekreciju PTH, kao i posredno snižavanjem plazmatskog ukupnog i jonizovanog kalcijuma (105,120,185). Međutim, ne mogu se isključiti i drugi uzroci porasta serumskog PTH u akutnom infarktu miokarda. Naime, PTH ispoljava kardiovaskularna dejstva kao što su vazodilatatorno, pozitivno inotropno i pozitivno hronotropno dejstvo, što može biti

korisno u akutnom infarktu miokarda, posebno kod bolesnika sa većim infarktima i srčanom slabošću, kod kojih je i ustanovljen najveći porast PTH u našoj studiji (55,61,62,63,65,187). Osim toga, za sada samo u eksperimentalnim studijama, PTH je ispoljio i regenerativnu ulogu u infarktu miokarda preko mobilizacije i „navođenja“ matičnih ćelija koštane srži u nekrotični miokard (124,125,126). Inače, za hipokalcemiju je pokazano da ima prediktivni značaj za mortalitet kod kritično obolelih u jedinicama intenzivnog lečenja, kao i u akutnom infarktu miokarda (109,230). U našoj studiji u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi **PTH je bio jedini nezavisan prediktor** za mortalitet (HR 7.680, p=0.007). Za ishod srčana insuficijencija u multivarijantnoj regresionoj analizi **nezavisan prediktor bio je CRP** (HR 10.365, P <0.001) dok mu je PTH povećavao prediktivnu moć modelu kada se koriste zajedno. Naš nalaz je u skladu sa nalazima Carlsteda i saradnika (106,107,108).

Ispitali smo i **uticaj kreatinina** na PTH i ispitivane ishode. Kriterijum za isključenje iz naše studije bila je bubrežna insuficijencija težeg stepena (IV i V stepen). Unutar referentnog opsega oba parametra postojala je statistički značajna korelacija PTH i kreatinina (p<0.001). Utvrdili smo da postoji statistički značajna razlika u serumskom kreatininu kod živih i umrlih (p<0.001), ali ne i za pojavu srčane insuficijencije (p=0.056), iako se približava statističkoj značajnosti. Kreatinin je, kako je pokazano u više studija, marker loše prognoze u infarktu miokarda, što se odnosi i na AIM lečen primarnom PCI (231,232,233). Različite „cut off“ vrednosti su korišćene u različitim studijama. U studiji Yamaguchi J. i saradnika pokazano je da serumski kreatinin ≥ 1.2 mg/dL (≥ 106.08 $\mu\text{mol/L}$) prediktor dugoročnog mortaliteta (231). U studijama Walsh CR. i Zhao L. i sar. granična vrednost bila je >133 $\mu\text{mol/L}$ (1.5 mg/dL) (232,233). To se poklapa sa našom studijom jer smo isključivali pacijente sa serumskim kreatininom iznad 130 $\mu\text{mol/L}$.

S obzirom na fiziološku povezanost **vitamina D3** i PTH, ispitili smo i odnos ovih parametara. Serumaska koncentracija vitamina D3 podeljena je u kvartile: prvi kvartil imao je vrednost <29.80 nmol/L, drugi kvartil 29.80-51.25 nmol/L, treći kvartil 51.25-72.18 nmol/L i četvrti kvartil >72.18 nmol/L. Prva tri kvartila, prema tome, imaju vrednost okarakterisanu kao hipovitaminoza D. To se uklapa u podatke drugih autora sa

visokom prevalencijom hipovitaminoze D u AIM, kako i u opštoj populaciji (234,235). Međutim, u našoj studiji nije nađena statistički korelacija vitamina D3 sa PTH ($p=0.695$), što isključuje ulogu vitamina D3 u patogenezi porasta PTH u akutnom infarktu miokarda. Vitamin D3 nije pokazao statistički značajnu povezanost niti sa EF ($p=0.860$) niti sa BNP-om ($p=0.454$). Uočeno je da postoji tendencija prema statističkoj značajnosti negativne korelacije vitamina D sa CRP-om ($p=0.063$). Iako je vitamin D novi, netradicionalni faktor rizika za aterosklerozu i ima dokazane kardiovaskularne efekte (receptori za vitamin D postoje i na kardiomiocitima i na glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova) (236) u našoj studiji u akutnom infarktu miokarda nije pokazao značajnu povezanost sa posmatranim ishodima. Postoje i studije prediktivne uloge vitamina D u AIM. Tako su Ng LL. i saradnici pokazali da je hipovitaminoza D nezavisan prediktor za nefatalne kardiološke neželjene događaje (237). Moguće da nismo postigli statističku značajnost za vitamin D u našoj studiji zbog malog broja uzoraka.

ZAKLJUČCI

1. U našoj studiji pokazali smo da postoji povišena serumska koncentracija paratiroidnog hormona u akutnom infarktu miokarda sa ST elevacijom koji je lečen primarnom perkutanom koronarnom intervencijom u prva tri dana po prijemu.
2. Cela kohorta pacijenta je podeljena na osnovu kvartila koncentracija PTH u krvi na 4 grupe. Deskriptivna statistika je pokazala određene razlike u osobinama pacijenata između kvartila PTH. Naime, pacijenti u 4. kvartilu su značajno stariji, veća je učestalost ženskog pola, arterijske hipertenzije i prethodnog infarkta. Pacijenti u 4. kvartilu imaju značajno duže totalno ishemijsko vreme, višu Killip klasu pri prijemu, veću učestalost višesudovne bolesti i lošiji protok kroz infarktnu arteriju nakon perkutane koronarne intervencije.
3. Pacijenti u 4. kvartilu imali su statistički značajno češće ejectionu frakciju $\leq 40\%$, WMSI ≥ 1.63 , Selvesterov EKG skor ≥ 15 .
4. Pacijenti u 4. kvartilu imali su statistički značajno veću max. serumsku koncentraciju CKMB, CRP i veću koncentraciju BNP-a u plazmi.
5. Pacijenti u četvrtom kvartilu PTH su imali značajno lošije intrahospitalno i 6-mesečno preživljavanje nego pacijenti u ostalim kvartilima.
6. Međutim, i pacijenti u četvrtom kvartilu Selvesterovog EKG skora, CRP-a, glikemije pri prijemu, serumske koncentracije fosfora prvog dana po prijemu, BNP-a i CK-MB su imali značajno lošije šestomesečno preživljavanje od pacijenata u ostalim kvartilima.
7. Šestomesečni mortalitet je, međutim, nije bio značajno veći u četvrtom kvartilu koncentracije serumskog kalcijuma.

- 8.** Pacijenti u četvrtom kvartilu PTH su značajno češće imali simptome akutne srčane insuficijencije tokom 6 meseci praćenja u odnosu na ostale kvartile.
- 9.** Naveću areu ispod ROC krive za 6-mesečno preživljavanje su imali maksimalna vrednost CRP-a, pa zatim PTH.
- 10.** Najveću areu za preživljavanje tokom 6 meseci bez nefatalne akutne srčane insuficijencije su imali maksimalna vrednost CRP-a i PTH.
- 11.** U Cox-ovoj regresionoj analizi jedino su kvartili PTH sami za sebe bili prediktor 6-mesečnog smrtnog ishoda, a u kombinaciji sa kvartilima CRP-a bili su i značajan prediktor nefatalne akutne srčane insuficijencije u ovom periodu.
- 12.** Kreatinin je pokazao statistički značajnu korelaciju sa PTH i povezanost sa šestomesečnim preživljavanjem, dok to nije pokazano za vitamin D.

REFEENCE:

1. Felger EA, Zeiger MA. The death of an Indian Rhinoceros. *World J Surg.* 2010;34(8):1805-10.
2. Johansson H. Parathyroid history and the Uppsala anatomist Ivar Sandström. *Med Secoli.* 2009;21(1):387-401.
3. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol.* 2005;187(3):311-25.
4. Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(5):801-7.
5. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth.* 2000 Jul;85(1):29-43
6. Potts JT, Gardella TJ. Progress, paradox, and potential: parathyroid hormone research over five decades. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Nov;1117:196-208.
7. Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Fauci AS, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 16th Edition. New York. The McGraw-Hill Medical Publishing Division 2005.
8. Chen H, Senda T, Emuraa S, Kubo K. An Update on the Structure of the Parathyroid Gland. *The Open Anatomy Journal,* 2013, 5, 1-9.
9. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat.* 2012;25(1):19-31.
10. Roth SI. Recent advances in parathyroid gland pathology. *Am J Med.* 1971;50(5):612-22.
11. Tanaka Y, Funahashi H, Imai T, Seo H, Tominaga Y, Takagi H. Oxyphil cell function in secondary parathyroid hyperplasia. *Nephron.* 1996;73(4):580-6.
12. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):29-43.
13. Habener JF, Amherdt M, Ravazzola M, Orci L. Parathyroid hormone biosynthesis. Correlation of conversion of biosynthetic precursors with intracellular protein migration as determined by electron microscope autoradiography. *J Cell Biology* 1979; 80(3):715-31.
14. Jin L, Tashjian AH, Zhang F. Toward an Understanding of Human Parathyroid Hormone Structure and Function. In: Naveh-Many T, editor. *Molecular Biology of the Parathyroid.* New York; Eureka.com&Kluwer Academic/Plenum Publishers 2005; p.29-43.

15. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF Jr, Singer FR. Immunochemiluminometric and immunoradiometric determinations of intact and total immunoreactive parathyrin: performance in the differential diagnosis of hypercalcemia and hypoparathyroidism. *Clin Chem*. 1991 Feb;37(2):162-8.
16. Mosekilde L, Sogaard CH, Danielsen CC, Tørring O. The anabolic effects of human parathyroid hormone (hPTH) on rat vertebral body mass are also reflected in the quality of bone, assessed by biomechanical testing: a comparison study between hPTH-(1-34) and hPTH-(1-84). *Endocrinology*. 1991 Jul;129(1):421-8.
17. Schlüter KD. PTH and PTHrP: Similar Structures but Different Functions. *News Physiol Sci*. 1999;14:243-249.
18. Brown EM. Control of parathyroid hormone secretion by its key physiological regulators. In: Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R. editors. *The Parathyroids*, 1st ed., New York, Raven Press, Ltd., 1994; p. 101-118.
19. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):216-24.
20. Habener JF, Kemper B, Potts JT Jr. Calcium-dependent intracellular degradation of parathyroid hormone: a possible mechanism for the regulation of hormone stores. *Endocrinology*. 1975;97(2):431-41.
21. Silver J, Moallem E, Kilav R, Epstein E, Sela A, Naveh-Many T. New insights into the regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 3:2-5.
22. Couchman L, Taylor DR, Krastins B, Lopez MF, Moniz CF. LC-MS candidate reference methods for the harmonisation of parathyroid hormone (PTH) measurement: a review of recent developments and future considerations. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(9):1251-63.
23. Jüppner H, Potts JT Jr. Immunoassays for the detection of parathyroid hormone. *J Bone Miner Res*. 2002;17 Suppl 2:N 81-6.
24. Felsenfeld AJ, Rodríguez M, Aguilera-Tejero E. Dynamics of parathyroid hormone secretion in health and secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2(6):1283-305.
25. Mihail R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth*. 2000;85(1):29-43.
26. Felsenfeld AJ, Rodríguez M, Aguilera-Tejero E. Dynamics of parathyroid hormone secretion in health and secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(6):1283-305.

27. Mayer GP, Hurst JG. Sigmoidal relationship between parathyroid hormone secretion rate and plasma calcium concentration in calves. *Endocrinology*. 1978;102(4):1036-42.
28. G P Mayer, J F Habener, and J T Potts, Jr. Parathyroid hormone secretion in vivo. Demonstration of a calcium-independent nonsuppressible component of secretion. *J Clin Invest*. 1976; 57(3): 678–683.
29. Mayer GP, Keaton JA, Hurst JG, Habener JF. Effects of plasma calcium concentration on the relative proportion of hormone and carboxyl fragments in parathyroid venous blood. *Endocrinology*. 1979;104(6):1778-84.
30. Silver J, Levi R. Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2005;(95):S8-12.
31. Blum JV, Fischer JA, Hunziker WH, Binswanger U, Picotti GB, Prada M, et al. Parathyroid Hormone Responses to Catecholamines and to Changes of Extracellular Calcium in Cows. *J Clin Invest*. 1978; 61(5): 1113–1122.
32. Jubiz W, Canterbury JM, Reiss E, Tyler FH. Circadian rhythm in serum parathyroid hormone concentration in human subjects: correlation with serum calcium, phosphate, albumin, and growth hormone levels. *J Clin Invest*. 1972; 51(8): 2040–2046.
33. Kripke DF, Lavie P, Parker D, Huey L, Deftos LJ. Plasma parathyroid hormone and calcium are related to sleep stages. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 47:1021–1027.
34. el-Hajj Fuleihan G, Klerman EB, Brown EN, Choe Y, Brown EM, Czeisler CA. The parathyroid hormone circadian rhythm is truly endogenous--a general clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(1):281-6.
35. Sherwood LM, Mayer GP, Ramberg CF Jr, Kronfeld DS, Aurbach GD, Potts JT Jr. Regulation of parathyroid hormone secretion: proportional control by calcium, lack of effect of phosphate. *Endocrinology*. 1968;83(5):1043-51.
36. Sela-Brown A, Silver J, Brewer G, Naveh-Many T. Identification of AUF1 as a parathyroid hormone mRNA 3'-untranslated region-binding protein that determines parathyroid hormone mRNA stability. *J Biol Chem*. 2000;275(10):7424-9.
37. Silver J, Russell J, Sherwood LM. Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(12):4270-3.
38. Henry HL, Norman AW. Studies on the mechanism of action of calciferol VII. Localization of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ in chick parathyroid glands. *Biochem Biophys Res Commun*. 1975;62(4):781-8.

39. Habener JF, Potts JT Jr. Relative effectiveness of magnesium and calcium on the secretion and biosynthesis of parathyroid hormone in vitro. *Endocrinology*. 1976;98(1):197-202.
40. Takatsuki K, Hanley DA, Sherwood LM. Effects of magnesium ion on parathyroid hormone secretion in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1980;32(3):201-6.
41. Brown EM, Gardner DG, Windeck RA, Aurbach GD. Relationship of Intracellular 3',5'-Adenosine Monophosphate Accumulation to Parathyroid Hormone Release from Dispersed Bovine Parathyroid Cells. *Endocrinology* 1978;103:2323-2333.
42. Mayer GP, Hurst JG, Barto JA, Keaton JA, Moore MP Effect of Epinephrine on Parathyroid Hormone Secretion in Calves. *Endocrinology* 1979; 104:1181-1187.
43. Norberg KA , Persson B , Granberg PO. Adrenergic innervation of the human parathyroid glands. *Acta Chir Scan* 1975; 141(5):319-322.
44. Shah JH, Motto GS, Kukreja SC, Hargis GK, Williams GA. Stimulation of the secretion of parathyroid hormone during hypoglycemic stress. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;41(4):692-6.
45. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007;117(12):4003-8.
46. Krajisnik T, Björklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerström G, Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007;195(1):125-31.
47. Nabeshima Y. Discovery of alpha-Klotho unveiled new insights into calcium and phosphate homeostasis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2009;85(3):125-41.
48. Imura A, Tsuji Y, Murata M, Maeda R, Kubota K, Iwano A et al. alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science*. 2007;316(5831):1615-8.
49. Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 May;82(5):1522-7.
50. Vincent A, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, Khosla S. Effect of estrogen replacement therapy on parathyroid hormone secretion in elderly postmenopausal women. *Menopause*. 2003;10(2):165-71.
51. Wong C, Lai T, Hilly JM, Stewart CE, Farndon JR. Selective estrogen receptor modulators inhibit the effects of insulin-like growth factors in hyperparathyroidism. *Surgery*. 2002;132(6):998-1006.

52. Williams GA, Peterson WC, Bowser EN, Henderson WJ, Hargis GK, Martinez NJ. Interrelationship of parathyroid and adrenocortical function in calcium homeostasis in the rat. *Endocrinology*. 1974;95(3):707-12.
53. Lancer SR, Bowser EN, Hargis GK. The effect of growth hormone on parathyroid function in rats. *Endocrinology*. 1976; 98(5):1289-93.
54. Clemens TL. Cardiovascular Biology of the Parathyroid Hormone-Related Proteins. In: Levin ER, Nadler JL, editors. *Endocrinology of Cardiovascular Function*. 1st ed., Springer US, 1998; p: 237-254.
55. Schlüter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res*. 1998;37(1):34-41.
56. Kawashima H. Parathyroid hormone causes a transient rise in intracellular ionized calcium in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990 Jan 30;166(2):709-14.
57. Hara M, Liu YM, Zhen L, Cohen IS, Yu H, Danilo P Jr, et al. Positive chronotropic actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide are associated with increases in the current, $I(f)$, and the slope of the pacemaker potential. *Circulation*. 1997;96(10):3704-9.
58. Shimoyama M, Ogino K, Furuse Y, Uchida K, Kinugasa Y, Tomikura Y, et al. Signaling pathway and chronotropic action of parathyroid hormone in isolated perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001 Oct;38(4):491-9.
59. Katoh Y, Klein KL, Kaplan RA, Sanborn WG, Kurokawa K. Parathyroid hormone has a positive inotropic action in the rat. *Endocrinology*. 1981;109(6):2252-4.
60. Nickols GA, Nana AD, Nickols MA, DiPette DJ, Asimakis GK. Hypotension and cardiac stimulation due to the parathyroid hormone-related protein, humoral hypercalcemia of malignancy factor. *Endocrinology*. 1989 Aug;125(2):834-41.
61. Ogino K, Burkhoff D, Bilezikian JP. The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology*. 1995; 136(7):3024-30.
62. Riddle RC, Macica CM, Clemens TL. Vascular, Cardiovascular and Neurological Actions of Parathyroid-Related Protein. IN: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin J editors. *Principles of Bone Biology: Two-Volume Set*. 3rd ed., Academic Press Inc., New York, 2008; p. 733-748.
63. Rambašek M, Ritz E, Rascher W, Kreusser W, Mann JF, Kreye VA, et al. Vascular effects of parathyroid hormone (PTH). *Adv Exp Med Biol*. 1982;151:619-32.

64. Young EW, Bukoski RD, McCarron DA. Calcium metabolism in experimental hypertension. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1988;187, 123–141.
65. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep.* 2008;6(2):77-83.
66. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(7):1606-15.
67. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int.* 1998;54(5):1720-5.
68. Hedbäck G, Odén A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism-an update. *Eur J Clin Invest.* 1998;28(4):271-6.
69. Ljunghall S, Jakobsson S, Joborn C, Palmér M, Rastad J, Akerström G. Longitudinal studies of mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1991;6 Suppl 2:S111-6; discussion S121-4.
70. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Grant CS, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med.* 1998;104(2):115-22.
71. Broulik PD, Horký K, Pacovský V. Blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Exp Clin Endocrinol.* 1985; 86(3):346-52.
72. Jorde R, Bonna KH, Sundsfjord J. Population based study on serum ionised calcium, serum parathyroid hormone, and blood pressure. The Tromsø study. *Eur J Endocrinol.* 1999;141(4):350-7.
73. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med.* 2007;261(6):558-65.
74. Lind L, Ljunghall S. Parathyroid hormone and blood pressure—is there a relationship? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(4):450-1.
75. Jorde R, Svartberg J, Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J Hypertens.* 2005;23(9):1639-44.
76. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism.* 2012;61(4):450-8.

77. Kota SK, Kota SK, Jammula S, Meher LK, Panda S, Tripathy PR, et al. Renin-angiotensin system activity in vitamin D deficient, obese individuals with hypertension: An urban Indian study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011; 15(Suppl4): S395–S401.
78. Gennari C, Nami R, Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems. *Miner Electrolyte Metab.* 1995;21(1-3):77-81.
79. Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(8):967-73.
80. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(1):69-74.
81. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):106-12.
82. Längle F, Abela C, Koller-Strametz J, Mittelböck M, Bergler-Klein J, Stefenelli T, et al. Primary hyperparathyroidism and the heart: cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data. *World J Surg.* 1994;18(4):619-24.
83. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(3):321-8.
84. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J.* 2003;24(22):2054-60.
85. Rubin MR, Maurer MS, McMahon DJ, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3326-30.
86. Smith JC, Page MD, John R, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol Metab.* 2000 Oct;85(10):3515-9.
87. Baykan M, Erem C, Erdogan T, Ersöz HO, Gedikli O, Korkmaz L, et al. Assessment of left ventricular diastolic function and the Tei index by tissue Doppler imaging in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(4):483-8.
88. Dalberg K, Brodin LA, Juhlin-Dannfelt A, Farnebo LO. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study. *Eur J Surg.* 1996;162(3):171-6.

89. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3849-56.
90. Nuzzo V, Tauchmanovà L, Fonderico F, Trotta R, Fittipaldi MR, et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2002 Oct;147(4):453-9.
91. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease-a review. *Eur Heart J.* 2004;25(20):1776-87.
92. Neves KR, Graciolli FG, dos Reis LM, Graciolli RG, Neves CL, Magalhães AO, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int.* 2007;71(12):1262-70.
93. Coen G. Calcimimetics, parathyroid hormone, and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74(10):1229-31.
94. Soares MJ, Ping-Delfos WC, Sherriff JL, Nezhad DH, Cummings NK, Zhao Y. Vitamin D and parathyroid hormone in insulin resistance of abdominal obesity: cause or effect? . *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(12):1348-52.
95. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, Ryu JM, McGullam JL, Tsai GP, et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism.* 2000;49(11):1501-5.
96. Hagström E, Lundgren E, Rastad J, Hellman P. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):33-9.
97. Hagström E, Lundgren E, Lithell H, Berglund L, Ljunghall S, et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):253-60.
98. Gandhi S, Myers RB. Can parathyroid hormone be used as a biomarker for heart failure? *Heart Fail Rev.* 2013;18(4):465-73.
99. Kamalov G, Bhattacharya SK, Weber KT. Congestive heart failure: Where homeostasis begets dyshomeostasis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010; 56(3): 320–328.
100. Sugimoto T, Tanigawa T, Onishi K, Fujimoto N, Matsuda A, Nakamori S, et al. Serum intact parathyroid hormone levels predict hospitalisation for heart failure. *Heart.* 2009;95:395–398.

101. Schierbeck LL, Jensen TS, Bang U, Jensen G, Køber L, Jensen JE. Parathyroid hormone and vitamin D-markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(6):626-32.
102. Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundstrom J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009;119:2765–2771.
103. Cha H, Jeong HJ, Jang SP, Kim JY, Yang DK, Oh JG, et al. Parathyroid hormone accelerates decompensation following left ventricular hypertrophy *Exp Mol Med.* 2010; 42(1):61-8.
104. Tingberg E, Ohlin AK, Gottsäter A, Ohlin H. Lipid peroxidation is not increased in heart failure patients on modern pharmacological therapy. *Int J Cardiol.* 2006; 112(3):275-81.
105. Borkowski BJ, Cheema Y, Shahbaz AU, Bhattacharya SK, Weber KT. Cation dyshomeostasis and cardiomyocyte necrosis: the Fleckenstein hypothesis revisited. *Eur Heart J.* 2011;32(15):1846-53.
106. Carlstedt F, Lind L, Joachimsson PO, Rastad J, Wide L, Ljunghall S. Circulating ionized calcium and parathyroid hormone levels following coronary artery by-pass surgery. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:47–53.
107. Carlstedt F, Lind L, Rastad J, Stjernstrom H, Wide L, Ljunghall S. Parathyroid hormone and ionized calcium levels are related to the severity of illness and survival in critically ill patients. *Eur J Clin Invest* 1998;28:898–903.
108. Carlstedt F, Lind L, Wide L, Lindahl B, Hanni A, Rastad J, Ljunghall S. Serum levels of parathyroid hormone are related to the mortality and severity of illness in patients in the emergency department. *Eur J Clin Invest* 1997;27:977–981.
109. Hastbacka J, Pettila V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1264–1269.
110. Joborn H, Hjemdahl P, Larsson PT, Lithell H, Lundin L, Wide L, Ljunghall S. Platelet and plasma catecholamines in relation to plasma minerals and parathyroid hormone following acute myocardial infarction. *Chest* 1990;97:1098–1105.
111. Karlsberg RP, Cryer PE, Roberts R. Serial plasma catecholamine response early in the course of clinical acute myocardial infarction: relationship to infarct extent and mortality. *Am Heart J* 1981;102:24–29.
112. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Ritz E, Boehm BO, Grammer TB, et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J.* 2010;31(13):1591-8.

113. Grandi NC, Breitling LP, Hahmann H, Wüsten B, März W, Rothenbacher D, et al. Serum parathyroid hormone and risk of adverse outcomes in patients with stable coronary heart disease. *Heart*. 2011;97(15):1215-21.
114. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Brouwer IA. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J*. 2013;165(5):655-64, 664.e1-5.
115. Shekarkhar S., Foroughi M., Moatamedi M., Gachkar L. The association of serum parathyroid hormone and severity of coronary artery diseases. *Coron. Artery Dis*. 2014; 25:339-342.
116. Bosworth C, Sachs MC, Duprez D, Hoofnagle AN, Ix JH, Jacobs DR Jr, et al. Parathyroid hormone and arterial dysfunction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(3):429-36.
117. Folsom AR, Alonso A, Misialek JR, Michos ED, Selvin E, Eckfeldt JH, et al. Parathyroid hormone concentration and risk of cardiovascular diseases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2014;168(3):296-302.
118. Reis JP, von Mühlen D, Michos ED, Miller ER 3rd, Appel LJ, Araneta MR, et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):585-90.
119. Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, et al. Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin d status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5477-81.
120. Ljunghall S, Lundin L, Hvarfner A, Joborn H, Wide L. Serum electrolytes and parathyroid hormone concentrations in acute myocardial infarction. *Exp Clin Endocrinol*. 1986;88(1):95-100.
121. Brunner S, Theiss HD, Murr A, Negele T, Franz WM. Primary hyperparathyroidism is associated with increased circulating bone marrow- derived progenitor cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(6):E1670-5.
122. Coppolino G, Bolignano D, De Paola L, Giulino C, Mannella A, Riccio M, et al. Parathyroid hormone and mobilization of circulating bone marrow-derived cells in uremic patients. *J Investig Med*. 2011;59(5):823-8.
123. Ballen KK, Shpall EJ, Avigan D, Yeap BY, Fisher DC, McDermott K et al. Phase I trial of parathyroid hormone to facilitate stem cell mobilization. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(7):838Y843.

124. Huber BC, Grabmaier U, Brunner S. Impact of parathyroid hormone on bone marrow-derived stem cell mobilization and migration. *World J Stem Cells* 2014; 6(5): 637-643.
125. Zaruba MM, Huber BC, Brunner S, Deindl E, David R, Fischer R, et al. Parathyroid hormone treatment after myocardial infarction promotes cardiac repair by enhanced neovascularization and cell survival. *Cardiovasc Res.* 2008;77(4):722-31.
126. Brunner S, Weinberger T, Huber BC, Segeth A, Zaruba MM, Theiss HD, et al. The cardioprotective effects of parathyroid hormone are independent of endogenous granulocyte-colony stimulating factor release. *Cardiovasc Res.* 2012;93(2):330-9.
127. Cannon CP, Greenberg BH Risk stratification and prognostic factors in the post-myocardial infarction patient. *Am J Cardiol.* 2008 Sep 8;102(5A):13G-20G.
128. Januzzi JL Jr, Felker GM. Surfing the biomarker tsunami at JACC: heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(3):213-5.
129. Ahmad MI, Sharma N. Biomarkers in Acute Myocardial Infarction. *J Clin Exp Cardiol* 2012; 3(11):222-11.
130. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med.* 2010;8:34.
131. Maeda K, Tsutamota T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular enddiastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825–32.
132. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986;324:473-6.
133. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, Nicholls MG, Espiner EA, Ikram H, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(6):1134-9.
134. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R. Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* 1985;76:1807-11.
135. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984;247(5 Pt 2):F863-6.
136. Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1221-7.

137. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990;86:1690-7.
138. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension*. 1995;25(2):227-34.
139. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL Jr. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol*. 2008;101(3A):3-8.
140. Crilley J, Farrer M. Left ventricular remodelling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction. *Heart*. 2001; 86(6): 638–642.
141. Choy AM, Darbar D, Lang CC, Pringle TH, McNeill GP, Kennedy NS, et al. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic, and neurohormonal methods. *Br Heart J*. 1994;72(1):16-22.
142. Lorgis L, Zeller M, Dentan G, Sicard P, Buffet P, L'Huillier I, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly people with acute myocardial infarction: prospective observational study. *BMJ* 2009, 338:b1605.
143. Dorobantu M, Fruntelata AG, Scafa-Udriste A, Tautu OF. B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Left Ventricular (LV) Function in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI). *Maedica (Buchar)*. 2010;5(4):243-9.
144. Scirica BM, Kadakia MB, de Lemos JA, Roe MT, Morrow DA, Li S, et al. Association between natriuretic peptides and mortality among patients admitted with myocardial infarction: a report from the ACTION Registry(R)-GWTG™. *Clin Chem*. 2013;59(8):1205-14.
145. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Rifai N, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(2):335-9.
146. Ohlmann P, Jaquemin L, Morel O, El Behliti R, Faure A, Michotey MO, et al. Prognostic value of C-reactive protein and cardiac troponin I in primary percutaneous interventions for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;152(6):1161-7.
147. Suleiman M, Khatib R, Agmon Y, Mahamid R, Boulos M, Kapeliovich M, et al. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47:962-968.
148. American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial

infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):485-510.

149. 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, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.

150. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-69.

151. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997, 96:778-784.

152. Grande P, Hansen BF, Christiansen C, Naestoft J. Estimation of acute myocardial infarct size in man by serum CK-MB measurements. *Circulation*. 1982;65(4):756-64.

153. Christenson RH, Vollmer RT, Ohman EM, Peck S, Thompson TD, Duh SH, et al. Relation of temporal creatine kinase-MB release and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TAMI Study Group. *Am J Cardiol*. 2000;85(5):543-7.

154. Chin CT, Wang TY, Li S, Wiviott SD, deLemos JA, Kontos MC, et al. Comparison of the prognostic value of peak creatine kinase-MB and troponin levels among patients with acute myocardial infarction: a report from the Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-get with the guidelines. *Clin Cardiol*. 2012;35(7):424-9.

155. Nienhuis MB, Ottervanger JP, de Boer MJ, Dambrink JH, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Prognostic importance of creatine kinase and creatine kinase-MB after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(4):673-9.

156. Biasucci LM, Della Bona R. Prognostic biomarkers in ST-segment elevation myocardial infarction: a step toward personalized medicine or a tool in search of an application? *JACC* 2011; 57(1): 37-39.

157. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez GE. Glycemic Control in Non-Diabetic Critically Ill Patients. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism* 2011; 25(5): 813–824.

158. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American

Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2008;117(12):1610-9.

159. Müdespacher D, Radovanovic D, Camenzind E, Essig M, Bertel O, Erne P, et al. Admission glycaemia and outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4(4):346-52.

160. Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, Gudbjörnsdóttir S, Karlsson T, Perers E, et al. Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2007;116(3):315-20.

161. Gardner LS, Nguyen-Pham S, Greenslade JH, Parsonage W, D'Emden M, Than M, et al. Admission glycaemia and its association with acute coronary syndrome in Emergency Department patients with chest pain. *Emerg Med J*. 2015;32(8):608-12.

162. Monteiro S, Monteiro P, Gonçalves F, Freitas M, Providência LA. Hyperglycaemia at admission in acute coronary syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(2):155-9.

163. Straumann E, Kurz DJ, Muntwyler J, Stettler I, Furrer M, Naegeli B, et al. 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.

164. Timmer JR, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dambrink JH, Miedema K, Hoorntje JC, et al. Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *QJM*. 2006;99(4):237-43.

165. Chakrabarti AK, Singh P, Gopalakrishnan L, Kumar V, Doherty ME, Abueg C. Admission Hyperglycemia and Acute Myocardial Infarction: Outcomes and Potential Therapies for Diabetics and Nondiabetics. *Cardiology Research and Practice*. 2012 (2012); p.1-6.

166. Pieper GM, Riaz-ul-Haq. Activation of nuclear factor-kB in cultured endothelial cells by increased glucose concentration: prevention by calphostin C. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;30:528–532.

167. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsh IB; American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals [published corrections appear in *Diabetes Care*. 2004;27:856 and 2004;27:1255]. *Diabetes Care*. 2004;27:553–591.

168. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Syed T, Bandyopadhyay A, Dandona P. Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. *Am J Clin Nutr* 2004;80:51-7.

169. Oliver MF. Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *Am J Med* 2002;112:305-11.
170. Bounous EP, Califf RM, Harrell FE, Hinohara T, Mark DB, Ideker R et al. Prognostic value of the simplified Selvester QRS score in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 35-41.
171. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.
172. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA. et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108.
173. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, 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.
174. Shishehbor MH, Lauer MS, Singh IM, Chew DP, Karha J, Brener SJ, et al. In unstable angina or non-ST-segment acute coronary syndrome, should patients with multivessel coronary artery disease undergo multivessel or culprit-only stenting? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(8):849-54.
175. Lee HJ, Song YB, Hahn JY, Kim SM, Yang JH, Choi JH, et al. Multivessel vs single-vessel revascularization in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and multivessel disease in the drug-eluting stent era. *Clin Cardiol*. 2011; 34(3):160-5.
176. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7.
177. DeGeare VS, Boura JA, Grines LL, O'Neill WW, Grines CL. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001;87(9):1035-8.
178. Denktas AE, Anderson HV, McCarthy J, Smalling RW. Total ischemic time: the correct focus of attention for optimal ST-segment elevation myocardial infarction care. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(6):599-604.
179. Solhpour A, Chang KW, Arain SA, Balan P, Loghin C, McCarthy JJ, et al. Ischemic time is a better predictor than door-to-balloon time for mortality and infarct size in ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(7):1194-200.

180. Kammler J, Kypta A, Hofmann R, Kerschner K, Grund M, Sihorsch K, et al. 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.
181. Cura FA, L'Allier PL, Kapadia SR, Houghtaling PL, Dipaola LM, Ellis SG, et al. Predictors and prognosis of suboptimal coronary blood flow after primary coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2001;88(2):124-8.
182. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation.* 2002;105(15):1760-3.
183. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation.* 2003 Jul 22;108(3):250-2.
184. Rouleau JL, Packer M, Moyé L, de Champlain J, Bichet D, Klein M, et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(3):583-91.
185. Shah JH, Motto GS, Kukreja SC, Hargis GK, Williams GA. Stimulation of the secretion of parathyroid hormone during hypoglycemic stress. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41(4):692-6.
186. Sugimoto T, Dohi K, Onishi K, Yamada T, Horiguchi M, Takamura T, et al. Prognostic value of serum parathyroid hormone level in acute decompensated heart failure. *Circ J.* 2014;78(11):2704-10.
187. Tastan I, Schreckenber R, Mufti S, Abdallah Y, Piper HM, Schlüter KD. Parathyroid hormone improves contractile performance of adult rat ventricular cardiomyocytes at low concentrations in a non-acute way. *Cardiovasc Res* 2009; 82(1): 77 – 83.
188. Loring Z, Chelliah S, Selvester RH, Wagner G, Strauss DG. A detailed guide for quantification of myocardial scar with the Selvester QRS score in the presence of electrocardiogram confounders. *J Electrocardiol.* 2011;44(5):544-54.
189. Rovers WC, van Boreen MC, Robinson M, Martin TN, Maynard C, Wagner GS, et al. Comparison of the correlation of the Selvester QRS scoring system with cardiac contrast-enhanced magnetic resonance imaging-measured acute myocardial infarct size in patients with and without thrombolytic therapy. *J Electrocardiol.* 2009;42(2):139-44.
190. Strauss DG, Selvester RH. The QRS complex--a biomarker that "images" the heart: QRS scores to quantify myocardial scar in the presence of normal and abnormal ventricular conduction. *J Electrocardiol.* 2009; 42(1):85–96.

191. Roubin GS, Shen WF, Kelly DT, Harris PJ. The QRS scoring system for estimating myocardial infarct size: clinical, angiographic and prognostic correlations. *J Am Coll Cardiol.* 1983;2(1):38-44.
192. Barbagelata A, Califf RM, Sgarbossa EB, Knight D, Mark DB, Granger CB, et al. Prognostic value of pre-discharge electrocardiographic measurement of infarct size after thrombolysis: insights from GUSTO I Economics and Quality of Life substudy. *Am Heart J.* 2004;148(5):795-802.
193. Tjandrawidjaja MC, Fu Y, Westerhout CM, Wagner GS, Granger CB, Armstrong PW. Usefulness of the QRS score as a strong prognostic marker in patients discharged after undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106(5):630-4.
194. Risk stratification and survival after myocardial infarction. [No authors listed] *N Engl J Med.* 1983;309(6):331-6.
195. Dagues N, Hindricks G. Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *Eur Heart J.* 2013;34(26):1964-71.
196. Hartikainen JE, Malik M, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(2):296-304.
197. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2006;151(2):419-25.
198. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, et al. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 2;39(1):30-6.
199. Pride YB, Giuseffi JL, Mohanavelu S, Harrigan CJ, Manning WJ, Gibson CM. Relation between infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction treated successfully by percutaneous coronary intervention and left ventricular ejection fraction three months after the infarct. *Am J Cardiol.* 2010;106(5):635-40.
200. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJS, Cleland JGF, Pennell DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable?. *Eur Heart J* 2000; 21(16), 1387-1396.

201. Piérard LA, Lancellotti P. Risk stratification after myocardial infarction: toward novel quantitative assessment of left ventricular mechanics? *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(22):1823-5.
202. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The Echo Manual.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
203. Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Hol PK, et al. Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(2):187-94.
204. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239.
205. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.
206. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107(22):2786-92.
207. Velders MA, Wallentin L, Becker RC, van Boven AJ, Himmelmann A, Husted S et al. Biomarkers for risk stratification of patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: Insights from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes trial. *Am Heart J.* 2015;169(6):879-889.e7.
208. Damman P, Beijk MA, Kuijt WJ, Verouden NJ, van Geloven N, Henriques JP et al. Multiple biomarkers at admission significantly improve the prediction of mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(1):29-36.
209. de Lemos JA, Morrow DA. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application? *Circulation.* 2002;106(23):2868-70.
211. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology.* 1994;85(5):334-40.
212. Tóth M, Vuorinen KH, Vuolteenaho O, Hassinen IE, Uusimaa PA, Leppäluoto J, et al. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am J Physiol.* 1994;266(4 Pt 2):H1572-80.

213. Sano T, Tanaka A, Namba M, Nishibori Y, Nishida Y, Kawarabayashi T, C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108(3):282-5.
214. Lagrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt FW, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997;95(1):97-103.
215. Nikfardjam M, Müllner M, Schreiber W, Oschatz E, Exner M, Domanovits H, et al. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med*. 2000;247(3):341-5.
216. Ohlmann P, Jaquemin L, Morel O, El Behlgiti R, Faure A, Michotey MO, et al. Prognostic value of C-reactive protein and cardiac troponin I in primary percutaneous interventions for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;152(6):1161-7.
217. Sanchis J, Bodí V, Llácer A, Núñez J, Facila L, Ruiz V, et al. Usefulness of C-reactive protein and left ventricular function for risk assessment in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):766-9.
218. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C, Palmerini T, Saia F, Taglieri N, et al. 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.
219. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Nov 18-25;64(20):2101-8.
220. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999;341(19):1413-9.
221. 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 Jan 4;361(9351):13-20.
222. Nielsen PH, Maeng M, Busk M, Mortensen LS, Kristensen SD, Nielsen TT, et al. Primary angioplasty versus fibrinolysis in acute myocardial infarction: long-term follow-up in the Danish acute myocardial infarction 2 trial. *Circulation*. 2010;121(13):1484-91.
223. Iima T, Fujinaga H, Yokoyama Y, Harada K. Serum phosphate level predicts poor outcomes after primary PCI for acute myocardial infarction. *JACC* 2016; 67(13S): 491-491.

224. Aronson D, Kapeliovich M, Hammerman H, Dragu R. The Relation between Serum Phosphorus Levels and Clinical Outcomes after Acute Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2013; 8(3): e58348.
225. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J*. 2003;145(6):1094-101.
226. Jhund PS, McMurray JJ. Heart failure after acute myocardial infarction: a lost battle in the war on heart failure? *Circulation*. 2008;118(20):2019-21.
227. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón H, et al. Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2004;109:494-499,
228. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA*. 2007;297(17):1892-900.
229. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P. C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction: Association With Heart Failure *Am Heart J*. 2003;145(6).
230. Lu X, Wang Y, Meng H, Chen P, Huang Y, et al. Association of Admission Serum Calcium Levels and In-Hospital Mortality in Patients with Acute ST-Elevated Myocardial Infarction: An Eight-Year, Single-Center Study in China. *PLoS ONE* 2014; 9(6): e99895.
231. Yamaguchi J, Kasanuki H, Ishii Y, Yagi M, Nagashima M, Fujii S, Koyanagi R, Serum creatinine on admission predicts long-term mortality in acute myocardial infarction patients undergoing successful primary angioplasty: data from the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction (HIJAMI) Registry. *Circ J*. 2007;71(9):1354-9.
232. Walsh CR, O'Donnell CJ, Camargo CA Jr, Giugliano RP, Lloyd-Jones DM. Elevated serum creatinine is associated with 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2002;144(6):1003-11.
233. Zhao L, Wang L, Zhang Y. Elevated admission serum creatinine predicts poor myocardial blood flow and one-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2009;21(10):493-8.
234. Karur S, Veerappa V, Nanjappa MC. Study of vitamin D deficiency prevalence in acute myocardial infarction. *IJC Heart & Vessels* 204; 3: 57 – 59.

235. Aleksova A, Belfiore R, Carriere C, Kassem S, La Carrubba S, Barbati G, et al. Vitamin D Deficiency in Patients with Acute Myocardial Infarction: An Italian Single-Center Study. *Int J Vitam Nutr Res.* 2015;85(1-2):23-30.

236. Heine GH, Nangaku M, Fliser D. Calcium and phosphate impact cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2013;34(15):1112-21.

237. Ng LL, Sandhu JK, Squire IB, Davies JE, Jones DJ. Vitamin D and prognosis in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2341-6.

Skraćenice:

ACS - akutni koronarni sindrom
AIM- akutni infarkt miokarda
ASI- akutna srčana insuficijencija
ACC/AHA- Američki koledž za kardiologiju/Američko udruženje kardiologa
BNP- B-tip natriuretskog peptida
CaSR- kalcijum senzitivni receptor (engl. calcium sensing receptor)
CK-MB - kreatin kinaza-MB frakcija
CRP- C- reaktivni protein
ECT - ekstracelularna tečnost
EF- ejekciona frakcija
EICA- engl. excessive intracellular Ca²⁺ accumulation
eGFR - stepen glomerularne filtracije (engl. estimated glomerular filtration rate)
ESC- evropsko udruženje kardiologa
FGF23-fibroblastni faktor rasta 23
GDF-15- engl. growth differentiation factor 15
HR - engl. hazard ratio
Il-6 - interleukin-6
IMT- kompleksa intima medija (engl.intima media thickness)
IQR- interkvartilni rasponom
IRA – infarkt na arteriji (engl.infarct related artery)
LVEF - ejekciona frakcija leve komore (engl. left ventricular ejection fraction)
LV- leve komore (engl. left ventricle)
NT-proBNP- N-terminalni proBNP
PBMC- mononuklearne ćelije krvi (engl. peripheral blood mononuclear cells)
PCI- perkutana koronarna intervencija
PTH - paratireoidni hormon
PTHrP – paratireoidnom hormonu sličan peptid (engl.parathyroid hormone–related protein)
RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sistem
ROS - slobodni kiseonični radikali (engl.reactive oxygen species)
SCD - iznenadne srčane smrti (engl. sudden cardiac death)
SDF-1 -stromalni faktora 1 (engl. stromal cell-derived factor-1)
SHPT - sekundarni hiperparatireoidizam
STEMI- infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta
TIMI- engl. Thrombolysis In Myocardial Infarction
TIT – ukupno ishemijsko vreme (engl. total ischemic time)
TNF- α - faktora tumorske nekroze alfa (engl. tumor necrosis factor alpha)
VEGF - vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. vascular endothelial growth factor)
WMSI- indeks segmentne pokretljivosti zidova leve komore (engl. wall motion score index)

